



## ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗА

Л. В. СЛОГОЦКАЯ<sup>1,2</sup>, М. В. СИНИЦЫН<sup>1,2</sup>, Д. А. КУДЛАЙ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, РФ

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, РФ

<sup>3</sup>ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства», Москва, РФ

Дана оценка существующих иммунологических тестов для выявления туберкулезной инфекции (ТКП, лабораторных тестов IGRA, кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным). Проведен анализ последних разработок по созданию иммунологических тестов, способных дифференцировать латентную туберкулезную инфекцию и активный туберкулез. Показаны трудности создания такого теста и проведения клинических испытаний. Приведен опыт Московской противотуберкулезной службы по использованию кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в качестве скринингового метода выявления туберкулезной инфекции, его способности выявлять инфекцию в стадии ее развития, когда превентивная терапия оказывается наиболее эффективной, поскольку противотуберкулезные препараты действуют на микобактерии, находящиеся в стадии репликации, а не в дормантном (спящем) состоянии. Такая тактика способствовала снижению заболеваемости как в группах повышенного риска заболевания, так и в целом среди населения.

*Ключевые слова:* иммунодиагностика, туберкулезная инфекция, выявление

**Для цитирования:** Слогоцкая Л. В., Синицын М. В., Кудлай Д. А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 11. – С. 46-58. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58>

## POTENTIALITIES OF IMMUNOLOGICAL TESTS IN THE DIAGNOSIS OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION AND TUBERCULOSIS

L. V. SLOGOTSKAYA<sup>1,2</sup>, M. V. SINITSYN<sup>1,2</sup>, D. A. KUDLAY<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The article assesses existing immunological tests aimed to detect tuberculosis infection (tuberculin skin test, IGRA, skin test with a recombinant tuberculosis allergen). The latest inventions in the development of immunological tests that can differentiate latent tuberculosis infection and active tuberculosis have been analyzed. The difficulties encountered when developing such a test and conducting clinical trials have been demonstrated. The article presents the experience of the Moscow TB service in using the skin test with recombinant tuberculosis allergen as a screening method for tuberculosis infection, its ability to detect the infection at the stage of its development when preventive therapy is most effective since anti-tuberculosis drugs kill mycobacteria that are replicating but not dormant. Such tactics contributed to the incidence rate decrease both in high-risk groups and among the general population.

*Key words:* immunodiagnosis, tuberculosis infection, detection

**For citations:** Slogotskaya L.V., Sinitsyn M.V., Kudlay D.A. Potentialities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 11, P. 46-58. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58>

Туберкулез (ТБ) останется главной проблемой здравоохранения во всем мире, и, если не будут определены новые профилактические меры, в ближайшие годы будет инфицировано два миллиарда человек [67].

Туберкулезная инфекция традиционно классифицируется как латентная инфекция (ЛТИ) без клинических симптомов (90%) и как ТБ с клиническими симптомами (10%) [48, 81].

Цели стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с туберкулезом не будут достигнуты без решения вопроса о диагностике и лечении ЛТИ. Это имеет важное значение для разработки новых диагностических тестов, которые имели бы большее прогностическое значение – ве-

роятность развития активной болезни среди тех, кто инфицирован [32, 50, 63].

Не менее важно установить консенсус по терминологии и определению состояния ЛТИ. Существующее на сегодня определение – «состояние стойкого иммунного ответа, вызванное присутствием в организме антигенов *Mycobacterium tuberculosis*, при отсутствии клинических проявлений активной формы ТБ» [63] – вызывает много вопросов. Этим озаботилась и ВОЗ, которая созвала по этому поводу совет экспертов. Заявлено, что срочно необходимы диагностические тесты, которые показывают высокую вероятность развития у индивидуума активного ТБ в ближайшем будущем. Идеальный тест, направленный на выявление прогрессирования ин-

фекции, вероятно, будет различать этапы от инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) до активного ТБ, и это поможет выявить наличие или отсутствие начального (зарождающегося) ТБ, определяемого как «длительная бессимптомная фаза раннего заболевания, в течение которой развивается патология, вплоть до клинического проявления активного заболевания» [32].

В настоящее время существуют следующие общепринятые тесты иммунодиагностики туберкулезной инфекции.

**1. Кожные туберкулиновые пробы.** В широкой практике туберкулинодиагностика стала применяться с 1907 г., когда Пирке (С. Р. J. Pirquet) предложил накожный скарификационный метод введения туберкулина, названный впоследствии пробой Пирке.

В современных условиях в мире используется в основном проба Манту (внутрикожная инъекция туберкулина PPD). В России применяется проба с 2 ТЕ PPD-L для выявления туберкулезной инфекции у детей до 7 лет, а также при отборе детей для ревакцинации BCG в 7 лет, далее уже используется проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [7, 8].

В мире нет согласия по пороговому значению положительного результата туберкулиновой пробы. Выбор лежит между диаметром папулы  $\geq 5$  мм,  $\geq 10$  мм или  $\geq 15$  мм – все зависит от индивидуального фактора риска развития туберкулеза. Чаще всего используют самый низкий порог  $\geq 5$  мм у лиц с самым высоким риском, а границу свыше  $\geq 10$  мм – у лиц с наименьшим риском [22, 53, 99].

