

УДК: 616-002.5-036.15-07

ДИАГНОСТИКА ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Е.М. Богородская^{1,2}, В.И. Литвинов¹

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, г. Москва

Обзор литературы посвящен характеристике методов диагностики латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) в различных эпидемиологических и клинических ситуациях. Уже многие годы для этих целей используют кожную туберкулиновую пробу (КТП). В последнее десятилетие широкое распространение нашли тесты оценки продукции интерферона-γ (ИФН-γ) со специфическими для M. tuberculosis (ESAT6-CFP10) антигенами. Описаны рекомендации для применения этих тестов (и их сочетаний). В настоящее время разработаны также новые кожные тесты (с использованием этих же антигенов), которые применяются на практике (главным образом в России). Разработаны и новые тесты in vitro с определением других (кроме ИФН-γ) интерлейкинов, поверхностных маркеров Т-лимфоцитов, микроРНК. Оптимальным должно быть обнаружение иммунного ответа против специфических для латентной стадии развития M. tuberculosis (дормантных) антигенов. Соответствующие тесты разработаны но широкого практического применения пока не нашли.

Ключевые слова: диагностика латентной туберкулезной инфекции, кожная туберкулиновая проба, продукция ИФН-γ, дормантные антигены

Для цитирования: Богородская Е.М., Литвинов В.И. Диагностика латентной туберкулезной инфекции (обзор литературы) // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 2. – С. 43-52. <http://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-2-43-52>

DIAGNOSIS OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION

Е.М. Bogorodskaya^{1,2}, V.I. Litvinov¹

¹ The Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health

² Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Phthisiology

The literature review is devoted to the characteristics of methods for diagnosing latent tuberculosis infection (LTBI) in various epidemiological and clinical situations. For many years, the tuberculin skin test (TST) has been used for these purposes. In the last decade, tests for assessing the production of interferon-γ (IFN-γ) with M. tuberculosis-specific antigens (ESAT6-CFP10) have become widespread. Recommendations for using these tests (and their combinations) are described. Currently, new skin tests (using the same antigens) have also been developed, which are used in practice (mainly in Russia). New in vitro tests have also been developed to determine other (except IFN-γ) interleukins, surface markers of T-lymphocytes, and microRNAs. Detection of an immune response against latent stage-specific M. tuberculosis (dormant) antigens should be optimal. Corresponding tests have been developed but have not yet found wide practical application.

Key words: diagnostics latent tuberculosis infection, tuberculin skin test, production IFN-γ, dormant antigens

For citations: Bogorodskaya E.M., Litvinov V.I. (2024) Diagnosis of latent tuberculosis infection (literature review). *Tuberculosis and socially significant diseases*, Vol. 12, № 2, pp. 43-52 (In Russ.) <http://doi.org/10.54921/2413-0346-2024-12-2-43-52>

Выявление и диагностика латентной туберкулезной инфекции (далее – ЛТИ) с точки зрения эпидемиологии туберкулеза – крайне важная проблема, решение которой необходимо для оценки потенциального резервуара туберкулезной инфекции, эпидемиологической ситуации в регионе, ее динамики, определения в группах риска лиц, которым в наибольшей степени угрожает развитие активного туберкулеза (при се-

мейных и производственных контактах с больными туберкулезом), прогноза и, соответственно, необходимости превентивного лечения.

В ряде ситуаций, прежде чем установить диагноз ЛТИ, необходимо исключить активный туберкулез (АТ).

Существуют различные варианты обследования, предлагаемые авторами при малейшем подозрении на наличие

Таблица 1. Эффективность различных стратегий скрининга для исключения активного туберкулеза перед лечением латентной туберкулезной инфекции на основе когорты из 1000 человек при исходной распространенности туберкулеза 0,5% (по A. van't Hoog и соавт.[50])

Table 1. Effectiveness of different screening strategies to exclude active tuberculosis before treatment of latent tuberculosis infection based on a cohort of 1000 people with a baseline tuberculosis prevalence of 0.5% (according to A. van't Hoog and al. [50])

Стратегия скрининга Screening strategy	Чувствительность Sensitivity (%)	Специфичность Specificity (%)	Отрицательная прогностическая ценность Negative predictive value (%)	Ложно- отрицательные результаты при скрининге False negative screening results (n)	Ложно- положительные результаты при скрининге False positive screening results (n)
Только кашель в течение более 2–3 недель Only cough for more than 2-3 weeks	35	95	99,6	3	53
Наличие кашля более 2–3 недель с последующим рентгенологическим исследованием (рентгенография грудной клетки) The presence of a cough is more 2-3 weeks followed by X-ray examination (chest X-ray)	90	56	99,7	3	23
Только один (любой) симптом активного туберкулеза * Only one (any) symptom of active tuberculosis *	77	68	99,8	1	321
Наличие любого симптома туберкулеза с последующим рентгенологическим исследованием (рентгенография грудной клетки) The presence of any symptom of tuberculosis, followed by X-ray examinations (chest X-ray)	90	56	99,8	1	141
Специфические для туберкулеза изменения на рентгенограмме Tuberculosis-specific changes on the X-ray	87	89	99,9	0,6	105
Любые изменения на рентгенограмме Any changes on the X-ray	98	75	99,9	0,1	244
Любое изменение на рентгенограмме плюс наличие любого симптома туберкулеза Any change on the X-ray plus the presence of any symptoms of tuberculosis	100	61	100	0	385

Примечание: * – включает любой из следующих симптомов: кашель, кровохарканье, лихорадку, ночную потливость, потерю веса, боль в груди, одышку и утомляемость.

Note: * – Includes any of the following symptoms: cough, hemoptysis, fever, night sweats, weight loss, chest pain, shortness of breath and fatigue.

активного туберкулеза, в первую очередь на основе клинической симптоматики, в группах риска [17, 22, 41, 50]. Один из вариантов последовательности обследования таких лиц представлен в таблице 1.

