

ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

М.А. Плеханова¹, С.В. Смердин¹, А.А. Яковлева^{1,2}, Т.И. Воробьева¹

LATENT TUBERCULOSIS INFECTION: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

M.A. Plehanova, S.V. Smerdin, A.A. Yakovleva, T.I. Vorob'eva

В обзоре представлены сведения о формировании понятия «латентная туберкулезная инфекция», о методах и о клиническом значении результатов диагностики этого состояния при помощи различных иммунологических проб.

The review presents information about the formation of the concept of «latent tuberculosis infection», about the methods and the clinical significance of the results of diagnosing this condition using various immunological tests.

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) определяется как состояние стойкого иммунного ответа на попавшие ранее в организм антигены *M. tuberculosis* при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза [10, 34, 37]. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), треть населения планеты инфицирована микобактериями туберкулеза (МБТ) [24]. У подавляющего большинства инфицированных лиц отсутствуют признаки или симптомы туберкулеза, и эти лица не являются опасными в качестве источника инфекции, но у них есть риск развития активной формы туберкулеза, которая уже является заразной. По оценкам экспертов, риск реактивации туберкулеза в течение жизни для лица с зафиксированной ЛТИ составляет 5–10%, причем у большинства туберкулез развивается в течение первых пяти лет с момента первичного инфицирования [19, 40].

Развитие туберкулеза после инфицирования МБТ зависит от нескольких факторов. Считается, что реактивацию туберкулеза можно предотвратить при помощи профилактического лечения. Эффективность имеющихся на настоящий момент схем лечения составляет от 60 до 90% [36]. Учитывая несовершенство анализов, риск серьезных и фатальных побочных эффектов и высокую стоимость соответствующих мероприятий, по мнению экспертов ВОЗ, нецелесообразно проводить массовое обследование на ЛТИ и ее лечение среди широких слоев населения. [10]. По их заключению, базовыми элементами Глобальной стратегии борьбы с туберкулезом после 2015 года являются мероприятия, ориентированные на пациента. В первую очередь это ранняя диагностика туберкулеза, систематический скрининг лиц, находившихся в контакте, и групп повышенного риска, а также профилактическое лече-

ние лиц, подвергающихся повышенному риску и вакцинация против ТБ [34].

В настоящее время руководства ВОЗ по ведению пациентов с ЛТИ разработаны для ВИЧ-инфицированных лиц [28], детей в возрасте до 5 лет, контактировавших с больными туберкулезом в домашних условиях [43]. В 2015 и 2018 годах ВОЗ представила программное руководство по ведению пациентов с ЛТИ, в котором уделено надлежащее внимание различным вариантам обследования и лечения [10, 34].

Туберкулез по-прежнему входит в число инфекционных болезней, уносящих наибольшее число жизней [27, 29, 30]. Согласно оценкам, число заболевших туберкулезом в 2019 году составило 10 миллионов человек, включая 5,6 миллиона мужчин, 3,2 миллиона женщин и 1,2 миллиона детей [1, 27, 30].

Анализ эпидемической ситуации по туберкулезу в России свидетельствует о наступлении стабилизации. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя снижает результаты лечения и в перспективе может привести к росту смертности от туберкулеза [13]. М.В. Шилова (2014) отмечала несоответствие между уровнями заболеваемости туберкулезом всего населения и детского, что, по мнению автора, свидетельствовало об имеющихся недостатках в диагностике туберкулеза как у детей, так и у взрослых. Увеличение числа детей с остаточными посттуберкулезными изменениями, по мнению М.В. Шиловой, связано с широким использованием пробы с Диаскинтестом® (ДСТ), что не позволяет своевременно выявить период первичной туберкулезной инфекции и провести превентивное лечение [16]. Однако до 2015 года данная проба не была рекомендована для использования в условиях общей лечебной сети, и основным

¹ ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», г. Москва.

² ООО «Клиника современной медицины», г. Москва, Россия.