В России пограничным значением положительных реакций на пробу Манту с 2 ТЕ PPD-L является папула 5 мм [6]. Таким образом, приоритет отдан чувствительности, но при этом страдает специфичность.

*Специфичность туберкулиновых тестов (частота отрицательных реакций) у неинфицированных лиц.* Белки, содержащиеся в туберкулине, присутствуют в вакцинном штамме *M. bovis* BCG [52] и в нетуберкулезных микобактериях [18, 34]. Введение туберкулина лицам с нетуберкулезными микобактериальными инфекциями или лицам, вакцинированным BCG, как правило, вызывает кожные инфильтраты вследствие перекрестной реакции. В России обязательными являются вакцинация БЦЖ новорожденных и ревакцинация детей в 7 лет (при отрицательной пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л), поэтому специфичность пробы Манту в этих условиях составляет всего от 20 до 40% [4, 5].

**2. Лабораторные тесты, использующие специфичные антигены *M. tuberculosis*, – ESAT-6 и CFP-10 по анализу продукции IFN- $\gamma$  (IGR).** В 1998 г. была завершена расшифровка генома МБТ [30]. Это позволило идентифицировать зону RD1, присутствующую во всех штаммах *M. tuberculosis* и патогенных штаммах *M. bovis*,

но отсутствующую во всех штаммах вакцины *M. bovis* BCG и большинстве нетуберкулезных микобактерий. Два антигена, годных для использования в диагностических целях (ESAT-6 и CFP-10), кодируются именно в зоне RD1. В связи с их отсутствием в *M. bovis* BCG эти два белка представляли особый интерес при разработке специфического диагностического теста, дифференцирующего инфекцию и вакцинацию БЦЖ [19, 30, 52].

В последние 20 лет были разработаны и во многих странах разрешены к коммерческому применению два варианта теста для диагностики ЛТИ, основанные на использовании Т-клеток, их продукции интерферона- $\gamma$  (IGRA – Interferon-Gamma Release Assays). Один из них, QuantiFERON (QFT), его поздняя версия QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT), (Cellestis, Victoria, Australia), другой тест – T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, United Kingdom и GENERIUM, Russia).

Считается, что МБТ изменяет профиль экспрессии своих генов на разных стадиях инфекции из-за взаимодействия с различными механизмами защиты организма-хозяина [37, 47, 82].

Поскольку ESAT-6, CFP-10 экспрессируются при размножении МБТ [23, 41], иммунный ответ на эти антигены у восприимчивых людей коррелирует с прогрессированием инфекции [43, 64].

Оба теста IGRA оказались более специфичными, чем кожный туберкулиновый тест, особенно в группах, имевших вакцинацию BCG [24, 56, 70].

В ряде обзоров [25, 40, 74, 84, 97] сравнивались чувствительность, специфичность и воспроизводимость тестов IGRA с туберкулиновой кожной пробой (ТКП) при диагностике ЛТИ. Эти тесты показали высокую специфичность (свыше 90%). Чувствительность тестов изучена в многочисленных исследованиях и варьирует в зависимости от группы пациентов. При этом в случае использования вновь диагностированного активного ТБ в качестве «суррогата» ЛТИ чувствительность всех тестов была неоптимальной, но самой высокой у T-SPOT.TB.

*Результаты применения в детской популяции* являются более разнородными из-за того, что в одних выбранных популяциях предполагалось наличие активного туберкулеза, а подтверждение или исключение активного ТБ у детей является трудной задачей [31, 42], другие – находились в контакте с инфицированными лицами [25, 55]. Четыре метаанализа оценивали чувствительность и специфичность IGRA у детей, но данные о суммарной оценке в значительной степени различаются. В них, аналогично данным, представленным у взрослых, сообщалось о более высокой специфичности IGRA в сравнении с ТКП [29, 69, 71, 98].

Главным ограничением для оценки чувствительности или специфичности при выявлении ЛТИ было отсутствие золотого стандарта ЛТИ. Определенно сказать о наличии ЛТИ можно, если риск развития

активного ТБ сопоставлен с результатами конкретного теста. Это требует масштабных когортных исследований с длительным наблюдением за группами с исходными положительными результатами теста, не получавшими превентивного лечения. Кроме того, что это дорого и сложно, такие исследования этически невозможны в большинстве стран с высоким уровнем доходов, в которых стандарты здравоохранения предполагают лечение в таких случаях.

Многие исследователи считают, что ни тесты IGRA, ни туберкулиновые пробы не имеют серьезного прогностического значения в плане предсказания развития ТБ у лиц с положительными реакциями [39, 89].

Однако у тестов IGRA, по сравнению с ТКП, отмечается более высокая **прогностическая значимость** в оценке вероятности развития заболевания [17, 35, 38, 40, 64, 75].

Положительные тесты являются основанием для определения лиц, которым показана превентивная противотуберкулезная химиотерапия [20, 91].

Стратегия скрининга, с помощью которой участники отбираются на лечение, влияет на экономическую эффективность [44].

