

ЛАТЕНТНА ТУБЕРКУЛЬОЗНА ІНФЕКЦІЯ В ПАРАДИГМІ ГЛОБАЛЬНОЇ СТРАТЕГІЇ БОРОТЬБИ З ТУБЕРКУЛЬОЗОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Смілянська М.В., Волянський А.Ю.,
* Суханова Л.А., Кашпур Н.В.

Інститут мікробіології та імунології
ім.І.І.Мечникова

Харківська медична академія післядипломної
освіти*

Протягом останніх десятиліть в епідеміології туберкульозу (ТБ) сталися великі зрушення, які знайшли відображення в зміні статистичних показників поширення туберкульозу, обумовлених як інфекційним, так і соціальним характером захворювання. В кінці ХХ століття після тривалого періоду відносного благополуччя епідеміологічна ситуація з туберкульозу значно погіршилася. Під впливом різних факторів відбулися глибокі зміни реактивності людини до збудника туберкульозу, змінився сам збудник і, як наслідок, зросла захворюваність, з'явилися гостро прогресуючі форми, що нагадують "швидкоплинні сухоти", підвищилася смертність, резервуар виявленої туберкульозної інфекції збільшився, з'явилися такі проблеми як лікарсько-стійкий туберкульоз, імунодефіцитні стани [1].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) в даний час приблизно одна третина населення Земної кулі інфікована мікобактеріями туберкульозу та щорічно реєструється понад 10 млн. випадків вперше виявленого бацилярного туберкульозу, та близько 3 млн. людей помирають з цієї причини. Протягом останніх років зростання захворюваності і смертності від туберкульозу відзначено у всіх країнах світу. Найбільш виражена ця тенденція в країнах Центральної та Східної Європи, країнах, що раніше входили до складу СРСР, Африканських країнах (на південь від Сахари), Індії, Китаї. Це свідчить про низьку ефективність протитуберкульозних заходів. З'явилися гостро прогресуючі форми туберкульозу, знизилася ефективність лікування внаслідок зростання стійкості мікобактерій туберкульозу до протитуберкульозних препаратів [2].

У 1993 р. ВООЗ засвідчила, що глобальний тягар туберкульозу перевищує раніш передбачуваний та оголосила туберкульоз проблемою номер один в світі. І хоча з 2000 по 2015 рік чисельність померлих від ТБ скоротилася на 22%, тим не менш у 2015 р. туберкульоз залишався однією з 10 провідних причин смерті в усьому світі. Це пов'язано переважно з неналежною реалізацією програм протидії ТБ і наданням послуг, орієнтованих на потреби пацієнта, в т. ч. неправильними або недостатніми схемами лікування або складністю повного проходження курсу, недостатністю нових лікувальних та діагностичних засобів, застережних заходів з інфекційного контролю [3,4].

Новий етап протидії ТБ на глобальному рівні було розпочато у травні 2014 р., коли Всесвітня асамблея охорони здоров'я (м. Женева, Швейцарія)

схвалила Глобальну стратегію «Покласти край ТБ» на період 2016 – 2035 рр., що узгоджується із завданнями Цілей сталого розвитку до 2030 року, прийнятих Організацією Об'єднаних Націй. Схвалена Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я ця глобальна стратегія по ліквідації туберкульозу має на меті до 2030 року досягти рівня захворюваності на ТБ нижче 10 випадків на 100 000 населення, скоротити смертність від ТБ на 90%, а захворюваність - на 80% у порівнянні з показниками 2015 р. На 2020 р. стратегія передбачає досягнення контрольних показників у вигляді зниження смертності від ТБ на 35% і захворюваності - на 20% в порівнянні з рівнем 2015 р. Головним завданням в рамках реалізації нової Глобальної стратегії ВООЗ з протидії ТБ до 2035 року є звільнення світу від туберкульозу з досягненням нульового рівня захворюваності та смертності [5].

Особливої актуальності проблема туберкульозу набуває для України. Про те, що Україна перетнула епідемічний поріг - 50 хворих на 100 тисяч населення, ВООЗ оголосила ще в 1995 р. Однак, з тих пір ситуація тільки погіршилася. Станом на сьогодні в Україні близько 600 тисяч хворих на туберкульоз - кількість, співставна з населенням всієї Чернівецької області. Щорічно в країні виявляють ще майже 40 тисяч хворих; а вмирають від туберкульозу понад 10 тисяч осіб. За звітними даними ВООЗ за 2019 р. «Епідагляд та моніторинг за туберкульозом в Європі» Україна увійшла до п'ятірки країн з найбільш високим рівнем захворюваності на туберкульоз – 84 на 100 тис. населення. Коефіцієнт смертності від усіх форм туберкульозу в розрахунку на 100 тис. населення в Україні і країнах ЄС складає 21 і 2, тобто в Україні захворюваність на туберкульоз в десять разів вище, ніж в країнах ЄС [6].

Головними чинниками такого погіршення епідемічної ситуації з туберкульозу в країні є економічний спад, військові конфлікти, міграційні процеси, зниження життєвого рівня населення, погіршення екологічної ситуації. Слід зазначити, що найбільший рівень показників захворюваності та смертності від туберкульозу був зафіксований серед соціально дезадаптованих осіб, мігрантів та осіб, які перебувають в системі виправних установ. Це підтверджує високу значимість соціально-економічних умов у виникненні, розвитку і поширенні туберкульозу. Крім того, велике значення в розповсюдженні туберкульозу мають: низький рівень санітарної культури населення, ухилення хронічних хворих від лікування, а також відсутність «фтизіатричної настороженості» лікарів загальної лікувальної мережі.

Ще однією важливою складовою, що відображає загальну епідеміологічну ситуацію з туберкульозу в регіоні і вважається важливим прогностичним епідеміологічним показником, є захворюваність дітей на туберкульоз. На планеті близько мільйона хворих - діти у віці до 15 років, або 11 % всіх нових випадків захворювання. У різних країнах на частку дітей припадає від 3 до 25% загального числа хворих на туберкульоз. Статистичні дані України щодо вказаних показників також невтішні, з 2006 р. зберігається тенденція підвищення захворюваності серед дітей та підлітків. Лише за період з 2016 по 2017 рік, захворюваність на ТБ дітей віком 0 - 14 років

включно зросла на 5,7 % і становила 9,3 на 100 тисяч дитячого населення відповідного віку. Захворюваність на ТВ дітей підліткового віку (15 - 17 років включно) також мала тенденцію до зростання на 14,2 % - з 20,4 до 23,3 на 100. тис. населення. За доступними даними станом на 2018 р. на тлі загального незначного зниження захворюваності серед дитячого населення (враховано виключно випадки активного туберкульозу, вперше виявлені за рік) по ряду регіонів відмічається суттєве зростання відповідного показника. По групі 0 - 14 років захворюваність в групі зросла в 11 з 25 регіонів України, по групі 15 - 17 років в 7 регіонах з 25. Основне підвищення захворюваності серед дітей зафіксовано у вікових групах 1 - 4 роки, 5 - 9 та 10 - 14 років. Річне зростання (2016/2017 рр.) в групі 1 - 4 роки становило 14 %, в групі 5 - 9 років 8 %, а в групі 10 - 14 років сягнуло 30 %. При порівнянні 5-річного періоду (2013/2017 рр.) то по групі 1-4 роки підвищення склало 57 %, а в групі 10-14 років – 10 %. Таке різке зростання захворюваності у дитячому віці обумовлено практичною відсутністю вакцинації БЦЖ у 2014-2015 рр. та різким погіршенням соціально-економічних умов населення [6].