методом выявления туберкулезной инфекции у детей оставалась проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л [15]. По исследованиям других авторов, причинами поздней диагностики туберкулеза являлись низкая санитарная грамотность населения [9, 14], массовый отказ от обследования (в том числе от пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л) [16], отсутствие настороженности по туберкулезу у врачей общей лечебной сети [2].

Важным профилактическим мероприятием могла бы стать вакцинация против туберкулеза. Единственная существующая вакцина против туберкулеза, бациллы Кальметта-Герена (БЦЖ), созданная в 1921 году, имеет неустойчивую защитную эффективность. БЦЖ-иммунизация считается эффективной у детей, обеспечивая 80%-ную защиту от тяжелой и прогрессирующей инфекции – таких форм туберкулеза, как милиарный туберкулез и туберкулезный менингит [44, 45]. По результатам одних исследований БЦЖ снижает риск туберкулеза у взрослых в среднем на 50%, тогда как по другим эффективность может составлять от 0 до 80% в разных популяциях [20, 21]. Однако БЦЖ не обеспечивает надежной защиты от легочного туберкулеза, на который приходится основное бремя болезни в мире. Современные стратегии борьбы против туберкулеза в большинстве развивающихся стран по-прежнему в значительной степени зависят от частично эффективной вакцины БЦЖ, а также от ранней диагностики и лечения активной туберкулезной инфекции [26].

С учетом выявленных проблем на основе законодательных документов по профилактике туберкулеза и рекомендаций ВОЗ (2015) были разработаны федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЛТИ у детей с целью оптимизации профилактических мероприятий по туберкулезу, в первую очередь среди групп риска [15].

По мнению многих исследователей, к группе высокого риска по заболеванию туберкулезом можно отнести детей в возрасте до 7 лет и подростков, находящихся в условиях семейного и периодического контакта с больными туберкулезом, что обусловлено низким качеством проводимых противоэпидемических мероприятий, а также быстрым снижением напряженности поствакцинального иммунитета [9, 11]. Выделение факторов риска позволяет дополнительно выявлять до 25% детей с подозрением у них наличия туберкулезной инфекции [3]. При этом, по мнению Л.В. Поддубной (2007), наибольший риск формируется при сочетании медико-биологических и социально-эпидемиологических факторов [9].

По запросу ВОЗ было подготовлено три систематических обзора для выявления групп риска [10]. Выявлены фактические данные о повышенной распространенности ЛТИ, риске прогрессирования ЛТИ и развитии активной формы туберкулеза, а также о повышенной заболеваемости активной формой туберкулеза. Было сформировано 15 групп риска: 1) взрослые и дети, контактировавшие с больными туберкуле-

зом; 2) работники системы здравоохранения и студенты-медики; 3) ВИЧ-инфицированные лица; 4) пациенты на диализе; 5) иммигранты из стран с высоким бременем туберкулеза; 6) пациенты, начинающие лечение ингибиторами фактора некроза опухоли альфа; 7) лица, употребляющие запрещенные наркотики; 8) заключенные; 9) бездомные; 10) пациенты, готовящиеся к трансплантации органов или переливанию крови; 11) пациенты с силикозом; 12) пациенты с диабетом; 13) лица, злоупотребляющие алкоголем; 14) табакокурильщики; 15) лица с дефицитом массы тела.

Был проведен систематический обзор для исследования тестов и клинических результатов, с помощью которых можно наилучшим образом определять лиц с наибольшим риском прогрессирования заболевания до впервые выявленного туберкулеза. И если систематический обзор не выявил никаких клинических параметров, которые могли бы способствовать прогнозированию прогрессирования до активной формы туберкулеза, то 29 исследований свидетельствовали о прогностической ценности тестов IGRA (пробы на высвобождение интерферона-гамма) и туберкулиновой кожной пробы (ТКП) [42].