На основе выводов этой и ряда других работ, проведенных под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Н. Getahun и соавт. [22], опубликовали следующие рекомендации:

- пациентов следует расспрашивать о симптомах туберкулеза перед тестированием на ЛТИ;
- рентгенография грудной клетки может быть выполнена, если усилия направлены также на обнаружение АТ;
- лица с симптомами туберкулеза или любыми рентгенологическими отклонениями должны быть дополнительно обследованы на АТ и другую патологию;

- для тестирования на ЛТИ в странах с уровнем дохода высоким и выше среднего, где оценочная заболеваемость туберкулезом составляет менее 100 на 100 000 населения, можно использовать либо кожные туберкулиновые пробы (КТП), либо IGRA;
- IGRA не должна заменять КТП в странах с низким и средним уровнем дохода.

К. Chin и соавт. [17] суммировали некоторые данные о методах диагностики, одобренных ВОЗ, которые могут быть использованы для «разграничения» ЛТИ и АТ (табл. 2).

Многие годы единственным методом диагностики ЛТИ была кожная туберкулиновая проба. Затем начали активно внедрять модификации метода, основанного на анализе освобождения гамма-интерферона с антигенами *M. tuberculosis* – тесты IGRA, из которых наиболее применяют Quantiferon-gold и T-Spot.TB.

Таблица 2. Методы диагностики латентной туберкулезной инфекции и активного туберкулеза (одобренные ВОЗ) (по K. Chin и соавт. [17])
Table 2. Methods for diagnosing latent tuberculosis infection and active tuberculosis (WHO approved) (according to K. Chin and al. [17])

Латентная туберкулезная инфекция Latent tuberculosis infection	Активный туберкулез Active tuberculosis
<u>Кожные тесты • Skin tests</u> Кожная туберкулиновая проба (КТП) (RT23 PPD или PPD-S) C-Tb (Институт сывороток, Индия) Диаскинтест® (Generium, Российская Федерация) C-TST (ранее известный как тест ESAT6-CFP10, Anhui Zhifei Longcom, Китай) <u>Анализ высвобождения интерферона-гамма</u> <u>Analysis of interferon-gamma release</u> QuantiFERON®-TB Gold-In-Tube (Qiagen, Hilden, Германия) QuantiFERON®-TB Gold Plus (Qiagen, Hilden, Германия) T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec Ltd., Milton, Великобритания) Beijing Wantai's TB-IGRA (WanTai Biological Pharmacy Enterprise Co., Ltd., Beijing, Китай)	<u>Микроскопия • Microscopy</u> Микроскопия по Цилю – Нильсену • Ziehl – Nielsen microscopy Флуоресцентная микроскопия на светоизлучающих диодах (LED) • Fluorescence microscopy on LEDs <u>Культуральное исследование • Cultural research</u> Плотная среда (Левенштейна – Йенсена) Löwenstein – Jensen medium Жидкие среды • Liquid media <u>Тесты на амплификацию нуклеиновых кислот</u> <u>Nucleic acid amplification tests</u> Xpert® MTB/RIF, Xpert® MTB/RIF Ultra, and Xpert® MTB/XDR (Cepheid) Truenat™ (Molbio) Abbott RealTime MTB and Abbott RealTime MTB RIF/INH (Abbott) BD MAX™ MDR-TB (Becton Dickinson) cobas® MTB and cobas MTB-RIF/INH (Roche) FluoroType® MTBDR and FluoroType® MTB (Hain Lifescience/ Bruker) TB-LAMP (Eiken) <u>Линейные зондовые анализы • Linear probe analyses</u> GenoType® MTBDRplus v1 and v2; GenoType® MTBDRsl, (Hain Lifescience/Bruker) Genoscholar™ NTM+MDRTB II; Genoscholar™ PZA-TB II (Nipro) <u>Латеральный поток • Lateral flow</u> Alere Determine™ TUB LAM Ag (Алепе)

Дискуссия об их преимуществах и недостатках продолжается, особенно в ситуациях, когда оптимальным является сочетание методик (КТП, а затем IGRA) [17, 18, 21, 26, 28, 32, 33, 36, 38, 40, 51]. Высказывания ученых в отношении тестирования могут быть совершенно различными:

- Тестирование IGRA должно проводиться в контексте общей оценки риска развития ЛТИ с учетом истории болезни, факторов риска, рентгенологического исследования грудной клетки и КТП.
- На наличие ЛТИ следует обследовать лиц, которые могут извлечь пользу от профилактического лечения (является ли профилактическое лечение необходимым?)
- Клиническое/биологическое состояние, определяемое как ЛТИ, варьирует в широких пределах; оно включает в себя как лиц, ранее заразившихся и инфицированных *M. tuberculosis* с последующим персистированием (с неопределенными периодами реактивации/дормантности), так и лиц, ранее заразившихся и инфицированных *M. tuberculosis* с первичными поражениями и последующим самоизлечением.
- Тесты IGRA напрямую не выявляют ЛТИ; они указывают на наличие адаптивного иммунного ответа, направленного на определенный набор антигенов *M. tuberculosis*.
- Важно, что для постановки IGRA требуется только одно посещение.
- Скрининг на ЛТИ с помощью IGRA имеет следующие преимущества по сравнению с КТП:

- Повторная постановка КТП (в отличие от IGRA) часто приводит к усилению реакции на туберкулин («бустерный эффект»), что может усложнить интерпретацию последующих результатов тестов.
- Из-за использования более специфических антигенов меньше частота ложноположительных случаев IGRA, особенно в странах, где практикуется вакцинация BCG. Это приводит к сокращению частоты ненужного лечения и экономии средств.
- Следует отметить, что лечение ЛТИ не является полностью безопасным.
- Тем не менее применение IGRA для выявления ЛТИ имеет определенные ограничения:
 - пока недостаточно данных об эффективности IGRA в возрасте до 5 лет (особенно младше 2 лет) и у лиц с ослабленным иммунитетом, при серийном тестировании;
 - данные о IGRA при скрининге медицинских работников, контактных лиц и расследовании вспышек в странах с низким и средним уровнем дохода были недостаточно информативными в связи с тем, что дизайн исследований в этих условиях был очень разнородным;
 - на чувствительность IGRA (как и КТП) влияет иммунный статус;
 - стоимость IGRA может быть недоступно высокой.
- IGRA являются предпочтительными, а КТП – приемлемыми при тестировании лиц:

Tuberculosis and socially significant diseases • 2024. – Vol. 12. – # 2 (46)