Ще однією проблемою для нашої країни є зростання кількості мульти-резистентного ТВ. В європейському регіоні, Україна посідає друге місце за поширеністю стійких до лікувальних засобів (RR/MDR) форм туберкульозу, як серед повторних випадків, так і первинних. Крім того в Україні збільшується кількість хворих із поєднаною інфекцією (коінфекції) туберкульозу з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), серед яких не лише знижується ефективність лікування, а й підвищується смертність.

У Всесвітній організації охорони здоров'я не раз нагадували про те, що зараз, коли по світу стрімко поширюється коронавірус, люди продовжують хворіти і іншими захворюваннями, в тому числі інфекційними. В Європейському бюро ВООЗ попередили, що за нинішнього стану справ, навряд чи туберкульоз вдасться ліквідувати до 2030 року. Однією з причин цього в ВООЗ вважають наявність так званої латентної туберкульозної інфекції, коли люди відчувають себе здоровими і не звертаються до лікаря, але можуть захворіти на більш пізніх етапах.

«Стратегія боротьби з туберкульозом» Всесвітньої організації охорони здоров'я спрямована на зниження захворюваності на туберкульоз до менш 10 випадків на 10⁵ осіб в рік до 2035 року. Основним підходом до досягнення цієї мети є посилення зусиль з виявлення та лікування людей з активною формою ТВ, проведення загального скринінгу осіб з високим ризиком і забезпечення профілактичної терапії для тих, хто схильний до ризику прогресування ТВ до активної форми. Незважаючи на те, що зусилля науковців зосереджені на розробці нової вакцини, одного цього може бути недостатньо, щоб покласти край епідемії туберкульозу. Рішучі заходи громадської охорони здоров'я зажадають нових діагностичних інструментів і терапевтичних можливостей, а також кращого розуміння мікробіологічного і клінічного спектра інфекції і захворювання на ТВ. Рання діагностика туберкульозної інфекції має на увазі перш за все виявлення латентної туберкульозної інфекції (ЛТІ), інтерес дослідників до якої зріс в кінці ХХ

століття. Всесвітня організація охорони здоров'я запустила в 2015 році стратегію END - ТВ, яка спрямована на ліквідацію туберкульозу і вперше в історії просуває ведення ЛТІ [7].

Сьогодні всім світовим співтовариством виділено чотири основні напрямки у боротьбі з туберкульозом, які відображені у документі «Проект глобальної стратегії та мети в галузі профілактики, лікування та боротьби з туберкульозом на період після 2015 року» від 14 березня 2014 року, а саме [8]:

- А. Рання діагностика туберкульозу, що включає загальне тестування на лікарську чутливість, та систематичний скринінг осіб, які перебували в контакті, та груп підвищеного ризику.
- В. Лікування всіх осіб із туберкульозом, включаючи туберкульоз із лікарською стійкістю, та підтримка пацієнтів.
- С. Спільні заходи боротьби з туберкульозом/ВІЛ та ведення супутніх захворювань.
- Д. Профілактичне лікування осіб, які піддаються підвищеному ризику, та вакцинація проти туберкульозу.

Латентна туберкульозна інфекція - визначається як стан стійкої імунної відповіді на антигени мікобактерій туберкульозу (*M.tuberculosis*) (МБТ), що потрапили раніше в організм, за відсутності клінічних проявів активної форми туберкульозу [9,10]. За оцінками експертів ВООЗ, близько однієї чверті населення світу мають латентний туберкульоз, у тому числі діти [9]. В решті популяції або відбувається повний кліренс патогену [11], або встановлюється латентна туберкульозна інфекція - стан імунологічної сенсibiliзації без клінічних ознак і симптомів захворювання [12].

Ризик того, що інфіковані мікобактеріями туберкульозу протягом свого життя захворіють на туберкульоз, становить 5-15%, при цьому частіше хвороба може розвинути протягом перших п'яти років з моменту первинного інфікування, переважно в дитячому віці [9]. Туберкульоз, як і раніше, входить до числа інфекційних хвороб, які забирають найбільше життя, тому що залишаються серйозні прогалини в лікуванні та профілактиці [13,14]. Термін ЛТІ рекомендовано вживати щодо пацієнтів, інфікованих мікобактеріями туберкульозу без клінічних та інших симптомів активної хвороби. На думку експертів ВООЗ, базовими елементами «Глобальної стратегії боротьби з туберкульозом після 2015 року» є заходи, орієнтовані на пацієнта (парадигма персоніфікованої медицини). Насамперед це вакцинація проти туберкульозу і рання діагностика туберкульозу, систематичний скринінг осіб, які перебували в контакті, та груп підвищеного ризику, а також профілактичне лікування тих, хто піддається підвищеному ризику [9].

Існуюча нова парадигма спрямована на профілактику, при цьому звертається увага на наявність резервуара ЛТІ, що важливо для зниження захворюваності на туберкульоз, а в поєднанні з лікуванням усіх випадків інфекції має призвести до ліквідації туберкульозу до 2050 [15]. При цьому фактори, що сприяють прогресу латентної інфекції до захворювання, нині повністю не вивчені [16], а існуючі методи виявлення та діагностики туберкульозної інфекції у дітей не дозволяють диференціювати

латентну інфекцію від активного туберкульозу [17,18]. В даний час йде активний пошук біомаркерів ЛТІ для ранньої діагностики та прогнозування розвитку активної туберкульозної інфекції [17].

Основна мета діагностики латентної туберкульозної інфекції полягає у забезпеченні превентивної терапії особам з високим ризиком розвитку туберкульозу: «намір діагностувати і наміру лікувати» [15]. Враховуючи актуальність проблеми диференціальної діагностики латентної та активної туберкульозної інфекції у дітей для оптимізації її профілактики [17], відсутність ефективних інструментів, у тому числі «золотого стандарту» для її ранньої діагностики та прогнозування у дітей [16], наявність обмежених даних щодо факторів прогресування туберкульозної інфекції, включаючи генетичні, незважаючи на їхнє велике практичне значення [19], а також труднощі, пов'язані з ідентифікацією специфічних антигенів залежно від стадії туберкульозної інфекції для їх використання у діагностичних тестах у дітей [17], автори визначають недостатню розробленість обраної теми, роблячи її областю інтересу педіатрії та фтизіатрії. Висока поширеність туберкульозної інфекції в Україні потребує зміни підходу у спостереженні та обстеженні дітей, а також осіб, які перебувають у контакті з хворим на активну форму туберкульозу, як у спільній лікувальній мережі, так і в протитуберкульозних закладах з можливістю застосування надійних методів ранньої діагностики туберкульозної інфекції та лікування людей з ЛТІ.

Двома основними факторами, що визначають ризик прогресування ТБ, є вік пацієнта і імунний статус. Природний перебіг і клінічні прояви туберкульозу у дітей значно відрізняються від таких у дорослих. Новонароджені мають найвищий ризик прогресування туберкульозу, в дитинстві часто зустрічається міліарний ТБ і менінгеальні поразки. У дітей у віці від 5 до 10 років ймовірність розвитку захворювання нижче, ніж у інших вікових групах, а пацієнти підліткового віку частіше мають прогресуючий первинний туберкульоз. Клінічні прояви часто виникають через сильну запальної реакції дитячого організму на відносно невелику кількість мікобактерій (МТБ). Щорічне співвідношення активного ТБ/ЛТІ становить приблизно 1:1000. Необхідно здійснювати пошук факторів, що сприяють розвитку активного туберкульозу у осіб з ЛТІ. Таким чином, діагностика ЛТІ, пошук найбільш інформативних методів діагностики даного стану, виявлення чинників, що призводять до розвитку активної туберкульозної інфекції у педіатричного контингенту пацієнтів, формування групи високого ризику є особливо актуальною проблемою [20]. Можна припустити, що лікування ЛТІ буде найбільш адекватним, коли воно спрямоване на ту частину інфікованих, яка відповідає найбільш високому ризику прогресування захворювання, а не на всі два мільярди серологічно позитивних людей. Встановлення факторів прогресування ЛТІ в ряді груп, особливо у дітей, грає важливу роль в розробці ефективних заходів системи громадської охорони здоров'я [21].