ТКП и IGRA-тесты – основные анализы, используемые в настоящее время для диагностики ЛТИ в мировой практике. Человек с ЛТИ имеет отрицательные бактериологические анализы: диагноз основывается на положительном результате либо ТКП, либо IGRA-тесте, указывающих на иммунный ответ у лиц с ЛТИ [12, 42]. Однако эти тесты имеют ограничения, они не могут отличить скрытую инфекцию от активной [33], они также слабо могут предсказывать, кто будет прогрессировать к активной туберкулезной инфекции. Как указано в анализе 17 проспективных исследований, представленных в 2017 году, сравнивающих тестирование IGRA с ТКП для оценки прогрессирования от ЛТИ до туберкулеза, результаты следует интерпретировать с осторожностью из-за неопределенности, изменения рисков и их гетерогенности [17]. Вакцинация БЦЖ тоже может вызвать трудности в интерпретации ТКП из-за генетического сходства БЦЖ и МБТ. Хотя имеющиеся эпидемиологические данные подтверждают, что на туберкулин реакция, связанная с вакцинацией БЦЖ, может угасать в течение 5–10 лет, и он по-прежнему не дает возможность полностью дифференцировать, кто является зараженным МБТ, а кто – привитым БЦЖ [32, 41].

Термин «латентный туберкулез» был предложен К. Пирке, который разработал кожный тест в 1907 году с использованием туберкулина Коха (неочищенной смеси продуктов дезинтеграции МБТ). Он ввел термин «скрытый туберкулез», чтобы описать детей, у которых нет каких-либо симптомов туберкулеза, но имеется положительная реакция на туберкулин [22].

Взаимодействия между МБТ и человеческим организмом являются многогранными и сложными, и на сегодняшний день еще недостаточно изученными [18, 19, 38].