Тесты IGRA поддерживают концепцию, что растущие МБТ присутствуют при ЛТИ, и эти тесты могут обнаруживать IFN-гамма, высвобождаемый эффекторными лимфоцитами [90].

**3. Кожный тест с препаратом АТР, содержащим гибридный рекомбинантный белок ESAT-6 – CFP-10.** Несмотря на достоинства лабораторных тестов IGRA, у них имеется целый ряд существенных ограничений. Они отличаются высокой стоимостью, для их проведения требуются оснащенная лаборатория, квалифицированный персонал. Проведение тестов IGRA у детей затрудняется из-за внутривенных манипуляций. В развитых странах эти тесты используются для выявления ЛТИ в группах риска. Скрининга населения из-за вышеперечисленных проблем не проводится.

В России в лаборатории биотехнологии НИИ молекулярной медицины (Москва) разработан препарат для внутрикожного теста АТР (диаскинтест, АО «Генериум», Россия). Этот препарат представляет собой гибридный рекомбинантный белок ESAT-6 – CFP-10, продуцируемый *Echerichia coli* BL21(DE3)/pCFP-ESAT [3].

В результате исследований [11] получены следующие результаты.

Внутрикожная проба с АТР безопасна – не наблюдалось необычных общих реакций и неспецифических местных проявлений. Повторные пробы не вызывали сенсibilизации организма.

Проба с препаратом АТР обладает высокой специфичностью: частота отрицательных реакций у детей после вакцинации BCG составила 100%; при нетуберкулезных заболеваниях легких у взрослых – 94,6%, у детей – 100%; при внелегочных процессах нетуберкулезной природы у взрослых –

98,5%; у лиц, излеченных от внелегочных форм туберкулеза, – 100,0%.

Проба с АТР обладает высокой чувствительностью: частота положительных реакций у детей и подростков с нелеченым ТБ органов дыхания составила 97,3%; у взрослых больных ТБ органов дыхания – 84,2%; у взрослых больных ТБ внелегочных локализаций – 89,7%.

Частота положительных реакций на пробу с АТР при ЛТИ у детей и подростков, наблюдаемых в диспансерных группах риска, коррелировала со степенью риска развития заболевания, достигая максимума у лиц с «виражом» реакций на пробу Манту из семейного контакта с больным ТБ с бактериовыделением – 94,9%. У детей и подростков, контактировавших в учебном заведении с больными ТБ без бактериовыделения, частота положительных реакций была всего 2,2%.

Динамика реакций на пробу с АТР позволяет оценить развитие туберкулезной инфекции. В группе детей и подростков с первоначально отрицательной реакцией у 2,5% лиц из неразобренных контактов с бактериовыделителями произошла конверсия («вираж») реакций на пробу с АТР. Уменьшение интенсивности реакции, вплоть до отрицательной, отмечено у 52,0% больных детей и подростков, получивших полный курс контролируемой химиотерапии и у 44,4% взрослых с ТБ органов дыхания после 3 мес. лечения.

Среди детей из контакта с бактериовыделителями, имеющих «вираж» реакций на пробу Манту, частота положительных реакций на пробу с АТР достоверно ниже у лиц, получивших контролируемую превентивную химиотерапию, чем у лиц, не получивших таковую: 60,0 и 94,5% соответственно.

Препарат диаскинтест был зарегистрирован в 2008 г. и с 2009 г. внедрен в практику здравоохранения [9].

В последних обзорах о реализации стратегии ликвидации ТБ ВОЗ (The End TB strategy [57]) определены приоритетные задачи: разработка биомаркеров для выявления и диагностики ТБ у детей, включая систематический скрининг (активный поиск случаев ТБ); выявление скрытой туберкулезной инфекции – для сокращения пула лиц с ЛТИ. Биомаркер должен иметь низкую стоимость – для диагностики ТБ на уровне первичной медицинской помощи. Особо подчеркивается, что диагностика ТБ в мире у детей нуждается в улучшении – финансирование ее крайне неадекватно, считается, что детский ТБ оказывает ограниченное воздействие на заболеваемость населения из-за его низкой контагиозности. Интерес к диагностике ТБ у детей набирает обороты, в частности, к изучению новых биомаркеров, позволяющих выявлять туберкулезную инфекцию [83].

В России ситуация принципиально иная – раннее выявление ТБ и туберкулезной инфекции у детей всегда стояло в приоритете государства, что сказывается на ее эффективности. Так, высокая чувстви-

тельность пробы с АТР, доказанная при сплошном обследовании заболевших в 2012-2016 гг. ТБ у детей (98%), может объясняться оптимальной диагностической заболеваемости. Этому способствует то, что дети с первого года жизни подлежат ежегодной туберкулинодиагностике, момент первичного инфицирования фиксируется, и они подлежат обследованию у фтизиатра в этот период. Это может объясниться адекватной постановкой диагноза ТБ у детей, что является непростой задачей в условиях отсутствия клинических проявлений и бактериовыделения в большинстве случаев [92, 95].

Проба с АТР проста в выполнении, применяется в настоящее время в рамках первичной медицинской помощи, она дешевая (стоимость аналогична пробе Манту) и в настоящее время приказами Минздрава внедрена в практику в России в качестве скринингового метода вместо пробы Манту у детей после 7 лет (после ревакцинации БЦЖ) [7, 8].