Нова парадигма динамічного континіуму інфекції *M.tuberculosis* передбачає наявність додаткових клінічних форми: між латентною інфекцією і активним захворюванням. Це два додаткових клінічних стана, які називають початковим і субклінічним ТБ. Хоча спектр інфікування і захворювання на ТБ залишається безперервним, розподіл клінічних форм на дискретні стани дозволить поліпшити розуміння патогенезу ТБ і сприятиме розробці нових діагностичних і терапевтичних засобів для запобігання прогресування ТБ в активну форму (АТБ) [22].

Одним з найважливіших завдань в терапії і діагностики ТБ є здатність розрізнити ЛТІ та АТБ і визначити тригер фактори переходу від першого до другого стану. Це очевидно, тому що розвиток хвороби безперервний і залежить від імунного статусу людини. Зростання числа випадків туберкульозу в поєднанні з інфекцією вірусу імунодефіциту людини або екзогенною імуносупресією підкреслює спектр різноманітних і атипових проявів ТБ. Це має значення для виявлення ранніх хворобливих станів відповідно до імунного статусу. Отже, оцінка прогностичних біомаркерів і діагностика ТБ повинна проводитися в контексті імунної компетентності пацієнта. У ВІЛ-інфікованих людей ризик прогресування від ЛТІ до АТБ майже в 30 разів вищий, ніж у імунокомпетентних людей, і при прогресуванні ко-інфекції призводить до прискорення обох захворювань. Визнання загострення епідемії ТБ в країнах з високою поширеністю ВІЛ призвело до посилення скринінгу і виявлення ТБ у ВІЛ-інфікованих, які проживають в ендемічних по ТБ регіонах [23]. Розвиток симптомів ТБ залежать від зрілості імунної системи пацієнтів. Так, похилий вік з його ослабленням імунної компетентності характеризується атиповими проявами ТБ. Точно так же клінічні прояви туберкульозу у дітей можуть варіюватися в залежності від віку.

Туберкульоз відноситься до мультифакторних захворювань, що зумовлює особливості його перебігу і тяжкість первинних і вторинних форм [20]. Доведено, що у більшості людей туберкульоз перебігає на тлі вторинної імунної недостатності, яка на початку захворювання є одним з факторів його розвитку, а потім і наслідком хвороби. Крім того, комплексна хіміотерапія туберкульозу, що вбиває або пригнічує функціональну активність збудника, має виражену імуносупресивну дію. В основі імунопатологічних процесів також лежить активація опортуністичних, особливо герпесвірусних інфекцій [24].

Діагностика ЛТІ у дітей у більшості країн, у тому числі в Україні, ґрунтується на історії контакту, конверсії шкірного туберкулінового тесту та виключення клінічних симптомів та рентгенологічних проявів, характерних для активного туберкульозу. Вивчення методів діагностики ЛТІ за Національними Керівництвами 50-ти країн показало, що шкірний туберкуліновий тест широко застосовується з цією метою, проте визначити загрозу прогресування інфекції у ньому неможливо [25,26].

Застосування імунологічних тестів *in vitro* (IGRA) та проведення цілого ряду досліджень дало

зможу розробити нормативний документ BOO3 (2014), де було дано визначення ЛТІ як стану постійної імунної відповіді на стимуляцію *Mycobacterium tuberculosis* без ознак активного ТБ, а також регламентовано застосування IGRA-тестів [27,28]. Значний переверот у розумінні ЛТІ відбувся після відкриття в 1998 р. геному *M. tuberculosis*, що послужило поштовхом для розробки принципово нових методів імунологічної та молекулярно-генетичної діагностики туберкульозної інфекції [29].

Раніше шкірний тест із туберкуліном був єдиним методом діагностики ЛТІ. На сьогоднішній день у світовій практиці використовується велика кількість тест-систем [30]. Зокрема, відкриття геному *M. tuberculosis*, *M. bovis* та *M. bovis* BCG призвело до розробки сучасних високоспецифічних (87-94%) тестів *in vitro* (IGRA-тести: QuantiFERON (QFT)-TB та T-SPOT.TB тесту) та *in vivo* (проби з Діаскінтестом, розроблені у 2006 р.), які дають можливість на іншому рівні здійснювати діагностику ТБ [31]. У Японії та Китаї автори L.Kawatsu, L.Gao рекомендують обстежити на ЛТІ за допомогою IGRA-тестів людей похилого віку, осіб з хронічними захворюваннями, а також медичних працівників [29]. Чутливість шкірного тесту знижена у людей з імунодефіцитом, специфічність його обмежена перехресними антигенами MBT та BCG, інтерпретація – утруднена в умовах масової вакцинації BCG [32].

Туберкуліновий шкірний тест та IGRA не можуть розрізнити активну та латентну інфекцію. Протягом століття у всьому світі для діагностики туберкульозу та виявлення прихованої туберкульозної інфекції використовується туберкулін. Основним недоліком туберкулінової проби є велика кількість хибнопозитивних реакцій, у зв'язку з перехресними реакціями антигенів PPD, що містяться в багатьох видах мікобактерій та штаммах бацили Кальметта-Герена (BCG) [27,28]. Однією з основних діагностичних критеріїв туберкульозу в дітей, як і раніше, залишається інфекційний характер туберкулінової чутливості по пробі Манту 2 ТЕ.

Традиційно для скринінгового обстеження дитячого населення на туберкульоз в Україні використовується шкірний туберкуліновий тест, який в сучасних умовах масової вакцинації БЦЖ, при підвищеній алергізації дітей, при поширеності супутньої патології не дозволяє дати оцінку істинної активності туберкульозної інфекції і якісно провести диференціацію. Інфікованість мікобактеріями туберкульозу визначається за конверсією шкірних туберкулінових проб від негативної до позитивної. Однак недостатня специфічність туберкулінової проби, відсутність методу диференціювання первинного туберкульозного інфікування від поствакцинальної алергії не дозволяють визначити туберкульозну інфекцію з необхідною ефективністю.

Недостатня ефективність діагностики первинної туберкульозної інфекції у дітей та підлітків, за відсутності профілактичних курсів хіміотерапії, що своєчасно проводяться, призводить до розвитку локальних форм туберкульозу, головним чином, туберкульозу легень [33]. Застосування проби Манту з 2ТЕ в умовах масової вакцинації проти туберкульозу призводить до гіподіагностики латентної

туберкульозної інфекції при слабко вираженій (7,9%) та середній (40,1%) інтенсивності реакцій на туберкулін, а також до гіпердіагностики – при вираженій реакції на туберкулін (48,0%), а також до пізнього виявлення туберкульозу в 87,4% випадків, що вимагає впровадження проби з АТР як скринінгового методу для раннього виявлення ЛТІ [34]. У регіонах з високою поширеністю туберкульозу первинне інфікування, як правило, відбувається у дитячому та підлітковому віці. Єдиним переконливим свідченням інфікування до розвитку локальних форм активного туберкульозу є реакція гіперчутливості уповільненого типу, тривалий час безальтернативним методом виявлення якої була туберкулінова шкірна проба [30].