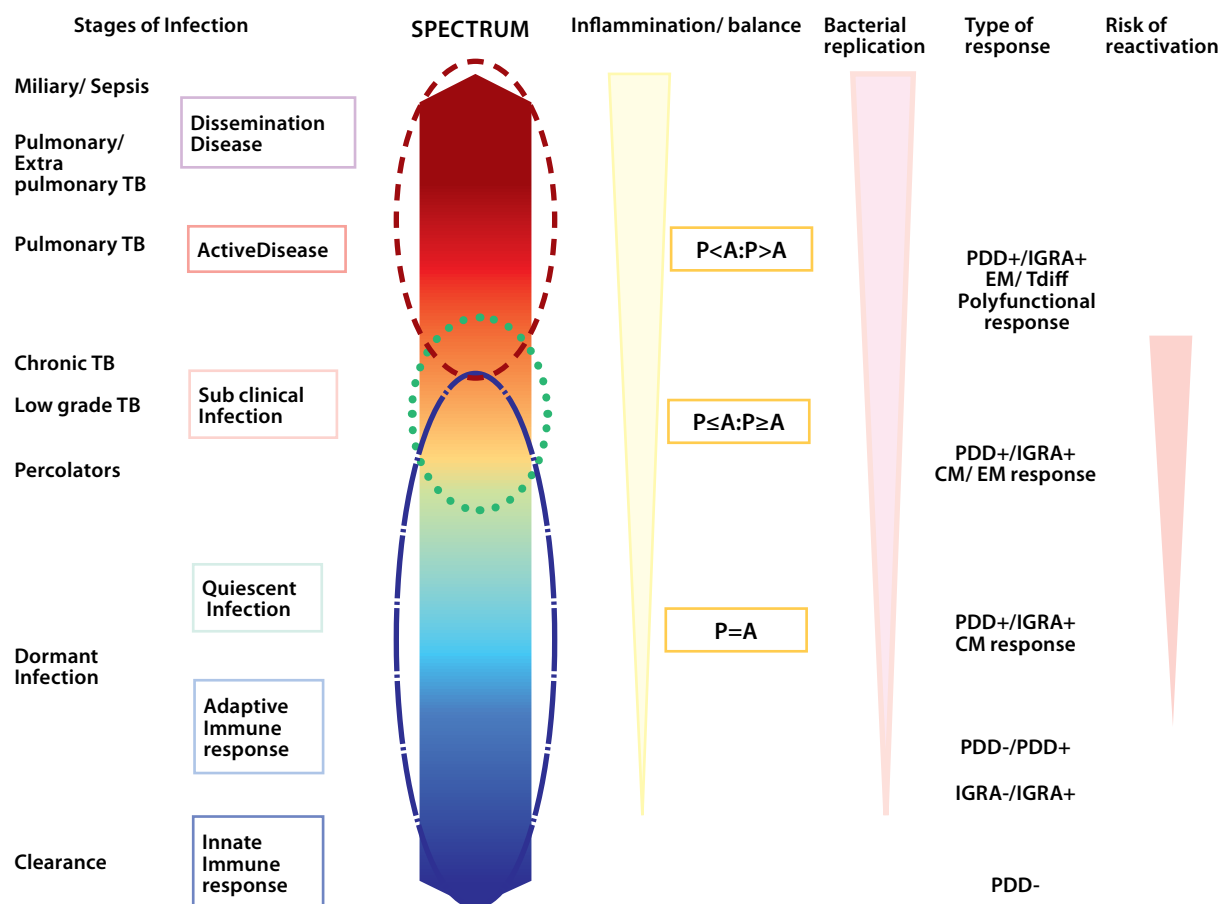


Рисунок. Схема «спектра» туберкулезной инфекции

Примечание.

МБТ-инфекцию можно рассматривать как спектр на «тепловой карте» со стадиями от бактериального клиренса (холодный – синий нижний конец) до диссеминированной инфекции (горячий – красный верхний конец). Классическая, бимодальная классификация, основанная на наличии или отсутствии клинических симптомов, выделяет активную инфекцию (отмечена красными черточками) и латентную инфекцию (обозначена голубыми тире-точками). Кроме того, недавние исследования подтверждают наличие субклинической инфекции (отмечена зелеными точками), которая перекрывается с активной и латентной формой. Провоспалительные (P) и противовоспалительные (A, антивоспалительные) факторы находятся в равновесии на нижнем конце спектра, контролируя репликацию бактерий, в то время как инфекция продвигается вверх по спектру. Этот баланс теряется в результате увеличения бактериальной нагрузки и/или нарастания патологического процесса. Аналогичным образом положение на спектре отражает риск реактивации: выше по спектру – более высокий риск. Реакции на PPD (туберкулин) или результаты IGRA-тестов могут варьировать от отрицательных до положительных в латентном спектре.

Тип T* – клеточного ответа в анализах *in vitro* в диапазоне от сниженных реакций центральной памяти на нижнем конце спектра к эффекторной памяти и терминально дифференцированных фенотипов с увеличением функциональных возможностей T-клеток, при этом, как они идут на высоком уровне спектра, не было доказано [19, 35].

*** T-клетки:**

- Центральные клетки памяти T секретируют IL-2, но не секретируют IFN-γ или IL-4.
- Эффекторные клетки памяти T секретируют цитокины, такие как IFN-γ и IL-4 [39].

В России одним из крупнейших ученых по изучению иммунных механизмов развития туберкулезной инфекции является Виталий Ильич Литвинов (2007) [4, 6]. В работах В.И. Литвинова (1999) было доказано, что именно Т-лимфоциты играют основную роль в протективном иммунитете при «внутриклеточных»

инфекциях [5]. Новые технологии внесли свой вклад в разработку новых концепций по поводу этого взаимодействия. При этом особое значение также имеют для данного обзора недавние исследования о характере иммунного ответа, которые подчеркивают гетерогенность при развитии активной и ЛТИ

[12, 19, 23, 25, 26, 31, 35]. Новые знания позволили разработать современные методы иммунодиагностики и прогноза туберкулеза, в том числе аллерген туберкулезный рекомбинантный – препарат Диаскинтест® [7, 8].

Хотя под ЛТИ традиционно подразумевается, что МБТ находится в какой-то неактивной форме в организме, развивается концепция, по которой под определением скрытой туберкулезной инфекции подразумевают более широкий спектр от ситуации полного очищения от инфекции к ситуации активно реплицирующейся бактерии при отсутствии клинических симптомов [19, 23, 25, 26, 31]. Кроме того, растет количество наблюдений субклинической активной инфекции при проведении обследований по распространенности туберкулеза [26, 31].