Таблица 3. Обследование для выявления латентной туберкулезной инфекции в зависимости от иммунного статуса
(по L. Muñoz и соавт. [37])

Table 3. Examination to detect latent tuberculosis infection depending on immune status (according to L. Muñoz and al. [37])

Этапы обследования Stages of the survey	Отсутствие иммунодепрессии Absence of immunosuppression	Наличие иммунодепрессии (включая ВИЧ, пациентов с ИМИД, начало терапии анти-ФНО-α, пациенты, ожидающие трансплантацию) The presence of immunosuppression (including HIV, patients with IMID, initiation of anti-TNF-α therapy, patients awaiting transplantation)
Первый шаг The first step	Всегда исключать активный туберкулез (изучение анамнеза и общее обследование, рентгенография грудной клетки, микроскопия мокроты и посев, а также другие тесты при подозрении на внегочечный туберкулез) Always exclude active tuberculosis (anamnesis and general examination, chest X-ray, sputum microscopy and culture, as well as other tests if extrapulmonary tuberculosis is suspected)	
Когда проводить тестирование? When conduct testing?	Недавняя инфекция (исследование по отслеживанию контактов) Профессиональный риск у медицинских работников Recent infection (contact tracking study) Occupational risk for medical professionals	При постановке диагноза ВИЧ до начала ИТ When making an HIV diagnosis before the start of IC
Как работает КТП? How does STT work?	Хорошая чувствительность Good sensitivity	Меньшая чувствительность из-за ослабления иммунитета Less sensitivity due to weakened immunity
	Низкая специфичность: высокая доля ложноположительных реакций у вакцинированных BCG лиц Low specificity: high proportion of false positive reactions in BCG vaccinated individuals	
	Недавняя инфекция • Recent infection	Отсрочка постановки теста не требуется Postponement of the test is not required
Как работает IGRA? How does IGRA work?	Хорошая чувствительность • Good sensitivity	Меньшая чувствительность, чем у здоровых субъектов, но более высокая, чем у КТП Lower sensitivity than in healthy subjects, but higher than in STT
	Хорошая специфичность • Good specificity	Хорошая специфичность • Good specificity
	Недавняя инфекция • Recent infection	Отсрочка постановки теста не требуется
Рекомендуемые стратегии диагностики ЛТИ и направления пациентов на профилактическое лечение Recommended strategies for the diagnosis of LTI and referral of patients for preventive treatment	Ожидается высокая распространенность туберкулезной инфекции: IGRA High prevalence of tuberculosis infection is expected: IGRA	Большинство руководств рекомендует КТП и IGRA для максимальной чувствительности; в нескольких исследованиях использовали только IGRA без каких-либо проблем Most guidelines recommend STT and IGRA for maximum sensitivity; several studies have used only IGRA without any problems
	Ожидается высокая распространенность туберкулеза: IGRA Ожидается низкая распространенность туберкулеза: двухэтапная стратегия: положительная КТП, за которой следует IGRA High prevalence of tuberculosis is expected: IGRA Low prevalence of tuberculosis is expected: two-stage strategy: positive STT followed by IGRA	

Примечание: КТП – кожная туберкулиновая проба; IGRA – анализ высвобождения интерферона-γ;

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ИМИД – иммуноопосредованные воспалительные заболевания (ревматоидные и др.);

ФНО-α – фактор некроза опухоли; ИТ – иммуносупрессивная терапия.

Note: STT – skin tuberculin test; IGRA – analysis of interferon-γ release; HIV – human immunodeficiency virus;

IMID – immuno-mediated inflammatory diseases (rheumatoid, etc.); TNF-α – tumor necrosis factor; IT – immunosuppressive therapy.

• с высокой вероятностью того, что они не придут к врачу на повторный прием для оценки результатов КТП (например, бездомные и наркоманы);

• получавших BCG (при вакцинации или лечении рака); использование IGRA в этих случаях может повысить диагностическую специфичность и облегчит принятие решения о лечении ЛТИ.

В определенных ситуациях может быть рассмотрено использование двух тестов. Это может быть полезно, если первый тест (КТП или IGRA) отрицательный, в следующих ситуациях:

• когда увеличен риск инфицирования, прогрессирования и/или неблагоприятного исхода (ВИЧ-инфицированные, дети до 5 лет).

• когда существует подозрение на АТ (например, при наличии рентгенологических признаков АТ), в этом случае желательно подтверждение инфекции обнаружением *M. tuberculosis*.

У таких пациентов, при условии отрицательного первого теста, второй рассматривается как подтверждение наличия инфекции (однако даже несколько отрицательных результатов при любой комбинации тестов не может исключить инфекцию *M. tuberculosis*).

Использование обоих тестов может быть оправдано в случае положительного результата одного из них в следующих ситуациях: при необходимости исключения инфекции у медицинского работника иностранного происхождения, которому проводилась вакцинация BCG, или у здоровых лиц с низким риском инфицирования и развития АТ. В первой ситуации положительный тест IGRA даст больше оснований для проведения лечения ЛТИ по сравнению с только положительной КТП. Во второй – положительный результат второго теста подтвердит наличие инфекции.

Соответствующие подходы при выявлении ЛТИ отличаются в группах лиц с наличием или отсутствием «серьезной» иммунодепрессии (ВИЧ и др.) (табл. 3).

В настоящее время для диагностики ЛТИ используют значительное количество других подходов и методов (кроме КТП и IGRA): новые кожные пробы и тесты *in vitro*, определение продукции других (не ИФН-γ) медиаторов и их сочетаний, использование антигенов (в т.ч. продуцируемых дормантными локусами) и т.д.

В частности, разработано несколько кожных тестов, в которых используют специфические для *M. tuberculosis* антигены (ESAT-6 и CFP-10, в некоторых также TB7.7) – те же, что и в тестах IGRA (*in vitro*) [1-11, 24, 31, 47].

Y. Hamada и соавт. [24] суммировали некоторые данные о характеристике, производителях и свойствах пяти новых кожных тестов, четыре из которых используют специфичные для комплекса *M. tuberculosis* антигены ESAT-6 и CFP-10. Эти тесты включают:

- Диаскинтест (Российская Федерация);
- ЕС-Тест (недавно переименованный в C-TST) (Китай);

- C-Tb (Дания, затем Индия);
- «Идентификационный аллерген» (Китай);
- антиген DPPD (США).