Проба Манту з 2-5 туберкуліновими одиницями (ТІ) стандартизованого очищеного туберкуліну PPD (Purified Protein Derivate - очищений протеїновий дериват) є основним тестом визначення ЛТІ, рівня інфікованості МБТ у популяції та відбору контингенту, що підлягає ревакцинації БЦЖ. Туберкулінодіагностика дозволяє формувати групи дітей із високим ризиком розвитку туберкульозу з метою раннього виявлення захворювання. Позитивний туберкуліновий тест свідчить про сенсibiliзацію антигенів мікобактерій. Основу реакції становить інфільтрація шкіри нейтрофілами, макрофагами, CD4+ та CD8+ Т-клітинами. Ці клітини мігрують через капіляри на місце введення туберкуліну. Реакцію опосередковує ряд цитокінів: інтерлейкіни IFN- γ , TNF- α , TNF- β та ін.

Туберкулін містить понад 200 антигенів, із цим пов'язана низька специфічність тесту Манту. Позитивна реакція на туберкулін розвивається при формуванні поствакцинального імунітету (*Mycobacterium bovis* BGG), і при інфікуванні нетуберкульозними мікобактеріями це ускладнює інтерпретацію тесту та ускладнює виявлення випадків істинного інфікування. Негативний результат проби Манту не завжди свідчить про відсутність інфікування МБТ. Вторинна туберкулінова анергія може розвиватися при поєднанні ЛТІ з імунодефіцитом (ВІЛ-інфекція, медикаментозна імуносупресія), а також при деяких захворюваннях інфекційної та неінфекційної природи (саркоїдоз, кір та ін.). Крім того, розвиток вторинної анергії нерідко при тяжкому перебігу туберкульозу, особливо в термінальній стадії захворювання. Це пов'язано зі виснаженням імунної відповіді Т-клітин, зниженням антиген-специфічної проліферації та здатністю до синтезу інтерлейкіну-2. За даними наукових досліджень, Т-лімфоцити в такій ситуації продукують інтерлейкін-10, що зумовлює анергіювальну дію [35-37].

Відкриття антигенів, специфічних для *Mycobacterium tuberculosis* і відсутніх у *Mycobacterium bovis* BCG та більшості мікобактерій навколишнього середовища, призвело до розробки тестів *in vitro*, заснованих на вимірюванні продукції гамма-інтерферону (IFN- γ) (Interferon-Gamma Release Assays або на стимуляцію цими антигенами [38,39]. Гени, що кодують ці білки, знаходяться в регіоні RDI (region of difference) геному, який відсутній у геномі *Mycobacterium bovis* BCG та більшості нетуберкульозних мікобактерій. Ці тести показали високу чутливість та майже абсолютну специфічність

[40]. Прозапальні цитокіни-інтерферон-гама (IFN- γ) та фактор некрозу пухлин -альфа (TNF- α) є ключовими факторами протективного імунітету при туберкульозній інфекції. На основі антиген-індукованої продукції IFN- γ у зразках цільної крові у присутності антигенів МБТ, у тому числі рекомбінантних, специфічних для *M. Tuberculosis* антигенів ESAT-6 та CFP-10, розроблено нові тести для визначення латентної туберкульозної інфекції. Зокрема, до них відносяться тести IGRA, а саме T-SPOT.TB. У подібній тест-системі T-SPOT.TB [41] визначають кількість ІФН продукують Т-лімфоцитів. Протягом останніх років дослідження, пов'язані з продукцією IFN- γ (IGRA), стали використовуватися в різних клініко-епідеміологічних дослідженнях для виявлення захворювання на туберкульоз або латентної туберкульозної інфекції, а також для заміни або доповнення до туберкулінової шкірної проби. Висока вартість і технічна складність не дозволяє використовувати IGRA для досліджень у великих групах, необхідність внутрішньовенного забору крові ускладнює його виконання у дітей. Поширення застосування IGRA у багатьох країнах перешкоджає недостатню фінансуванню, необхідність лабораторного обладнання та кваліфікованого персоналу [42]. Більш ніж у 80 країнах світу (Німеччина, Японія, Китай, США та ін.) прийнято до застосування два варіанти лабораторних тесту, засновані на вимірюванні продукції інтерферону- γ Т-лімфоцитами крові пацієнта у відповідь на антигенну стимуляцію (IGRA – Interferon-Gamma Release Assays) [29]. Перевагою IGRA є необхідність єдиного візиту пацієнта, доступність результату тесту протягом 24 годин, відсутність буст-ефекту при проведенні повторних досліджень, незалежність результату від попередньої вакцинації БЦЖ. Слід зазначити відсутність достатніх досліджень із застосування тестів IGRA у дітей віком до 5 років, у пацієнтів, які мали контакт із джерелом інфекції в недавньому часі, а також у пацієнтів з імунodefіцитом. Однак ці методи не дозволяють диференціювати латентну туберкульозну інфекцію від активного туберкульозного процесу. Крім того, в умовах широкого, за різними оцінками 60-80%, поширення туберкульозного інфікування в нашій країні, застосування цього методу у дорослого населення є недостатньо ефективним. Дослідження останніх років свідчать про високу інформативність імунологічних тестів (проби з алергеном Туберкульозним рекомбінантним, ELISPOT, QuantiFERON®-TB Gold) у диференціальній діагностиці поствакцинальної та інфекційної алергії, а також у діагностиці туберкульозу. В останні роки у світі були прийняті рекомендації з діагностики та лікування латентної туберкульозної інфекції, де виявлення стану латентного мікробізму після зустрічі людини з туберкульозною інфекцією у країнах високим та середнім рівнем достатку базується на застосуванні IGRA-тестів (QuantiFERON®-TBGold, liL), що мають високу діагностичну чутливість і специфічність у порівнянні з пробю Манту з 2ТЕ [43].

Латентна туберкульозна інфекція та активний туберкульоз органів дихання у дітей супроводжуються зниженням функції нейтрофілів, при цьому у дітей з ЛТІ відзначається підвищення рівня цитокінів (IL-2, IL-4, TМГ- α ; IFN- γ), стимульованих специфічним антигеном,

та відносної кількості CD25⁺лімфоцитів [44]. IGRA мають перевагу при проведенні обстеження в популяціях, вакцинованих БЦЖ пізніше періоду новонародженості або вакцинованих неодноразово, і в регіонах з високим поширенням мікобактеріозів, проте висока вартість дослідження не дозволяє його використовувати як скринінговий метод. Також IGRA доцільно застосовувати при обстеженні контактних осіб, під час вагітності, для скринінгу працівників протитуберкульозних установ, а також у комплексному обстеженні при діафізі, що важко верифікується, активного туберкульозу [45]. Недоліками тестів є їхня висока вартість, потреба в лабораторному оснащенні, вимоги до обробки відібраного на дослідження матеріалу (крові) для підтримки життєздатності лімфоцитів, а також необхідність внутрішньовенних маніпуляцій (що є істотним моментом при обстеженні пацієнтів дитячого віку). У рекомендаціях ВООЗ 2011 р. зазначено недоцільність використання IGRA у країнах з низьким та середнім доходом, що традиційно має найвищий рівень захворюваності на туберкульоз. Також наголошується на неможливості вважати ні результати туберкулінодіагностики, ні результати IGRA предикторами розвитку активного туберкульозу. Також відзначається недостатня інформативність та прогностична цінність тестів у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, недостатня вивченість поєднаного та окремого застосування туберкулінодіагностики та IGRA у проспективних дослідженнях [46].