Предложено, учитывая, что клиническое разнообразие при наличии туберкулезной инфекции отражает относительное количество, тип и анатомическое распределение поражений, рассматривать туберкулезную инфекцию как непрерывный спектр, простирающийся от стерильного иммунитета, субклинического активного заболевания, до скоротечных активных форм заболевания с традиционными обозначениями латентной инфекции и активной формы болезни, соответственно, с частично перекрывающимися областями биологической неоднородности [19, 26, 31], как показано на рисунке [26].

Основным недостатком в настоящее время является то, что ни один из диагностических анализов не обладает доста-

точной чувствительностью или специфичностью для определения у конкретного человека «места МБТ в спектре». Это тормозит развитие новых препаратов и вакцин-кандидатов, а также осуществление контроля за лицами с высоким риском, до того как они начинают формировать заболевание. Поэтому приоритетной задачей современных исследований является понимание спектра туберкулезной инфекции с имеющимися техническими достижениями для определения комбинации маркеров МБТ. Многочисленные вопросы, которые сегодня необходимо решить, включают в себя: Какие патологические или иммунологические особенности определяют спектр? Можно ли измерить продукты МБТ и соотнести их со спектром туберкулезной инфекции? Какова роль Т или В-клеток в спектре латентного туберкулеза? Что является переломным в реактивации и распространении МБТ? Они могут быть решены с помощью комплексного изучения иммунологических и клеточных маркеров в сочетании с оценкой транскрипционных профилей, использования передовых технологий обработки изображений в режиме реального времени и на уровне тканей и органов, чтобы понять сложность всех этапов латентной туберкулезной инфекции [26].

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Литература

1. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом 2019. – World Health Organization. [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2019_ExecutiveSummary_ru.pdf?ua=1. (Дата обращения: 05.02.2021).
2. Келасова Н.В. Туберкулез органов дыхания у подростков. Основные причины формирования распространенных процессов: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 25 с.
3. Ким А.Г. Современные эпидемиологические и организационные проблемы туберкулезной инфекции у детей в условиях мегаполиса: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 17 с.
4. Литвинов В.И., Апт А.С., Еремеев В.В. и др. Иммунология и иммуногенетика // Фтизиатрия. Национальное руководство / Под ред. М.И. Перельмана. – М.: 2007.
5. Литвинов В.И., Герзерт В.Я., Мороз А.М., Космиади Г.А. Иммунология туберкулеза: современное состояние и проблемы // Вестник РАМН. – 1999. – № 7. – С. 8-11.
6. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция: свойства возбудителя; реакции макроорганизма; эпидемиология и диагностика (IGRA-тесты, Диаскинтест® и другие подходы), лечение. – М.: МНПЦБТ, 2016. – 196 с.
7. Литвинов В.И., Сельцовский П.П., Слогодкая Л.В. и др. Клинические исследования по применению кожной пробы с препаратом «Диаскинтест®» // Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. академика РАН и РАМН М.А. Пальцева. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2010. – С. 89-96.
8. Литвинов В.И., Слогодкая Л.В., Сельцовский П.П. и др. Эффективность применения кожной пробы «Диаскинтест®» для диагностики туберкулеза, высокой степени риска его развития, дифференциальной диагностики с поствакцинальной аллергией и другими заболеваниями // Кожная проба с препаратом «Диаскинтест®» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. академика РАН и РАМН М.А. Пальцева. – М.: ОАО Издательство «Медицина», 2010. – С. 97-99.
9. Поддубная Л.В. Туберкулезная инфекция у детей и подростков из семей с высокой эпидемиологической опасностью по туберкулезу: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 46 с.
10. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. – Женева: ВОЗ, 2015.
11. Русских Н.Ю. Факторы риска развития туберкулеза и особенности клинического течения заболевания у детей и подростков и социально дезадаптированных семей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 30 с.