Тест показал высокую эффективность проведенных скрининговых исследований у детей. *Выявляемость* ТБ среди лиц с положительными реакциями на АТР в 2013 г. в Москве составила 5%, столько же лиц (5%) выявлено с посттуберкулезными изменениями (ША группа). В то же время выявляемость ТБ среди туберкулин-положительных детей была в 40 раз меньше – 0,13% [14, 94].

О высоком прогностическом значении кожных тестов с АТР свидетельствует высокая эффективность превентивной химиотерапии у лиц с положительным значением тестов. Известно, что противотуберкулезные препараты, используемые для этой цели, в частности изониазид, действуют только на микобактерии, активно делящиеся, и не действуют на находящиеся в дормантном («спящем») состоянии [26, 46, 78]. То есть лица с положительной реакцией имеют высокий риск развития заболевания. Назначение им противотуберкулезной терапии значительно снизило заболеваемость в этих группах как у детей [14], так и взрослых: лиц, принимающих блокаторы фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [2, 15], больных ВИЧ-инфекцией [10]. У лиц с отрицательным значением тестов отмечена высокая отрицательная прогностическая значимость – они не заболевают ТБ при отсутствии химиопрофилактики.

За рубежом признано, что, по сравнению с кожной туберкулиновой пробой, тесты с антигенами ESAT-6 и CFP-10 могут предлагать дополнительные преимущества, в первую очередь улучшенную специфичность [83, 87]. Подчеркивается, что доступность новых тестов является критичным фактором для расширения их применения – это экономическая эффективность и осуществимость в условиях недостатка ресурсов [51].

В последние годы за рубежом сформировалось убеждение, что ни один из доступных в настоящее время тестов *не способен различить активный ТБ и ЛТИ* [27, 32, 43] и не удовлетворяет потребности

в высокопрогнозирующем инструменте, который может помочь выявить лиц с повышенным риском развития активного заболевания ТБ и, следовательно, получить наибольшую пользу от профилактической терапии ЛТИ [86, 87].

Заявлено, что срочно необходимы диагностические тесты, которые показывают развитие болезни в ближайшем будущем, т. е. наличие или отсутствие начального (зарождающегося) ТБ [32].

В мае 2015 г. Консультация экспертов была созвана ВОЗ. Эксперты объявили следующие две цели: i) разработать тест для оценки прогрессирования туберкулезной инфекции; ii) разработать руководство по типу исследований, которые необходимы, чтобы оценить эффективность теста, способного определить прогрессирование инфекции, для получения доказательств, подходящих для оценки ВОЗ [32].

Последние постулаты исследований о существовании спектра туберкулезной инфекции от спонтанного клиренса (элиминации) МБТ из организма до покоящейся (латентной) инфекции и болезни уже признаны. Положение пациентов в этом спектре будет определено их способностью контролировать репликацию МБТ [45, 85]. После заражения МБТ может быть критический период, где судьба инфекции определяется предрасполагающими факторами (включая ВИЧ, лечение блокаторами фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), недоедание, диабет, алкоголизм и молодой возраст) [32, 85].

У небольшого процента лиц первичная инфекция может прогрессировать; но в тех ситуациях, в которых контроль первичной инфекции достаточный, часть людей может элиминировать инфекцию или обеспечить эффективный контроль при очень низком риске реактивации. В группе лиц, где контроль инфекции может быть нестабильным, с его снижением в ответ на различные отягощающие факторы, это может приводить к развитию ТБ.

В настоящее время широко распространен постулат, при котором до клинического проявления активного заболевания может быть бессимптомная фаза раннего заболевания, во время которой развивается патология. Это состояние идентифицируется как зарождающийся (incipient) ТБ [32]. Показано, что МБТ могут быть обнаружены в мокроте примерно за год до клинической презентации болезни [101].

Зарождающийся ТБ может включать периоды исцеления и регрессии болезни, о чем свидетельствуют рентгенологические фиброзные изменения, а у некоторых людей с зарождающимся ТБ, возможно, имеется период, когда отсутствует прогрессирование в активное заболевание в течение 12 мес. или дольше [32].

Исходя из этих допущений, диагностические тесты для идентификации ЛТИ должны быть концептуально классифицированы как тесты: 1) на выявление персистирующей инфекции (ТПИ) – состояния, когда инфекция контролируется хозяином; 2) на выявление зарождающегося туберкулеза

(ТЗТ) – когда инфекция вышла из-под контроля и началась усиленная репликация микобактерий [32].

Имеется ряд сценариев ответа организма на иммунологические тесты:

1) в ответ на инфицирование МБТ появляются положительные результаты тестов (истинно положительные);

2) положительный тест на персистирующую инфекцию (истинно положительный);

3) тест становится отрицательным, если инфекция элиминируется (спонтанно или после химиотерапии) (истинно отрицательный);

4) тест на зарождающийся туберкулез (ТЗТ), сделанный после отягощающего фактора (события), будет положительным, если прогрессирование заболевания ТБ началось (истинно положительный);

5) тест на зарождающийся туберкулез (ТЗТ) будет положительным независимо от того, что прогрессирование спонтанно может прекратиться (ложноположительный);

6) тест на зарождающийся туберкулез, сделанный до отягощающего события, будет отрицательным, хотя прогрессирование заболевания ТБ впоследствии происходит (ложноотрицательный);

7) в ответ на инфицирование МБТ появляются положительные результаты тестов, которые остаются положительными, несмотря на то что инфекция элиминирована, – это иммунная память.