Шкірні тести Манту і АТР, мають високою чутливістю і будучи простими і маловитратними, є найкращими методами виявлення ЛТІ, оптимальними для країн з низьким і середнім доходом, а також придатними для обстеження великої кількості людей, що необхідно в регіонах з високою поширеністю туберкульозної інфекції [47]. За даними Ігнат'євої В.І. із співавт. [48], очікується, що при використанні T-SPOT.TB порівняно з реакцією Манту для діагностики ЛТІ у 100 імуноскомпрометованих дітей вдасться виявити вдвічі більше випадків реального інфікування ЛТІ, скоротивши при цьому майже в шість разів кількість випадків невинуватого призначення додаткових обстежень та курсів превентивної хіміотерапії у пацієнтів, які дали хибно позитивні результати. Вищесказане свідчить про те, що актуальність шкірних проб як скринінгових методів обстеження незаперечно, враховуючи певну перевагу високої чутливості результатів проб перед їх специфічністю, тоді як високо специфічні лабораторні тести мають важливе значення для індивідуальної оцінки ризику розвитку активного туберкульозу та доцільності превентивної терапії. [49,50].

Особливо складною є діагностика туберкульозу у ВІЛ-інфікованих. Наявність ВІЛ-інфекції більш ніж у 20 разів збільшує ризик туберкульозу, при цьому розвиток туберкульозного процесу може набувати атипичних форм. Діагностична цінність проби Манту за умов імуносупресії значно знижена. Використання в таких умовах Діаскінтесту також показує зниження діагностичної чутливості (до 43%, тоді як у пробі Манту з 2 ТЕ чутливість знизилася лише до 56%). При цьому рівень діагностичної помилки корелює з рівнем імуносупресії [51].

Сьогодні дані імунологічні методи широко застосовуються на практиці на етапі скринінгу для визначення латентної туберкульозної інфекції в групах ризику та активного туберкульозу, у диференціальній діагностиці, при призначенні кортикостероїдної терапії, для визначення прихованої туберкульозної інфекції [52]. Інфекція, викликана туберкульозними мікобактеріями, супроводжується виробленням імунною системою організму людини великої кількості специфічних гетерогенних антитіл, що диктує необхідність застосування «коктейлю» антигенів туберкульозних мікобактерій для серологічної діагностики [53].

Для організації адекватного контролю за поширенням туберкульозу насамперед необхідно своєчасно виявляти та лікувати інфікованих МБТ, тобто робити це ще до того, як вони стануть заразними внаслідок розвитку активного туберкульозу. Це особливо актуально у групах ризику пацієнтів з ВІЛ-інфекцією та *M. tuberculosis* ризик переходу латентного туберкульозу до активного підвищується у 50-200 разів. Цей ризик також зростає у пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію. Туберкульоз є основною причиною смерті серед пацієнтів, які страждають на ВІЛ/СНІД. У регіонах із великою поширеністю ВІЛ кількість випадків туберкульозу зростає [55].

Були проведені дослідження щодо ефективного застосування QuantiFERON TB-Gold та IP-10 тесту. На основі науково-дослідного центру туберкульозу Індії, було проведено дослідження, метою якого було порівняння рівнів TB-антигенспецифічного гамма-інтерферону (IFN- γ) та IFN- γ індукційного білка (IP)-10 у культурі цільної крові від здорових пацієнтів та здорових сімейних контактів. Досліджуваним були проведені туберкулінові проби, QuantiFERON TB-Gold, IP-10. Результати дослідження показали, що ризик інфікування туберкульозом після контакту з дорослими з позитивною реакцією на туберкульоз був 64% та 68%, як було визначено QuantiFERON TB-Gold-IT та IP-10 відповідно. Проте TST визначався нижчий рівень зараження (51%), і це означає, що TST може недооцінювати ризик інфікування для контактів з дорослих, хворих на легеневої туберкульоз. По QuantiFERON TB-Gold та IP-10 у 80% випадків було отримано позитивні результати, що свідчить про високий рівень захворюваності на ТБ у регіоні. Це пояснює причину великої кількості позитивних результатів QuantiFERON TB-Gold та IP-10 [56]. Попереднє дослідження проводилося з використанням ESAT-6 та CFP-10 на основі ELISPOTу та показало, що у 80% (31) випадків здорові дорослі (віковий діапазон 18-70, середній – 47 років) виявилися позитивними на туберкульозну інфекцію. Загалом результати дослідження довели, що QuantiFERON TB-Gold та IP-10 можуть бути кращою альтернативою проби Манту з 2ТЕ для ідентифікації ЛТІ [57].

Іншою групою ризику є медичні працівники. При обстеженні 190 працівників охорони здоров'я проводилося порівняння між tuberculin skin test (TST) і QFT, при якому високу ефективність у визначенні ЛТІ порівняно з пробою Манту з 2 ТЕ показав QFT, що робить його вигідною альтернативою пробі Манту з 2 ТЕ [40]. Крім перерахованих вище досліджень,

зарубіжні автори порушують й інші важливі проблеми. Деякі автори торкаються проблеми діагностики ЛТІ у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, які мають трансплантацію, оскільки вони є групою підвищеного ризику реактивації латентної туберкульозної інфекції та розвитку активного туберкульозу [58; 59]. Було досліджено 100 пацієнтів та виконано TST та QFT. Результати QFT були у прямій кореляційній залежності з факторами ризику захворювання на туберкульоз, на відміну від позитивних результатів TST. З іншого боку, тест QFT-G залежить від вакцинації БЦЖ. Автори дійшли висновку, що QFT-G тест є більш корисним, ніж TST, діагностичним методом виявлення ЛТІ у пацієнтів, що перебувають на гемодіалізі [60]. Деякі автори порівнювали ефективність проби Манту з 2ТЕ та QuantiFERON® -TB (QFT) у діагностиці латентної туберкульозної інфекції при ревматоїдному артриті (РА) у пацієнтів, які отримували інфліксимаб (IFX). Результати даних досліджень свідчать про те, що QFT-G може виявити ЛТІ у пацієнтів із РА, які пропускаються при проведенні TST. Авторами був зроблений висновок, що туберкулінові шкірні проби та QFT-G повинні бути використані паралельно, а ЛТІ слід вважати підтвердженою, коли одна з методик дає позитивний результат [61].

Проводилася порівняльна оцінка QuantiFERON® -TB та проби Манту з 2ТЕ у діагностиці ЛТІ у пацієнтів із цирозом печінки (ЦП) – кандидатів для трансплантації. Було проведено обстеження 43 пацієнтів із цирозом печінки різної етіології. Авторами були зроблені висновки про те, що QuantiFERON®-TB є більш ефективним, ніж tuberculin skin test (TST), для виявлення ЛТІ у хворих на ЦП незалежно від етіології цирозу та наявності ГЦК. Тому інтерферон- γ аналіз може бути важливим методом виявлення кандидатів на трансплантацію з ризику розвитку туберкульозу [62]. IGRA-тести також дозволяють проводити диференціальну діагностику між поствакциною та інфекційною алергією, оскільки їхній результат не залежить від вакцинації БЦЖ. Специфічність туберкулінової проби висока у невакцинованого населення, але низька та змінна – у БЦЖ-вакцинованого населення. Дослідження показало, що T-SPOT.TB у разі є більш чутливим, ніж QuantiFERON і проба Манту з 2ТЕ [63].