12. Слозюк Л.В., Сеницын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза // *Туберкулез и болезни легких*. – 2019. – Т. 97. – № 11. – С. 46–58.
13. Стерликов С.А., Нечаева О.Б., Галкин В.Б., Сон И.М., Тестов В.В., Попов С.А., Бурыхин В.С., Пономарев С.Б., Русакова Л.И., Мезенцева Н.И., Кучерявая Д.А., Обухова О.В., Дергачев А.В., Саенко С.С. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2018–2019 гг. Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. – М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2020. – 92 с.
14. Трифонова Н.Ю. Исследование медико-организационных проблем распространенности туберкулеза в современных условиях крупного мегаполиса: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 48 с.
15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. – 36 с.
16. Шилова М.В. Туберкулез в России. – М., 2014. – 239 с.
17. Auguste P., Tsertsvadze A., Pink J., Court R., McCarthy N., Sutcliffe P., Clarke A. Comparing interferon-gamma release assays with tuberculin skin test for identifying latent tuberculosis infection that progresses to active tuberculosis: systematic review and meta-analysis // *BMC Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 17. – N. 1. – P. 200.
18. Banerjee S.K., Kumar M., Alokam R., Sharma A.K., Chatterjee A., Kumar R., Sahu S.K., Jana K., Singh R., Yogeeswari P., Sriram D., Basu J., Kundu M. Targeting multiple response regulators of *Mycobacterium tuberculosis* augments the host immune response to infection // *Scientific Reports*. – 2016. – Vol. 6. – 25851. doi: 10.1038/srep25851.
19. Barry C.E. 3rd, Boshoff H.I., Dartois V., Dick T., Ehrh S., Flynn J., Schnappinger D., Wilkinson R.J., Young D. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2009. – Vol. 7. – N. 12. – P. 845–855.
20. Brewer T.F. Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guerin vaccine: a meta-analysis of the literature // *Clin. Infect Dis.* – 2000. – Vol. 31. – N. 3. – P. 64–67.
21. Colditz G.A., Brewer T.F., Berkey C.S., Wilson M.E., Burdick E., Fineberg H.V., Mosteller F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature // *JAMA*. – 1994. – Vol. 271. – N. 9. – P. 698–702.
22. Daniel T.M. The history of tuberculosis // *Respir. Med.* – 2006. – Vol. 100. – N. 11. – P. 1862–1870.
23. Dietrich J., Roy S., Rosenkrands I., Lindenstrøm T., Filskov J., Rasmussen E.M., Cassidy J., Andersen P. Differential influence of nutrient-starved *Mycobacterium tuberculosis* on adaptive immunity results in progressive tuberculosis disease and pathology // *Infect. Immun.* – 2015. – Vol. 83. – N. 12. – P. 4731–4739.
24. Dye C., Scheele S., Dolin P., Pathania V., Raviglione M.C. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO global surveillance and monitoring project // *JAMA*. – 1999. – Vol. 282. – P. 677–686.
25. Gengenbacher M., Kaufmann S.H.E. *Mycobacterium tuberculosis*: success through dormancy // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2012. – Vol. 36. – P. 514–532.
26. Gideon H.P., Flynn J.L. Latent tuberculosis: what the host «sees»? // *Immunol. Res.* – 2011. – Vol. 50. – N. 2–3. – P. 202–212.
27. Global tuberculosis Report 2017 World Health Organization. – Geneva: WHO, 2017.
[Электронный ресурс]. URL: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/9789241565516-eng.pdf> (Дата обращения: 05.02.2021).
28. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. – Geneva: WHO, 2011.
[Электронный ресурс] URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44472/9789241500708_eng.pdf?sequence=1 (Дата обращения: 27.10.2017).
29. Gupta N., Kumar R., Agrawal B. New players in immunity to tuberculosis: the host microbiome, lung epithelium, and innate immune cells // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9:709.
30. Floyd K., Glaziou P., Zumla A., Raviglione M. The global tuberculosis epidemic and progress in care, prevention, and research: an overview in year 3 of the End TB era // *Lancet Respir. Med.* – 2018. – Vol. 6. – N. 4. – P. 299–314.
31. Flynn J.L., Gideon H.P., Mattila J.T., Lin P.L. Immunology studies in non-human primate models of tuberculosis // *Immunol. Rev.* – 2015. – Vol. 264. – N. 1. – P. 60–73.
32. Lalvani A., Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection // *Br. Med. Bull.* – 2009. – Vol. 93. – P. 69–84.
33. Lalvani A., Pareek M. Interferon gamma release assays: principles and practice // *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* – 2009. – Vol. 28. – P. 245–252.
34. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. – World Health Organization, 2018.
[Электронный ресурс]. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/260233/9789241550239eng.pdf?sequence=1&jsessionid=6D1BB246312B378ACFE9BF9BFFAFE> (Дата обращения: 18.05.2018).
35. Lin P.L., Flynn J.L. Understanding latent tuberculosis: a moving target // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185. – N. 1. – P. 15–22.
36. Lobue P., Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update // *Respirology*. – 2010. – Vol. 15. – P. 603–622.
37. Mack U., Migliori G.B., Sester M., Rieder H.L., Ehlers S., Goletti D., Bossink A., Magdorf K., Hölscher C., Kampmann B., Arend S.M., Detjen A., Bothamley G., Zellweger J.P., Milburn H., Diehl R., Ravn P., Cobelens F., Cardona P.J., Kan B., Solovic I., Duarte R., Cirillo D.M., Lange C. LTB: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – N. 5. – P. 956–973.
38. McDaniel M.M., Krishna N., Handagama W.G., Eda S., Ganusov V.V. Quantifying limits on replication, death, and quiescence of *Mycobacterium tuberculosis* in mice // *Front. Microbiol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 62. doi: 10.3389/fmicb.2016.00862.