Для каждого теста положительное прогностическое значение (PPV – positive prognostic value) – это отношение: [количество истинно положительных результатов] / [количество истинно положительных + количество ложноположительных].

Ожидается, что PPV будет ниже при высокой заболеваемости популяции, по сравнению с ее низким уровнем. Это действительно наблюдалось для тестов IGRA [73, 89]. IGRA, вероятно, принадлежат к ТПИ (персистирующей инфекции), а не к тестам для выявления зарождающегося туберкулеза (ТЗТ).

Тесты на персистирующую инфекцию действуют очень хорошо, как тесты на исключение: отрицательный приводит к уверенности в том, что человек вряд ли заболеет ТБ в ближайшем будущем, тогда как положительный результат может быть не очень информативным.

Тесты на зарождающийся туберкулез, вероятно, обнаружат микобактериальную репликацию или воспалительный ответ хозяина на развитие патологии. Специфичность и положительная прогностическая значимость ТЗТ будут высокими независимо от пораженности населения. Сроки имеют решающее значение для ТЗТ: чувствительность сильно меняется в зависимости от того, применялся он до или после отягощающего события. Чувствительность и специфичность (и, следовательно, PPV) ТЗТ тем выше, чем ближе выполнение теста было к моменту клинического проявления ТБ.

Недавно опубликована статья о возможно первом ТЗТ, когда-либо описанном [102]. В ней оценива-

лось, позволяет ли экспрессия генов, измеренная в цельной крови здоровых людей, идентифицировать предполагаемые признаки риска активного ТБ. Предполагаемый признак риска был получен из данных секвенирования РНК в цельной крови путем сравнения испытуемых, у которых развилась болезнь, с теми, кто оставался здоровым. Результаты показали, что тест предсказывал прогрессирование ТБ с чувствительностью 66% и специфичностью 80% в течение 12 мес., предшествующих диагнозу ТБ.

ТЗТ следует рассматривать следующим образом: отрицательный результат дает ограниченную информацию, но положительный – указывает на то, что ТБ, вероятно, будет развиваться. Уже показано, что, вероятно, этот тест не может работать одинаково хорошо при всех процессах (например, при локальном по сравнению с диссеминированным) или у всех групп пациентов (например, ВИЧ-положительных лиц по сравнению с ВИЧ-отрицательными; взрослых по сравнению с детьми). Возможно, это связано с тем, что биологические процессы в контексте биомаркеров хозяина (например, подпись РНК), которые предшествуют презентации болезни, могут различаться между этими группами по степени, в которой это обнаруживается в конкретном образце (например, крови).

Меняющаяся парадигма ЛТИ как состояния, приводящего к прогрессированию заболевания, предполагает, что необходимы два теста с различными целями: тесты на персистирующую инфекцию и тесты на зарождающийся туберкулез [32].

Тесты на персистирующую инфекцию (ТПИ), вероятно, будут использоваться в качестве контрольных у лиц с высоким риском развития тяжелого ТБ, независимо от того, когда они были инфицированы, например, лица с ВИЧ-инфекцией или начинающие лечение блокаторами фактора некроза опухоли- $\alpha$ . IGRA-тесты очень хороши как примеры ТПИ. Улучшенный ТПИ не должен реагировать, если инфекция была элиминирована. Например, такой тест станет отрицательным после эффективного лечения инфекции МТБ. Улучшенный тест был бы важен для клинического применения.

Напротив, тесты на зарождающийся туберкулез (ТЗТ) лучше всего использовать при недавнем заражении, например, у таких пациентов, как контакты с больными ТБ. ТЗТ необходимо повторять для повышения чувствительности. Поэтому они должны быть недорогими и легкими в выполнении и в идеале иметь полуколичественные значения, отражающие бактериальную нагрузку, что позволит принимать информированные решения о профилактических или полных курсах лечения. ТЗТ потенциально могут быть важными новыми инструментами в области общественного здравоохранения, позволяющими расширить стратегию отслеживания контактов и массового тестирования и лечения в условиях высокой вероятности переда-

чи инфекции, которые могут оказать существенное влияние на заболеваемость ТБ.