Також була доведена ефективність тестів IGRA у виявленні ЛТІ у імунокомпроментованих осіб [64]. Застосування в діагностиці QuantiFERON-TB Gold In-Tube та T-SPOT.TB дає переваги у порівнянні з туберкуліновою шкірною пробєю у осіб з ослабленим імунітетом, у тому числі осіб, інфікованих ВІЛ, хворих із запальними порушеннями імунної системи, кандидатів на лікування інгібіторами фактора некрозу пухлини α , хворих, які отримують гемодіаліз, реципієнтів та пацієнтів з раком. Однак автори вказують на необхідність подальших досліджень, щоб більш точно визначити користь та ефективність тестів IGRA у пацієнтів з ослабленим імунітетом. Особливу групу ризику складають медичні працівники протитуберкульозних установ, оскільки мають тривалий контакт із хворими на туберкульоз, нерідко з бактеріовидільвачами. Серед зарубіжних джерел мало досліджень, присвячених діагностиці ЛТІ у працівників

протитуберкульозних установ. Водночас у проведених дослідженнях автори вказують на особливу актуальність виявлення ЛТІ серед контактних осіб та необхідність проведення профілактичних заходів при її виявленні. У 2010 році дослідники провели мета-аналіз дослідженні, в яких оцінювалася доцільність обстеження осіб, які мали побутовий домашній контакт із хворими на туберкульоз [65].

Туберкульоз, бактеріологічно підтверджений та клінічно діагностований, був виявлений у 4,5% (95% ДІ 4,3–4,8; І2 = 95,5%) обстежених контактних осіб; бактеріологічне підтвердження мало місце у 2,3% випадків (95% ДІ 2,1–2,5; І2 = 96,6%). Латентна туберкульозна інфекція була виявлена у 51,4% (95% ДІ 50,6–52,2; І2 = 99,4%) усіх обстежених контактних осіб. Дані результати свідчать про те, що відстеження контактних осіб заслуговує на серйозний розгляд як спосіб підвищення ефективності ранньої діагностики та зменшення поширення туберкульозу в регіонах з високою захворюваністю. Так, наприклад, у Китаї поширеність латентної туберкульозної інфекції та профілактичні заходи проти цієї хвороби не були систематично вивчені. У 2013 році було проведено багатоступеневе проспективне когортне дослідження зареєстрованих мешканців (≥ 5 років) у чотирьох дослідницьких центрах сільських районів Китаю. Автори прагнули оцінити поширеність латентного туберкульозу та пов'язаних із ним факторів ризику серед сільського населення в Китаї. Використовувався QuantiFERON-TB Gold In-Tube паралельно з туберкуліновою шкірною пробою. Дослідники дійшли висновку, що на позитивні результати шкірної туберкулінової проби, що проводиться раніше, можуть впливати різні фактори, що включають вакцинацію БЦЖ, вік, стать, масу тіла, тривалість куріння та тісний контакт із хворими на туберкульоз. Кількість позитивних результатів QuantiFERON-TB Gold In-Tube значно відрізнялася від даних туберкулінової шкірної проби [66].

У дослідженнях багатьох авторів було показано, що зараження туберкульозом медичних працівників можливе як у протитуберкульозних установах (диспансери, лікарні, санаторії, у тому числі спеціалізовані протитуберкульозні ІТУ), так і в установах загальномедичного профілю (відділення торакальної хірургії, патологоанатомічні відділи), тобто там, де можливий контакт із хворими на туберкульоз або заражений матеріал. За ступенем ризику зараження туберкульозом медичні працівники розподіляються таким чином: на першому місці - персонал бактеріологічних лабораторій (контакт з хворими на туберкульоз і живою патогенною культурою); потім - працівники стаціонарів протитуберкульозних установ (контакт із хворими з лікарською стійкістю мікобактерій, що підтверджує внутрішньолікарняний шлях зараження); працівники поліклінічних підрозділів протитуберкульозних диспансерів, працівники патологоморфологічних відділень (їх захворюваність у 6–8 разів вища за середню); персонал терапевтичних відділень великих лікарень, працівники швидкої медичної допомоги та аптек [67].

Також проводилися дослідження щодо розрахунку економічної доцільності застосування

IGRA-тестів. Так, дослідники Lina B.P., Wong A.Y. зробили висновок про економічну ефективність IGRA-тестів порівняно з пробою Манту з 2ТЕ особливо у пацієнтів із супутніми захворюваннями (наприклад, цукровим діабетом). У дезадаптивних груп населення (наприклад, безхатченків, споживачів наркотиків та/або колишніх ув'язнених) проведення IGRA-тестів нерентабельне, економічніше дослідження проби Манту з 2ТЕ [68].

На сьогоднішній день у світовій практиці представлено велику кількість імунологічних тестів, що використовуються для діагностики туберкульозної інфекції, а також роботи з визначення лише кількох антитіл при активній туберкульозній інфекції. Проте у документі ВООЗ за 2017 рік визнається, що «золотого» стандарту діагностики туберкульозу не існує. Імунологічні тести можуть вказувати на наявність мікобактерій туберкульозу в організмі людини, сучасні тести – на мікобактерії туберкульозного комплексу за відсутності захворювання та навіть при проявах туберкульозної інфекції, що діагностично зустрічається частіше, ніж фактична верифікація діагнозу захворювання. Очевидно, що необхідно в короткий термін розробити та шукати нові методи не тільки діагностики латентної інфекції, а й прогнозування прогресування захворювання, що дозволить сформулювати чіткий підхід до профілактики та спостереження за цими особами у групах підвищеного ризику [69].

Таким чином, вивчення латентної туберкульозної інфекції є актуальною проблемою, оскільки ЛТІ – резервуар майбутнього туберкульозу, а без контролю над ним усі зусилля боротьби з туберкульозом будуть безрезультатними. Впровадження нових методів дозволяє підвищити діагностику ЛТІ з метою своєчасного виявлення туберкульозу, визначення активності процесу, надання допомоги у диференціальній діагностиці легеневих та позалегенеєвих форм туберкульозу у дітей та дорослих. Пошук найбільш інформативних методів діагностики латентної туберкульозної інфекції, виявлення факторів, що спричиняють її розвиток у певного контингенту пацієнтів, формування груп найвищого ризику та проведення у них профілактичного лікування, використовуючи схеми, рекомендовані ВООЗ, є особливо актуальним завданням при інтегрованому контролі [70].

Таким чином, діагностика латентної туберкульозної інфекції є не тільки обов'язковою, але й стратегічно необхідною у боротьбі з туберкульозом. Сьогодні завдяки впровадженню нових імунологічних тестів є можливість змінити уявлення про рівень ЛТІ, а також виділити групи особливого ризику розвитку активного туберкульозу. Протягом останнього десятиліття проводиться порівняння інформативності нових тестів, які засвідчили необхідність застосування тестів з урахуванням імунологічного статусу пацієнтів, зокрема наявності ВІЛ-інфекції тощо. Зміна підходів у виявленні ЛТІ, у перегляді питань профілактичних оглядів та заходів у групах ризику є необхідною в умовах високого тягаря туберкульозу та появи нових високоінформативних методів ранньої діагностики туберкульозу.

Latent tuberculosis infection in the paradigm of the global tuberculosis control strategy (review).