39. Okada R., Kondo T., Matsuki F., Takata H., Takiguchi M. Phenotypic classification of human CD4⁺ T cell subsets and their differentiation // *Int. Immunol.* – 2008. – Vol. 20. – N. 9. – P. 1189–1199.
40. Ottenhoff T.H., Kaufmann S.H. Vaccines against tuberculosis: where are we and where do we need to go? // *PLoS Pathog.* – 2012. – Vol. 8. – P. e1002607.
41. Pai M., Minion J., Sohn H., Zwerling A., Perkins M.D. Novel and improved technologies for tuberculosis diagnosis: progress and challenges // *Clin. Chest. Med.* – 2009. – Vol. 30. – N. 4. – P. 701–716.
42. 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. – N. 3. – P. 177–184.
43. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. – Geneva: WHO, 2012.
[Электронный ресурс] URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/77741/9789241504492_eng.pdf?sequence=1 (Дата обращения: 05.02.2021).
44. Trunz B.B., Fine P., Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367. – N. 9517. – P. 1173–1180.
45. Walker V., Selby G., Wacogne I. Does neonatal BCG vaccination protect against tuberculous meningitis? // *Arch. Dis. Child.* – 2006. – Vol. 91. – N. 9. – P. 789–791.

Сведения об авторах

Плеханова Мария Александровна – заместитель главного врача по научно-клинической работе ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», доктор медицинских наук, доцент

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, д. 11, стр. 1

Тел. +7 (499) 978-02-43

e-mail: plekhanovama@mokptd.ru

Смердин Сергей Викторович – главный врач ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», главный внештатный специалист фтизиатр Минздрава Московской области, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, д. 11, стр. 1

Тел. +7 (499) 978-02-43

e-mail: guz1980@yandex.ru

Яковлева Анастасия Алексеевна – врач-гинеколог ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер», кандидат медицинских наук

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, д. 11, стр. 1

Тел. +7 (499) 978-02-43

e-mail: guz1980@yandex.ru

Воробьева Татьяна Ивановна – заведующая консультативно-диагностическим отделением ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический противотуберкулезный диспансер»

Адрес: 127055, г. Москва, пл. Борьбы, д. 11, стр. 1

Тел. +7 (499) 978-02-43

e-mail: guz1980@yandex.ru