Во всех этих тестах, так же как и в КТП, кожные реакции оценивают через 48–72 ч после внутрикожной инъекции.

В материалах ВОЗ [53] также приведены сведения о свойствах наиболее широко используемых кожных тестов *in vivo* (рис. 1).

Из новых кожных тестов наибольшее практическое значение имеют C-Tb, разработанный датскими исследователями [11, 27] (в настоящее время производится в Индии), и Диаскинтест (ДСТ – разработан и производится в России) [1, 3-7].

В Московском научно-практическом центре борьбы с туберкулезом были проведены исследования Диаскинтеста у больных туберкулезом взрослых и детей, у детей, вакцинированных BCG, у ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом и в других группах [2, 5, 10, 48].

Результаты обследования впервые выявленных больных туберкулезом взрослых свидетельствуют о достаточно высокой чувствительности теста – положительные реакции отмечены у 84,2% пациентов. У больных нетуберкулезными заболеваниями легких отрицательные реакции на ДСТ получены в 94,6% случаев, что свидетельствует о высокой специфичности теста. Исследования, выполненные на больных с неактивным туберкулезом и нетуберкулезными заболеваниями, также показали высокую специфичность ДСТ – 100,0% и 98,5% соответственно, в то время как специфичность теста Манту составила 29,4% у больных с нетуберкулезными заболеваниями и 26,3% – при неактивных процессах. Пока не существует «золотого стандарта» диагностики ЛТИ, трудно установить чувствительность и специфичность диагностических тестов. В наибольшей степени приближены

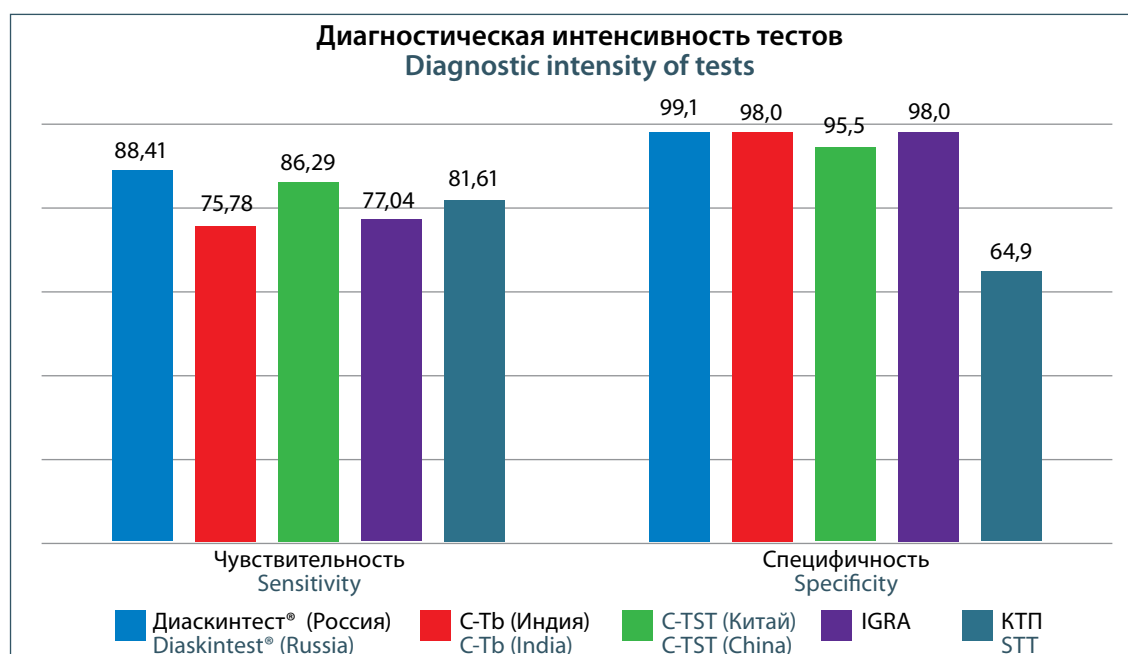


Рисунок 1. Чувствительность и специфичность новых кожных тестов на ЛТИ (по данным ВОЗ [53])

Figure 1. Sensitivity and specificity of new skin tests for LTBI (according to WHO [53])

Таблица 4. Чувствительность C-Tb, туберкулиновой кожной пробы (КТП) и QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) (по S. Hoff и соавт. [27])

Table 4. Sensitivity of C-Tb, Tuberculin Skin Test (TST) and QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) (according to S. Hoff and al. [27])

Показатели • Indicators	Точка отсчета положительного теста Starting point of a positive test	Положительный результат Positive result	Чувствительность Sensitivity
Всего • Total (n = 241)			
C-Tb	≥5 мм	178	73,9
КТП	все ≥10 мм	216	89,6
QFT-GIT	≥0,35 МЕ • мл ⁻¹	181	75,1
ВИЧ-неинфицированные • HIV-uninfected (n=146)			
C-Tb	≥5 мм	112	76,7
КТП	≥15 мм	133	91,1
КТП	≥10 мм	138	94,5
QFT-GIT	≥0,35 МЕ • мл ⁻¹	112	76,7
ВИЧ-инфицированные • HIV-infected (n=95)			
C-Tb	≥5 мм	66	69,5
КТП	≥5 мм	79	83,2
КТП	≥10 мм	78	82,1
QFT-GIT	≥0,35 МЕ • мл ⁻¹	69	72,6

к этому стандарту случаи впервые появившейся положительной туберкулиновой реакции («вираж») у детей и подростков при наличии семейного контакта с бактериовыделителями. Положительные реакции на ДСТ у таких детей обнаружены в 91,7% случаев. Среди лиц с подозрением на туберкулез легких результаты Диаскинтеста и QFT-GIT были конкордантными у более 80,0% взрослых и более 90,0% детей. У небольшого числа взрослых с бактериологически или гистологически подтвержденным туберкулезом чувствительность Диаскинтеста составила 71,0%.