В последние годы появились статьи, которые представляют данные об испытаниях новых тестов, способных, по мнению авторов, провести дифференциацию между активным ТБ и ЛТИ. Это тесты, основанные на технике ELISPOT (аналогично коммерческому тесту T-SPOT.TB). В отличие от последнего, тест основан не на продукции IFN- $\gamma$ , а на продукции IL-2. Продемонстрировано, что новые цитокины, такие как IL-9, IL-17F, MIP-3a и IL-1r, имеют более высокую экспрессию при ЛТИ, чем при активном ТБ, и в дополнение к IL-2, IL-17A, IL-5, IL-13 и IFN- $\gamma$  показали многообещающую диагностику и дифференциацию для различных состояний туберкулезной инфекции, в частности между ЛТИ и активным ТБ [61]. Ранее не обнаружено никаких данных о профилировании экспрессии IL-17F, MIP-3a, IL-9 и IL-1r при ЛТИ, и вышеприведенные данные о том, что они имеют значительно более высокую экспрессию при ЛТИ, чем при активном ТБ и контролях, являются новыми. Поскольку эти цитокины продуцируются клетками врожденного и адаптивного иммунитета [21, 58, 68, 80], эти данные подчеркивают участие как врожденного, так и адаптивного иммунитета в патогенезе ЛТИ, а также что нарушения в этих путях цитокинов являются признаком активного ТБ.

Несмотря на низкое ограничение размера выборки, это исследование позволило выявить предполагаемые биомаркеры туберкулезной инфекции, которые требуют дальнейшего изучения. Это наблюдение подтверждает мнение о том, что поддержание латентности является активным, непрерывным процессом из-за воспалительных процессов, происходящих в месте заражения, в котором собираются активированные иммунные клетки [33]. Однако недавнее исследование показало более высокий уровень иммунных ответов при активном ТБ, чем при ЛТИ [60].

Результаты исследований IL-2, IL-13 и IFN- $\gamma$  показали, что эти ответы выше при ЛТИ [49, 62, 100].

В статье Della Bella et al. определены чувствительность и специфичность разных антигенов для дифференциации активного ТБ от ЛТИ по продукции IL-2 (а не IFN- $\gamma$ ). Предпочтительным оказался ELISPOT с антигенами CFP-10, ESAT-6, Ala-DH. Положительный результат теста по продукции IL-2 на антиген AlaDH, по данным авторов, отличает активный ТБ от латентной инфекции (96% – чувствительность и 100% – специфичность). Авторы считают, что тесты Quantiferon и T-SPOT TB, продуцирующие IFN- $\gamma$  в ответ на антигены ESAT-6 и CFP-10, не способны отличить ЛТИ от активного ТБ. Напротив, продукция IL-2, индуцированная Ala-DH, демонстрирует высокую чувствительность и специфичность для активного заболевания ТБ. Это исследование, по мнению авторов, демонстрирует, что тест на ТБ, названный LIOspot<sup>®</sup>, является

очень полезным диагностическим инструментом для разграничения между ЛТИ и активным ТБ у взрослых пациентов [36].

Хотя IFN- $\gamma$  в тестах IGRA достаточно хорошо отличает активный ТБ или ЛТИ от здорового контроля, он не может различить состояние ЛТИ от заболевания ТБ. В статье Michelsen S. et al. [77] приведены данные о наблюдении за 65 жителями Гренландии – у них измеряли иммунный ответ на 15 антигенов в течение одного года. Оказалось, что конверсия теста QFT, т. е. продукция IFN- $\gamma$  на антиген ESAT-6 была связана с повышенным риском ТБ, в то время как конверсия на CFP-10 – не была. Однако в анамнезе значительное увеличение ответа CFP-10 было связано с 10-кратным увеличением риска развития ТБ.

Lin P. et al. также наблюдали значительно более высокую продукцию IFN- $\gamma$  в ответ на антиген CFP-10 через шесть недель после заражения МБТ у приматов, у которых развился ТБ, по сравнению с теми, у кого этого не произошло [65]. Авторы считают, что роль увеличения CFP-10 может быть целью для изучения в других исследованиях, и, если вышеупомянутые результаты подтвердятся, увеличение ответа CFP-10 может стать потенциальным маркером того, когда и кому следует начинать профилактическое лечение ТБ. В этом нет принципиальной новизны, так как CFP-10 используется и в тестах IGRA, и в кожных тестах с АТР.

Оценка антигенов, используемых в тестах IGRA (ESAT-6, CFP-10), наряду с новыми антигенами, внесла вклад в качестве дополнительного контроля анализа, что позволило оценить внутреннюю достоверность [76]. IFN- $\gamma$  является надежным цитокином, необходимым для адаптивного иммунного ответа на ТБ [28, 79]. Он используется в качестве показателя в стандартизированных анализах высвобождения гамма-интерферона (IGRA) [24, 87] и в большинстве существующих исследований разных антигенов МБТ. В качестве дополнения исследовательский мультиплексный анализ, включающий многочисленные цитокины, мог бы расширить оценку [28].

Однако до настоящего времени не показано, что какой-то цитокин или паттерн цитокинов имеет превосходства, поэтому IFN- $\gamma$  является подходящим показателем в реальных условиях с небольшим количеством лабораторных ресурсов [59, 66, 72, 88].

## Заключение

### Трудности, возникающие при создании теста для выявления ЛТИ с высоким риском развития болезни:

1. Состояние ЛТИ – очень динамический процесс, который по не всегда известным нам причинам может прогрессировать и регрессировать и даже в случае уже начавшейся болезни может прекратиться.
2. После выполнения теста может наступить неблагоприятное событие, которое приведет к слову

иммунных процессов, когда хозяин уже не контролирует репликацию МБТ, что предполагает: любой тест нужно делать в динамике, но невозможно делать тест каждый месяц, наибольшая информативность теста – в момент конверсии результата, далее его трудно дифференцировать от иммунологической памяти.