Smilianska MV, Volianskyi AY, Sukhanova LA, Kashpur NV

In recent decades, great changes have taken place in the epidemiology of tuberculosis (TB), which are reflected in the change in the statistical indicators of the spread of tuberculosis, due to both the infectious and social nature of the disease. At the end of the 20th century, after a long period of relative prosperity, the epidemiological situation with tuberculosis worsened significantly. Under the influence of various factors, there have been profound changes in human reactivity to the causative agent of tuberculosis, the causative agent itself has changed and, as a result, the incidence has increased, acutely progressive forms resembling "rapid consumption" have appeared, mortality has increased, the reservoir of detected tuberculosis infection has increased, problems such as drug-resistant tuberculosis, immunodeficiency. Although the efforts of scientists are focused on developing a new vaccine, this alone may not be enough to end the TB epidemic. Decisive public health action requires new diagnostic tools and therapeutic options, as well as a better understanding of the microbiological and clinical spectrum of TB infection and disease. Early diagnosis of tuberculosis infection implies, first of all, the detection of latent tuberculosis infection (LTBI), the interest of researchers in which increased at the end of the 20th century. Latent tuberculosis infection is defined as a state of a persistent immune response to antigens of Mycobacterium tuberculosis (MBT) that have previously entered the body in the absence of clinical manifestations of an active form of tuberculosis. According to WHO experts, about a quarter of the world's population has latent tuberculosis, including children. The risk that people infected with Mycobacterium tuberculosis will develop tuberculosis during their lifetime is 5-15%, and more often the disease can develop within the first five years from the moment of primary infection, mainly in childhood. The main goal of diagnosing latent TB infection is to provide preventive therapy to people at high risk of developing TB: "the intention to diagnose and treat". One of the most important tasks in the therapy and diagnosis of TB is the ability to distinguish between latent tuberculosis and active TB and to determine the trigger factors for the transition from the first to the second state. The Mantu test with 2-5 tuberculin units of standardized purified tuberculin PPD (Purified Protein Derivate - purified protein derivative) is the main test for determining LTBI, the level of MBT infection in a population. Tuberculin diagnostics makes it possible to form groups of children with a high risk of developing tuberculosis for the purpose of early detection of the disease. Based on antigen-induced production of IFN in whole blood samples in the presence of MBT ESAT-6 and CFP-10 antigens, new tests have been developed to detect latent tuberculosis infection. These include IGRA tests, namely T-SPOT.TB. In a similar test system T-SPOT.TB, the amount of interferon-producing T-lymphocytes is determined. In recent years, IFN production-related studies (IGRAs) have been used in various clinical and epidemiological studies to detect tuberculosis disease or latent tuberculosis infection, and to replace or supplement the tuberculin skin test. Recent studies indicate the high informativeness of immunological

tests (tests with the recombinant Tuberculosis allergen, ELISPOT, QuantiFERON®-TB Gold) in the differential diagnosis of post-vaccination and infectious allergies, as well as in the diagnosis of tuberculosis. Thus, the diagnosis of latent tuberculosis infection is not only mandatory, but also strategically necessary in the fight against tuberculosis. Today, thanks to the introduction of new immunological tests, it is possible to change the perception of the level of LTBI, as well as to identify groups at particular risk of developing active tuberculosis. In the last decade, the information content of new tests has been compared, which showed the need to use tests taking into account the immunological status of patients, in particular, the presence of HIV infection, etc. Changing approaches to the detection of LTBI, revising the issues of preventive examinations and activities in risk groups is necessary in the context of a high burden of tuberculosis and the emergence of new highly informative methods for early diagnosis of tuberculosis.

Key words: tuberculosis, latent tuberculosis infection, diagnostics, immunological tests, risk groups.

References

1. Epidemiology of Tuberculosis. U.S. department of health and human services Centers for Disease Control and Prevention National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Division of Tuberculosis Elimination Atlanta, Georgia 2019.
<https://www.cdc.gov/tb/education/ssmodules/pdfs/module2.pdf>
2. WHO Global Tuberculosis Report 2020. World Health Organization, Geneva, 2020/
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337538/9789240017009-rus.pdf>
3. WHO. 2013a. *Global TB report 2013* WHO, Geneva.
4. The global plan to stop tb 2006-2015: progress report 2006-2008
https://stoptb.org/assets/documents/global/plan/The_global_plan_progress_report1.pdf
5. WHO. Global tuberculosis report 2019. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2019.
<https://reliefweb.int/report/world/global-tuberculosis-report-2019?gclid>
6. Tuberculosis in Ukraine: how many people fell ill and died in 6 years /
<https://www.slovoidilo.ua/2021/06/08/infografika/suspilstvo/tuberkuloz-ukrayini-skilky-osib-zaxvorily-ta-pomerly-6-rokiv>
7. Global Tuberculosis Report 2019/
<https://reliefweb.int/report/world/global-tuberculosis-report-2019>
8. Draft global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015/
https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_11-en.pdf
9. Guidelines for the management of patients with latent tuberculosis infection. - Geneva: WHO; 2015. 40 p.
10. Litvinov V.I. What is latent tuberculosis infection: a look at the problem // Tuberculosis and socially significant diseases. 2017. No. 2. P.6-8.