В 2021 году с помощью пробы Манту были обследованы 758 634 ребенка в возрасте 0–7 лет. Положительные результа-

ты пробы отмечены у 504 567 (66,5%) из них, что объясняется высоким процентом поствакцинальной аллергии в этом возрасте. 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 проводили пробу с АТР – в 2021 году таких детей было 25 433, что составило 3,4% от всех туберкулин-положительных лиц. У большинства детей с помощью пробы Манту было констатировано наличие поствакцинальной аллергии. Среди направленных на пробу с АТР положительные реакции отмечены у 440 человек (1,7%),

Таблица 5. Типы мРНК и микроРНК, которые позволяют различить активный туберкулез и латентную туберкулезную инфекцию (по K. Chin и соавт. [17])

Table 5. Types of mRNA and microRNA that distinguish between active tuberculosis and latent tuberculosis infection (according to K. Chin and al. [17])

Анализ Analysis	Результаты • Results	Ссылка • Link
Микрочип Microchip	Позволяет дифференцировать АТ от ЛТИ • Differentiate AT from LTI • CCR2 (1,00), MSR1 (0,99), C1QB (0,97), MAPK14 (0,95), LILRB4 (0,94), C2 (0,92) и CCRL2 (0,86)	Kumar N. и соавт. [32]
РНК-Seq RNA-Seq	Позволяет дифференцировать АТ от ЛТИ • Differentiate AT from LTI • ANKRD22, APOL4, BANK1, BATF2, DHRS9, DOCK9, EPNA4, ETV7, FAM26, FMN1, NPC2, NT5E и WARS Высокая AUC • DOCK9 (0,982), NPC2 (0,976) и EPNA4 (0,940)	Rensburg I., Loxton A. и соавт. [46]
РНК-Seq RNA-Seq	Комбинированный анализ • Combined analysis • hsa-let-7i-5p, miR-122-5p, miR-148a-3p, miR-151a-3p, miR-21-5p, miR-423-5p, miR-451a и miR-486-5p позволяет классифицировать АТ и ЛТИ с точностью 71,8%	Petrilli J. и соавт. [42]
Микрочип Microchip	Позволяет дифференцировать АТ от ЛТИ • Differentiate AT from LTI • hsa-miR-130b, hsa-miR-21, hsa-miR-223, hsa-miR-302a, hsa-miR-424, hsa-miR-451 и hsa-miR-486-5p	de Araujo L. и соавт. [23]
Микрочип Microchip	Позволяет дифференцировать АТ от ЛТИ • Differentiate AT from LTI • hsa-miR-146a-5p-ST20 • hsa-miR-150-5p-CPD, ARRB2, FFAR2, NUP214, PNMA3, C20orf24, C16orf57 • hsa-miR-16-5p-CPD, C15orf39, C16orf57, TUBA1A • hsa-miR-221-3p-ANXA1, FOS, PLAUR, TIMP2, C16orf57, MDN	Hashimoto S. и соавт. [25]

Таблица 6. Антигены *M. tuberculosis*, используемые для оценки продукции ИФН-γ *in vitro* для диагностики ЛТИ (по N. Khabibullina и др. [30] – модернизировано)
Table 6. *M. tuberculosis* antigens used to assess IFN-γ production *in vitro* for the diagnosis of LTBI (according to N. Khabibullina and al. [30] - it's modernized)

Антигены • Antigens	Функция локусов • Function of loci	Оценка <i>in vitro</i> • <i>In vitro</i> evaluation
PPD	Локусы не изучены; функции разнообразны Loci have not been studied; the functions are diverse	Продукция ИФН-γ (редко) и другие тесты (сегодня этот препарат в тестах IGRA не используют); до недавнего времени – основной препарат в КТП IFN-γ products (rarely) and other tests (today this drug is not used in IGRA tests); until recently, it was the main drug in STT
ESAT-6 / CFP-10	RD1	Продукция ИФН-γ, число Т- лимфоцитов, продуцирующих ИФН-γ (и другие тесты) IFN-γ production, the number of T-lymphocytes producing IFN-γ (and other tests)
Rv1733	DosR	Продукция ИФН-γ (редко – другие тесты) IFN-γ products (rarely – other tests)
Rv1471, Rv2662, Rv3862	Локусы реактивации • Reactivation loci	
Rv2389	Локус Rpf – выход из покоящегося состояния	
Rv2660	Метаболизм в условиях пониженного поступления нутриентов Metabolism in conditions of reduced intake of nutrients	
Rv0244, Rv1909, Rv2913	Локусы со стресс-индуцированными функциями <i>M. tuberculosis</i> Loci with stress-induced functions <i>M. tuberculosis</i>	
Rv0847, Rv0967, Rv1806, Rv2380M, Rv2435n, Rv2642	Локусы экспрессируемые <i>M. tuberculosis in vivo</i> (IVE) Loci expressed by <i>M. tuberculosis in vivo</i> (IVE)	
α-кристаллин (16kDa-R2031c, hspX)	«Латентность» Latency	
Rv3407		
Rv2660, Rv2659	RD11, локус «старения» • locus of «aging»	
PPD, CFP-10, ESAT-6, Rv3879c, Rv3878, Rv3873, α-кристаллин	Различные, в том числе DosR Various, including DosR	

сомнительные – у 252 (0,99%). Все дети с положительной и сомнительной реакцией на АТР прошли обследование с помощью КТ органов грудной клетки. Среди них выявляемость туберкулеза составила 5,1% (35 больных), а выявляемость спонтанно излеченных посттуберкулезных изменений (процессов в фазе кальцинации) – 3,5% (24 человека).

В 2021 году детям 8–17 лет скрининг проводили, как и в предыдущие 2 года, только с помощью пробы с АТР. Был обследован 1 070 961 человек. Среди обследованных детей сомнительные реакции отмечены у 542 человек, положительные – у 1670 чел., что в совокупности составило 2212 человек (0,2%). Выявляемость туберкулеза в этой возрастной группе среди 2212 лиц с положительной и сомнительной реакцией на АТР составила 1,8% (40 чел.), а процессов в фазе кальцинации – 3,9% (87 чел.). Очевидно, что одноэтапный способ скрининга с помощью пробы с АТР, который проводится детям 8–17 лет, является более экономным и удобным как для медицинских работников, так и для пациентов. Однако перейти к нему при обследовании детей в возрастной группе до 7 лет в настоящее время невозможно, поскольку отбор на ревакцинацию BCG осуществляется при наличии отрицательных реакций на пробу Манту.