3. После появления конверсии теста состояние иммунитета помогает хозяину справиться с инфекцией, произойдет ее элиминация, а тест таким образом становится ложноположительным.

4. Поиск лучшего цитокина или антигена (или их набора) для лабораторных тестов не решит проблемы скрининга туберкулезной инфекции. На сегодня лучший тест – кожный, в формировании иммунного ответа на антигены МБТ задействован каскад цитокинов.

5. Проба Манту из-за низкой специфичности в условиях массовой вакцинации БЦЖ должна использоваться у детей с первого года до 7 лет для оценки динамики поствакцинного иммунитета и отбора на ревакцинацию в 7 лет, далее для скрининга туберкулезной инфекции используется специфичная проба с АТР.

6. При наличии иммуносупрессии кожные пробы могут быть недостаточно информативны, поэтому у этой группы пациентов целесообразно использовать альтернативные лабораторные IGRA-тесты (T-SPOT.TB).

#### **Проблемы в проведении клинических исследований по доказательности эффективности теста для предсказания развития болезни**

1. Этические соображения: лица с положительным результатом теста при клиническом исследовании не должны получать превентивную терапию, чтобы оценить его прогностическую способность развития ТБ.

2. Заболеваемость ТБ в популяции должна быть низкой, чтобы по возможности исключить случаи нового заражения и с высокой вероятностью развитие заболевания отнести за счет реактивации ЛТИ.

3. Обследуемые лица должны быть постоянными жителями, а не мигрантами, чтобы в течение хотя бы двух последующих лет после выполнения теста они были доступны для обследования.

4. Нужно доказать, что тест проведен именно в момент ЛТИ, а не уже начавшейся болезни.

#### **Московский опыт использования пробы с АТР показал, что иммунодиагностика – это не только тесты, но и система обследования**

Иммунологические пробы у детей проводились в 2 этапа – после появления положительной реакции на пробу Манту проводилась проба с АТР, которая показывает, произошло ли дальнейшее развитие инфекции, т. е. появилась достаточная репликация МБТ, которая может привести к развитию заболевания [11-14, 92, 94].

Скрининг туберкулезной инфекции с помощью пробы с препаратом АТР продемонстрировал вы-

сокую эффективность – выявляемость ТБ у лиц с положительной реакцией в десятки раз выше, чем у лиц только с положительной пробой Манту [14, 92, 94].

После появления положительной реакции на пробу с АТР проводилась компьютерная томография (КТ), которая позволяла отличить предболезнь от болезни [12, 14, 92].

Среди детей с положительной пробой на АТР при КТ выявлялось столько же пациентов с кальцинатами, сколько и больных с активными формами ТБ. Это демонстрирует возможности существующих на сегодня методов лучевой диагностики – даже при применении КТ невозможно выявить все локальные изменения, пока на этом месте не появятся кальцинаты. Это также и показатель способности детей к самоизлечению, т. е. к обратному развитию заболевания. Доля локальных изменений составила не более 10% от лиц с положительными реакциями, остальные расценивались как лица с ЛТИ с высоким риском развития болезни [12, 14].

Доказано, что иммунологическая память на специфические белки, присутствующие в АТР, значительно короче, чем на туберкулин, и позволяет оценить затихание инфекционного процесса – у детей и взрослых отмечается выраженная регрессия пробы на АТР после лечения ТБ. Исследования, проведенные у детей, показали, что проба Манту при этом сохраняется положительной на долгие годы [11, 13].

Проведение детям с ЛТИ (с положительными пробами на АТР) превентивной химиотерапии привело к снижению заболеваемости как в группах риска, так и в целом в популяции. Заболеваемость в городе низкая, т. е. вероятность суперинфекции очень мала, ее влияние на показатели заболеваемости в этих группах незначительно [1, 12, 14].

Доказана эффективность превентивной терапии, проводимой на основе положительного теста с АТР, и у взрослых – значительно снизилась заболеваемость в группах риска (у больных ВИЧ-инфекцией, у пациентов, принимающих блокаторы ФНО и др.) [2, 10, 15]. В исследованиях установлена чувствительность кожной пробы с АТР и тестов IGRA выше 95%, специфичность – практически 100% [11, 14, 92-94, 96]. Кроме того, у детей наличие положительной пробы с АТР прямо коррелировало с высоким риском развития заболевания – наибольшая доля положительных реакций наблюдалась у семейных контактов с больными ТБ – бактериовыделителями (94%) [11].

Проба с АТР – дешевый и простой тест, он не является бременем для здравоохранения, не требует высококвалифицированных кадров для проведения и оснащенных лабораторий, а также внутривенных манипуляций.