11. Verrall A.J. Early Clearance of Mycobacterium Tuberculosis: A New Frontier in Prevention. *Immunology*. 2014. №5. P.47-56.
12. Barry C.E. Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Respir Med*. 2009. №8. P. 10-16.
13. Floyd et al. 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. №8. P. 79-86.
14. N.Gupta et al. New Players in Immunity to Tuberculosis: The Host Microbiome, Lung Epithelium, and Innate Immune Cells. *Front Immunol*. 2018. №7. P. 89-96.
15. L.M.Kawamura. Too Little Too Late: Waiting for TB to Come. *Indian J Tuberc*. 2018. №74. P. 287-294.
16. Latorre et al. Dormancy antigens as biomarkers of latent tuberculosis infection. *Lancet*. 2015. №41. P. 302-311.
17. D.Golcetti et al. Tuberculosis in children. 2018. 245 p.
18. K.Kruczak et al. A Nonsynonymous SNP Catalog of Mycobacterium tuberculosis Virulence Genes and Its Use for Detecting New Potentially Virulent Sublineages. *Genome Biol Evol*. 2017. №52. P. 364-375.
19. A Tuberculosis Network European Trails Group. 2009. <https://erj.ersjournals.com/content/53/1/1802089>
20. Ananiev S.M. Dissertation. "Diagnosis of latent tuberculosis infection in children using new generation immunological tests", St-Prbg, 2017.
21. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO/HTM/TB/2015.01.
22. Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, et al. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 31(4):e00021-18. Published 2018 Jul 18. doi:10.1128/CMR.00021-18
23. Achkar JM, Jenny-Avital ER. Incipient and subclinical tuberculosis: defining early disease states in the context of host immune response. *J Infect Dis*. 2011; 204 Suppl 4(Suppl 4):S1179-S1186. doi:10.1093/infdis/jir451.
24. Rybalkina T. N., Karazhas N. V., Savinkov P. A. et al. The significance of herpesviruses in the etiology of a number of infectious and somatic diseases in children. *Children's infections*, 2017, vol. 16, No. 3, pp. 11-19.
25. H .Su et al. Animal models of tuberculosis: Lesson learnt. *Indian J Med Res*. 2017. №51. P. 58-63.
26. D. Goletti et al. Update on tuberculosis biomarkers: From correlates of risk, to correlates of active disease and of cure from disease. *Respirology*. 2018. №19. P. 223-231.
27. J. El Baghdadi et al. Human Genetics of Tuberculosis of the Nervous System. 2013. 297 p.
28. Cliff J.M. The Human Immune Response to Tuberculosis and Its Treatment: A View From the Blood. *Immunol Rev*. 2015. №57. P. 326-335.
29. Belyan Zh.E., Buynevich IV, Goponyako SV Methods for diagnosing latent tuberculosis infection. *J. Problems of health and ecology*. 2017. No. 3 (53). P. 9-14.
30. Lavlani A, Nagvenkar P, Udawada Z, et al. Enumeration of T cells specific for RD1-encoded antigens suggests a high prevalence of latent Mycobacterium tuberculosis infection in healthy urban Indians. *J Infect Dis*. 2001. № 183(3). P. 469-477.
31. Farhat M. et al. Genomic Analysis Identifies Targets of Convergent Positive Selection in Drug Resistant Mycobacterium tuberculosis. 2013. P. 85-96.
32. Marias B. J. et al. The Natural History of Childhood Intra-Thoracic Tuberculosis: A Critical Review of Literature From the Pre-Chemotherapy Era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004. P. 392-402.
33. Aksenova V.A. Tuberculosis in children and adolescents. *Biopreparations*. 2012. No. 5. S. 24-38.
34. Mack U. et al. LTBI: Latent Tuberculosis Infection or Lasting Immune Responses to M. Tuberculosis? A TBNET Consensus Statement // *Eur Respir J*. 2009. №57. C.78-86.
35. Volchkova I.L., Kazimirova N.E., Pankratova L.E. Features of dispensary observation of children with latent tuberculosis infection in the presence of concomitant diseases // *Tuberculosis and lung diseases*. 2014. No. 5. S. 31-36.
36. Smetanin A.G., Dauletova A.Ya., Leonov S.L. Diagnostic value of skin immunological tests in children with tuberculosis // *Tuberculosis and lung diseases*. 2015. S. 58-65.
37. Baryshnikova L.A., Aksenova V.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening of children and adolescents for tuberculosis infection in Russia - past, present, future // *Tuberculosis and lung diseases*. 2019. S. 21-26
38. Shovkun L.A., Romantseva N.E., Campos E.D. Diagnosis of active and latent tuberculosis infection in children and adolescents using the Diaskin test. *Medical Bulletin of the South of Russia*. 2014. S. 96-102.
39. Filinyuk O.V., Kolokolova O.V., Kabanets N.N. Diagnosis of tuberculosis in children and adolescents. St. Petersburg: 2013. 203 p.
40. Litvinov, V.I. A new immunological tool. // *Physiology and pathology of the immune system*. Immunopharmacogenomics. 2011. T. 15, No. 2. S. 11-21
41. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection // *Clin. Dev. Immunol*. 2011. Vol. 2011. 17 p.
42. Slogotskaya L. V., Kochetkov Ya. A., Filipov A. V. Diaskintest - a new method for detecting tuberculosis // *Tuberculosis and lung diseases*. 2011. No. 5. S. 17-22.
43. Diel R. et al. Emergence of New Forms of Totally Drug-Resistant Tuberculosis Bacilli: Super Extensively Drug-Resistant Tuberculosis or Totally Drug // *Resistant Strains in Iran*. 2009. P. 87-95.
44. Cole S. et al. Deciphering the Biology of Mycobacterium Tuberculosis From the Complete Genome Sequence // *Nature*. 2008. №8. P. 41-46.
45. Behr M., et al. Elevation of Mycobacterium Tuberculosis Subsp. Caprae Aranaz Et Al. 1999 to Species Rank as Mycobacterium Caprae Comb // *Int J Syst Evol Microbiol*. 2003. №78. P. 56-62.
46. Menzies D. et al. Risk of Tuberculosis Infection and Disease Associated With Work in Health Care Settings // *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007. №41. P. 188-196.
47. Kiselev V.I., Baranovsky P.M., Pupyshv S.A. et al. A new skin test for the diagnosis of tuberculosis based on the recombinant protein ESAT - SFP // *Molecular Medicine*. 2008. V.4. - P.4-6.
48. Ignatieva V.I., Avksentieva M.V., Omelyanovsky V.V., Khachatryan G.R. Clinical and economic modeling of the

- results of using T-SPOT.TB in immunocompromised children // Zh.Farkoekonomika. 2014. No. 3. P.12-19.
49. Slogotskaya L.V. Immunological tests with Mycobacterium tuberculosis-specific proteins ESAT-6 and CFP-// Tuberculosis and lung diseases. 2014. No. 1. S. 36-42.
50. Sevastyanova L.L. Modern algorithms for microbiological diagnosis of tuberculosis // Tuberculosis and lung diseases. 2018. T.96, No. 7. S. 226-234.
51. Slogotskaya L.V. et al. Sensitivity and specificity of Diaskintest in extrapulmonary localization of tuberculosis in patients with and without HIV infection. Immunology 2011; 3:116-118.
52. Belokurov M.A., Starshinova A.A., Zhuravlev V.Yu. et al. Possibilities of immunological methods in the differential diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis of the respiratory system. Journal of Infectology 2015; 7(2):98-104.
53. Shilova E.P., Poddubnaya L.V., Stepchenko I.M. Dynamics of sensitivity to recombinant tuberculosis allergen in children with various manifestations of tuberculosis infection. Tuberculosis and lung diseases 2015; 5:193-194.
55. Guidelines for the management of latent TB infection (WHO, 2014)
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682ru/s21682ru.pdf>
56. IFN- γ release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults./ G. Redelman-Sidi [et al.]// Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013; 188 (4). P. 422-31.
57. Harada, N. Characteristics of a diagnostic method for tuberculosis infection based on whole blood interferon-gamma assay. Kekkaku 2006; 81(11): 681— 686.
58. Pavoni M. Usefulness of the QuantiFERON® -TB GOLD IN TUBE test for detecting latent tuberculosis infection in patients with cirrhosis candidate for orthotopic liver transplantation (OLT). Digestive and Liver Disease 2007; 39 (10): 39-40.
59. World Health Organization. tuberculosis report 2016.- p.10/ <http://www.who.int/tb/en/>
60. Takahashi H. Interferon gamma assay for detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients during infliximab administration. Rheumatol. Int. - 2007; 27 (12).- P. 1143-8.
61. QuantiFERON-TB Gold In-Tube test for diagnosis of latent tuberculosis (TB) infection in solid organ transplant candidates: a single-center study in an area endemic for TB. Transpl Infect Dis. 2013 Feb; 15(1):90-5. 62. World Health Organization. tuberculosis report 2016.-p.10/ <http://www.who.int/tb/en/>
63. Starshinova A.A., Ananiev S.M., Korneva N.V. et al. Modern immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection in children. Medical Immunology 2015;17(S):210
64. Seyhan E.C. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection in hemodialysis patients. Transpl. Infect Dis 2010; 12 (2): 98-105.
65. Interferon gamma and Interferon gamma inducible protein-10 in detecting tuberculosis/ Basirudeen Syed Ahamed Kabeer [et al.]// J Infect.- 2012.-64(6).-P.573-579.
66. Kobashi Y. Usefulness of QuantiFERON TB-2G, a diagnostic method for latent tuberculosis infection, in a contact investigation of health care workers. Intern. Med. 2007; 46 (18); 1543-9.
67. Zorina M.M. Evaluation of the prevalence of latent tuberculosis infection among employees of an anti-tuberculosis institution. Tuberculosis and lung diseases 2014; 5:66-69.
68. Enhanced cost-benefit analysis of strategies for LTBI screening and INH chemoprevention in Germany screening and INH chemoprevention in Germany / T. Schaberg [et al.]// Respiratory Medicine.- 2009.- Vol. 103.- Issue 12.- p. 1838-1853.
69. Starshinova A.A., Zinchenko Yu.S., Istomina E.V. Diagnosis of latent tuberculosis infection in institutions of various profiles and the formation of a risk group for tuberculosis. BIOpreparations // Prevention, diagnosis, treatment. 2019. No. 19 (3). P. 178-184.
70. Global tuberculosis report 2021, 14 October 2021 | Report/
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>