C-TST тест имеет сопоставимую чувствительность с T-SPOT.TB и КТП (табл. 4). Его эффективность была оценена в разных группах населения, включая ВИЧ-инфицированных лиц и детей. Результаты C-Tb были в значительной степени согласованы с QFT-GIT у здоровых добровольцев, случайных и тесных контактов с больными АТ, хотя его чувствительность у пациентов с активным туберкулезом была ниже, чем у QFT-GIT (67,0% против 81,0%) [47]. Кроме того, было показано, что C-Tb меньше зависит от количества Т-клеток CD4, чем КТП и IGRA, и поэтому его можно использовать с «универсальным пороговым значением» (5 мм) [11].

Был разработан и ряд новых тест-систем *in vitro*, преимущественно с использованием тех же антигенов *M. tuberculosis* – ESAT-6 и CFP-10 [24, 26, 35]; в настоящее время их только начали внедрять в практику. Вероятно, какие-то из них окажутся перспективными, встанут в один ряд с IGRA или даже будут более эффективными.

Важным подходом, который используется для диагностики ЛТИ и «разграничения» АТ и ЛТИ, но пока не имеет существенного практического значения, является определение продукции ряда других медиаторов иммунитета (кроме

Tuberculosis and socially significant diseases • 2024. – Vol. 12. – # 2 (46)

ИФН- γ) и поверхностных маркеров иммунокомпетентных клеток [12, 15, 43–45, 49].

Имеются данные, позволяющие предположить, что высвобождение множественных цитокинов (одним типом клеток) под действием различных антигенов может быть критерием различия иммунного ответа при АТ и ЛТИ [44]. Были описаны мультифункциональные Т-клетки, продуцирующие ИФН- γ , ФНО- α и ИЛ-2; чаще они определялись при АТ, чем при ЛТИ [15, 49].

Все большее значение при туберкулезе (в частности, для «разграничения» АТ и ЛТИ) приобретает определение мРНК и микроРНК [17, 24] (табл. 5).

Новые, бесспорно реальные перспективы для диагностики ЛТИ и разграничения между ЛТИ и АТ открылись в связи с расшифровкой генома *M. tuberculosis* [19]. Речь идет в первую очередь об антигенах, кодируемых DosR (областью «покоя» – выживания в дормантном состоянии). Было установлено, что наиболее перспективными дормантными антигенами для дифференциации диагностики ЛТИ и АТ являются Rv0081, Rv1733c, Rv1737c, Rv2004, Rv2029c, Rv2031c и Rv2628 [13, 14, 29, 35].

Для этих же целей используют антигены, кодируемые генами, «ассоциированными с реанимацией» (Rpf) – выходом из дормантного состояния (Rv2450, Rv0867c, Rv2389c, Rv1009, Rv1884c и др.) [13, 34].

В подобных исследованиях определяли продукцию не только ИФН- γ , но и ИЛ-2, ФНО- α , VEGF-A, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-8, гранзим В, ИЛ-12. При этом наибольшей информативностью обладало

определение ИЛ-2, реже ИЛ-10, ИЛ-5, ИЛ-13, ИФН- γ , ФНО- α , VEGF-A [14, 16, 35, 44, 45, 52].

Антигены Rv3133c, Rv2031c, Rv1733c, Rv2029c, Rv2626, R2628, Rv0475, Rv0867c, Rv1009, Rv1884c, Rv2389c и Rv2450c, полученные под действием регулона DosR, были очищены как рекомбинантные белки и протестированы в Европе, Африке, Южной Америке и Индии. Во всех когортах эти антигены в основном стимулировали ответ у лиц с ЛТИ, по сравнению с пациентами с туберкулезом (как активным, так и пролеченным) [20]. Идентификация нескольких групп генов, ответственных за различные процессы метаболизма и жизненного цикла *M. tuberculosis* в условиях *in vitro*, на животных моделях и у человека позволила найти антигены, которые могут быть эффективными в распознавании ЛТИ (табл. 6) [30].

Таким образом, диагностика ЛТИ сегодня является предметом многочисленных и разнонаправленных исследований; их систематизация представляет собой чрезвычайно трудную задачу. Такие исследования, в первую очередь выполненные с помощью КТП, а позднее IGRA и кожных проб со специфическими для *M. tuberculosis* антигенами, часто направлены на создание представлений об эпидемиологии туберкулеза и на выявление потенциального резервуара туберкулезной инфекции в группах риска с целью отбора пациентов для превентивного лечения. Наиболее перспективным направлением представляется применение дормантных антигенов как в диагностических, так и в более масштабных целях, но это дело будущего.

Литература

1. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Довгалик И.Ф., Долженко Е.Н., Клевню Н.И., Корнева Н.В. и др. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей. Клинические рекомендации / Российское общество фтизиатров. – М., 2016. – 49 с.
2. Богородская Е.М. Для чего нам необходимо обследовать взрослых на латентную туберкулезную инфекцию? // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2017. – № 2. – С. 3-5.
3. Богородская Е.М., Слогоцкая Л.В., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А. Скрининг туберкулезной инфекции у детей и подростков на основе применения 2-х внутрикожных тестов (с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) в Москве в 2021 году // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100. – № 11. – С. 29-38.
4. 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.
5. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Т. 98. – № 8. – С. 63-74.
6. 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.
7. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция: свойства возбудителя; реакция макроорганизма; эпидемиология и диагностика (IGRA-тесты, ДИАСКИНТЕСТ® и другие подходы). – М.: МНПЦБТ, 2016. – 196 с.
8. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В. и др. Чувствительность нового кожного теста «ДИАСКИНТЕСТ®» при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2010. – № 1. – С. 10-15.
9. Слогоцкая Л.В., Иванова Д.А., Кочетков Я.А., Куликовская Н.В., Ванеева Т.В., Филиппов А.В. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6 и лабораторного теста QuantiFERON-GIT // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 10. – С. 27-33.
10. 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) // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99. – № 1. – С. 15-25. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>.

11. Aggerbeck H., Ruhwald M., Hoff S. et al. C-Tb skin test to diagnose *Mycobacterium tuberculosis* infection in children and HIV-infected adults: a phase 3 trial // *PLoS One*. – 2018. – № 13. – P. e0204554. doi:10.1371/journal.pone.0204554.
12. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Clin. Dev. Immunol.* – 2011. – № 2011. – P. 814943. doi: 10.1155/2011/814943.
13. Arroyo L., Rojas M., Franken K., Ottenhoff T., Barrera L. Multifunctional T cell response to DosR and Rpf antigens is associated with protection in longterm *Mycobacterium tuberculosis*-infected individuals in Colombia // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2016. – Vol. 23, № 10. – P. 813-824. doi: 10.1128/CI.00217-16.
14. Carranza C., Pedraza-Sanchez S., de Oyarzabal-Mendez E., Torres M. Diagnosis for latent tuberculosis infection: new alternatives // *Front. Immunol.* – 2020. – № 11. – P. 2006. doi: 10.3389/fimmu.2020.02006.
15. Casey R., Blumenkrantz D., Millington K., Montamat-Sicotte D., Kon O., Wickremasinghe M. et al. Enumeration of functional T-cell subsets by fluorescence-immunospot defines signatures of pathogen burden in tuberculosis // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 12. – P. e15619. doi: 10.1371/journal.pone.0015619.
16. Chegou N., Heyckendorf J., Walzl G., Lange C., Ruhwald M. Beyond the IFN- γ horizon: biomarkers for immunodiagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis* // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43, № 5. – P. 1472-1486. doi: 10.1183/09031936.00151413.
17. Chin K., Anibarro L., Sarmiento M., Acosta A. Challenges and the way forward in diagnosis and treatment of tuberculosis infection // *Trop. Med. Infect. Dis.* – 2023. – Vol. 8, № 2. – P. 89. doi: 10.3390/tropicalmed8020089.
18. Cohen A., Mathiasen V., Schön T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* – 2019. – Vol. 54, № 3. – P. 1900655. doi: 10.1183/13993003.00655-2019.
19. Cole S., Brosch R., Parkhill J., Garnier T., Churcher C., Harris D. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence // *Nature*. – 1998. – Vol. 393, № 6685. – P. 537-544. doi: 10.1038/31159.
20. Coppola M., Van Meijgaarden K., Franken K., Comas I., Lund O., Prins C. et al. New genome-wide algorithm identifies novel in vivo expressed *Mycobacterium tuberculosis* antigens inducing human T-cell responses with classical and unconventional cytokine profiles // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 37793. doi: 10.1038/srep37793.
21. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe. – Stockholm: ECDC, 2017. available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2017>.
22. Getahun H., Matteelli A., Abubakar I., Aziz M., Baddeley A., Barreira D. et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46, № 6. – P. 1563-1576. doi: 10.1183/13993003.01245-2015.
23. De Araujo L., Vaas L., Ribeiro-Alves M., Geffers R., Mello F., De Almeida A. et al. Transcriptomic biomarkers for tuberculosis: Evaluation of DOK9, EPHA4, and NPC2 mRNA expression in peripheral blood // *Front. Microbiol.* – 2016. – № 7. – P. 1586. doi: 10.3389/fmicb.2016.01586.
24. Hamada Y., Cirillo D., Matteelli A., Penn-Nicholson A., Rangaka M., Ruhwald M. Tests for tuberculosis infection: landscape analysis // *Eur. Respir. J.* – 2021. – Vol. 58, № 5. – P. 2100167. doi: 10.1183/13993003.00167-2021.
25. Hashimoto S., Zhao H., Hayakawa M., Nakajima K., Taguchi Y., Murakami Y. Developing a diagnostic method for latent tuberculosis infection using circulating miRNA // *Transl. Med. Commun.* – 2020. – Vol. 5. – P. 25. doi: 10.1186/s41231-020-00078-7.
26. Ho C., Feng P., Narita M., Stout J., Chen M., Pascopella L. et al. Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Comparison of three tests for latent tuberculosis infection in high-risk people in the USA: an observational cohort study // *Lancet Infect. Dis.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 85-96. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00145-6.
27. Hoff S., Peter J., Theron G., Pascoe M., Tingskov P., Aggerbeck H. et al. Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47, № 3. – P. 919-928. doi: 10.1183/13993003.01464-2015.
28. Jagger A., Reiter-Karam S., Hamada Y., Getahun H. National policies on the management of latent tuberculosis infection: review of 98 countries // *Bull. World Health Organ.* – 2018. – Vol. 96, № 3. – P. 173-184F. doi: 10.2471/BLT.17.199414.
29. Kassa D., Ran L., Geberemeskel W., Tebeje M., Alemu A., Selase A. et al. Analysis of immune responses against a wide range of *Mycobacterium tuberculosis* antigens in patients with active pulmonary tuberculosis // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2012. – Vol. 19, № 12. – P. 1907-1915. doi: 10.1128/CI.00482-12.
30. Khabibullina N., Kutuzova D., Burmistrova I., Lyadova I. The biological and clinical aspects of a latent tuberculosis infection // *Trop. Med. Infect. Dis.* – 2022. – Vol. 7, № 3. – P. 48. doi: 10.3390/tropicalmed7030048.
31. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskyy V., Hamada Y., Gupta R., Cirillo D. et al. The diagnostic performance of novel skinbased in vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and bloodbased in vitro interferon- γ release assays: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* – 2022. – Vol. 22, № 2. – P. 250-264. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00261-9.
32. Kumar N., Banurekha V., Nair D., Babu S. Circulating angiogenic factors as biomarkers of disease severity and bacterial burden in pulmonary tuberculosis // *PLoS One*. – 2016. – № 11. – P. e0146318. doi: 10.1371/journal.pone.0146318.
33. Lalvani A., Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection // *Br. Med. Bull.* – 2010. – Vol. 93. – P. 69-84. doi: 10.1093/bmb/ldp039.
34. Mao L., Xu L., Wang X., Du J., Sun Q., Shi Z. et al. Use of DosR and Rpf antigens from *Mycobacterium tuberculosis* to screen for latent and relapse tuberculosis infection in a tuberculosis endemic community of Huainan City // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2022. – Vol. 41, № 7. – P. 1039-1049. doi: 10.1007/s10096-022-04459-8.
35. Meier N., Jacobsen M., Ottenhoff T., Ritz N. A Systematic review on novel *Mycobacterium tuberculosis* antigens and their discriminatory potential for the diagnosis of latent and active tuberculosis // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2476. doi: 10.3389/fimmu.2018.02476.

36. Migliori G., Ong C., Petrone L., D'Ambrosio L., Centis R., Goletti D. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease // *Breathe (Sheff.)*. – 2021. – Vol. 17, № 3. – P. 210079. doi: 10.1183/20734735.0079-2021.
37. Muñoz L., Stagg H., Abubakar I. Diagnosis and management of latent tuberculosis infection // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*. – 2015. – Vol. 5, № 11. – P. a017830. doi: 10.1101/cshperspect. a017830.
38. Nicol M., Davies M., Wood K., Hatherill M., Workman L., Hawkrigge A. et al. Comparison of T-SPOT.TB assay and tuberculin skin test for the evaluation of young children at high risk for tuberculosis in a community setting // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 123, № 1. – P. 38-43. doi: 10.1542/peds.2008-0611.
39. Nikitina I., Karpina N., Kasimceva O. et al. Comparative performance of QuantiFERON-TB Gold versus skin test with tuberculosis recombinant allergen (Diaskintest) among patients with suspected pulmonary tuberculosis in Russia // *Int. J. Infect. Dis.*. – 2019. – Vol. 86. – P. 18-24. doi:10.1016/j.ijid.2019.06.014.
40. Oh C., Ortiz-Brizuela E., Bastos M., Menzies D. Comparing the diagnostic performance of QuantiFERON-TB Gold Plus to other tests of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.*. – 2021. – Vol. 73, № 5. – P. e1116-e1125. doi: 10.1093/cid/ciaa1822.
41. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // *Ann. Intern. Med.*. – 2008. – Vol. 149, № 3. – P. 177-184. doi: 10.7326/0003-4819-149-3-200808050-00241.
42. Petrilli J., Araújo L., Da Silva L., Laus A., Müller I., Reis R. et al. Whole blood mRNA expression-based targets to discriminate active tuberculosis from latent infection and other pulmonary diseases // *Sci. Rep.*. – 2020. – Vol. 10. – P. 22072. doi: 10.1038/s41598-020-78793-2.
43. Pollock K., Whitworth H., Montamat-Sicotte D., Grass L., Cooke G., Kapembwa M. et al. T-cell immunophenotyping distinguishes active from latent tuberculosis // *J. Infect. Dis.*. – 2013. – Vol. 208, № 6. – P. 952-968. doi: 10.1093/infdis/jit265.
44. Qiu X., Tang Y., Zou R., Zeng Y., Yue Y., Li W., Qu Y., Mu D. Diagnostic accuracy of interferon-gamma-induced protein 10 for differentiating active tuberculosis from latent tuberculosis: A meta-analysis // *Sci. Rep.*. – 2019. – Vol. 9. – P. 11408. doi: 10.1038/s41598-019-47923-w.
45. Qiu X., Wang H., Tang Y., Su X., Ge L., Qu Y., Mu D. Is interleukin-2 an optimal marker for diagnosing tuberculosis infection? A systematic review and meta-analysis // *Ann. Med.*. – 2020. – Vol. 52. – P. 376-385. doi: 10.1080/07853890.2020.1800073.
46. Rensburg I., Loxton A. Transcriptomics: the key to biomarker discovery during tuberculosis? // *Biomark. Med.*. – 2015. – Vol. 9. – P. 483-495. doi: 10.2217/bmm.15.16.
47. Ruhwald M., Aggerbeck H., Gallardo R. et al. Safety and efficacy of the C-Tb skin test to diagnose *Mycobacterium tuberculosis* infection, compared with an interferon γ release assay and the tuberculin skin test: a phase 3, double-blind, randomised, controlled trial // *Lancet Respir. Med.*. – 2017. – № 5. – P. 259-268. doi:10.1016/S2213-2600(16)30436-2
48. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0208705.
49. Sutherland J., De Jong B., Jeffries D., Adetifa I., Ota M. Production of TNF-alpha, IL-12(p40) and IL-17 can discriminate between active TB disease and latent infection in a West African cohort // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, № 8. – P. e12365. doi: 10.1371/journal.pone.0012365.
50. Van't Hoog A.H., Langendam M.W., Mitchell E. et al. A systematic review of the sensitivity and specificity of symptom- and chest-radiography screening for active pulmonary tuberculosis in HIV-negative persons and persons with unknown HIV status. Report to WHO. – 2013.
51. Von Both U., Gerlach P., Ritz N., Bogyi M., Brinkmann F., Thee S. Management of childhood and adolescent latent tuberculous infection (LTBI) in Germany, Austria and Switzerland // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 5. – P. e0250387. doi: 10.1371/journal.pone.0250387.
52. Wei Z., Li Y., Wei C., Li Y., Xu H., Wu Y. et al. The meta-analysis for ideal cytokines to distinguish the latent and active TB infection // *BMC Pulm. Med.*. – 2020. – Vol. 20. – P. 248. doi: 10.1186/s12890-020-01280-x.
53. WHO. Rapid Communication: TB Antigen-Based Skin Tests for the Diagnosis of TB Infection / World Health Organization. – Geneva, 2022. (accessed on 20 January 2023). Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-TB-2022.1>.

Об авторах

Богородская Елена Михайловна – директор ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный внештатный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Строммынка, д. 10, стр. 1

Тел. +7 (925) 381-02-18, факс: 8-499-785-20-82

e-mail: el_bogorodskaya@mail.ru

ORCID 0000-0003-4552-5022

Литвинов Виталий Ильич – научный руководитель ГБУЗ города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Адрес: 107014, г. Москва, ул. Строммынка, д. 10

Тел. +7(499) 268-04-15

e-mail: mnpbtlv@yandex.ru

ORCID 0000-0002-5335-7690