Сегодня мы можем констатировать, что проба с АТР отвечает тем задачам, которые поставлены перед тестом на развивающийся туберкулез: тест высокоспецифичен, высокочувствителен, остается

отрицательным до развития инфекции (усиленной репликации МБТ) и становится им после излечения болезни, тест может являться маркером состояния, при котором показана превентивная химиотерапия, доказательством чему является снижение заболеваемости как в группах риска, так и в целом населения

после широкого использования пробы. В то же время для лиц с наличием противопоказаний к проведению кожной пробы, при наличии выраженного иммунодефицитного состояния (ВИЧ-инфекция) в качестве альтернативы для проведения скрининговых обследований на ТБ выступают лабораторные IGRA-тесты.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Богородская Е. М., Белиловский Е. М., Пучков К. Г., Сенчихина О. Ю., Шамуратова Л. Ф. Заболеваемость туберкулезом детей раннего возраста в городе Москве и факторы, влияющие на нее // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2014. – № 5. – С. 16-23.
2. Борисов С. Е., Лукина Г. В., Слогоцкая Л. В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 42-50.
3. Киселев В. И., Барановский П. М., Пупышев С. А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-6 // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
4. Мейснер А. Ф., Овсянкина Е. С., Стахеева Л. Б. Выявление туберкулеза у подростков в Москве // Пробл. туб. – 2009. – № 1. – С. 40-45.
5. Мейснер А. Ф., Овсянкина Е. С., Стахеева Л. Б. Туберкулинодиагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? // Пробл. туб. – 2008. – № 6. – С. 29-32.
6. Приказ Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
7. Приказ Минздрава России от 21.03.2017 г. № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».
8. Приказ Минздрава России от 29.12.2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания» / М-во здравоохранения России. – М., 2014. – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/>.
9. Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к Приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».
10. Синицын М. В. Совершенствование противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в условиях мегаполиса: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2019. – 47 с.
11. Слогоцкая Л. В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным, содержащим рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулезной инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 45 с.
12. Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Кудлай Д. А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Рос. педиатрический журнал. – 2017. – № 20 (4). – С. 207-213.
13. Слогоцкая Л. В., Кочетков Я. А., Сенчихина О. Ю., Сельцовский П. П., Литвинов В. И. Динамика кожной пробы (диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2011. – № 2. – С. 59-63.
14. Слогоцкая Л. В., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Богородская Е. М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. – 2015. – № 1. – С. 99-103.
15. Фролова К. С., Борисов С. Е., Слуцкая О. М. Туберкулез у больных с воспалительными заболеваниями на фоне лечения ингибиторами ФНО-альфа // Туб. и социально значимые заболевания. – 2018. – № 2. – С. 31-41.

## REFERENCES

1. Bogorodskaya E.M., Belilovsky E.M., Puchkov K.G., Senchikhina O.Yu., Shamuratova L.F. Tuberculosis incidence in children of the tender age in the city of Moscow and factors influencing on it. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2014, no. 5, pp. 16-23. (In Russ.)
2. Borisov S.E., Lukina G.V., Slogotskaya L.V. et al. Screening and monitoring of tuberculous infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 6, pp. 42-50. (In Russ.)
3. Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Pupyshev S.A. et al. New skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-6. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2008, no. 4, pp. 4-6. (In Russ.)
4. Meysner A.F., Ovsyankina E.S., Stakheeva L.B. Detection of tuberculosis in adolescents in Moscow. *Probl. Tub.*, 2009, no. 1, pp. 40-45. (In Russ.)
5. Meysner A.F., Ovsyankina E.S., Stakheeva L.B. Tuberculin diagnostics in children. Is it latent tuberculous infection? *Probl. Tub.*, 2008, no. 6, pp. 29-32. (In Russ.)
6. Edict no. 109 by RF Ministry of Health as of March 21, 2003. On Improvement of TB Control Measures in the Russian Federation. (In Russ.)
7. Edict no. 124n as of March 03, 2017 by the Russian Ministry of Health On the Approval of Procedure and Time Frames of Preventive Mass Screening of Population for Tuberculosis. (In Russ.)
8. Edict no. 951 by RF Ministry of Health as of December 29, 2014. On Approval of Clinical Guidelines on Improvement of Diagnostics and Treatment of Respiratory Tuberculosis. M-vo Zdravookhraneniya Rossii Publ., Moscow, 2014. Available: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (In Russ.)
9. Edict no. 855 as of October 29, 2009 by Russian Ministry of Health and Social Development. On Changes to Appendix no. 4 to Edict no. 109 as of March 21, 2003 by the Russian Ministry of Health. (In Russ.)
10. Sinitsyn M.V. *Sovershenstvovanie protivotuberkuleznoy pomoschi bolnym VICH-infektsiei v usloviyakh megapolisa. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Tuberculosis in those HIV infected under current epidemiological situation. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2019, 47 p.
11. Slogotskaya L.V. *Effektivnost kozhnogo testa s allergenom tuberkuleznym, sodержaschim rekombinantniy belok CFP10-ESAT6 v diagnostike, vyavlenii i opredelenii aktivnosti tuberkuleznoy infektsii. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Efficiency of skin test with tuberculous allergen containing recombinant protein of CFP10-ESAT6 for diagnostics, detection and defining of the tuberculous infection activity. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2011, 45 p.
12. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups among children facing an advanced risk to develop tuberculosis who should undergo various immunological examinations. *Russ. Pediatric Journal*, 2017, no. 20 (4), pp. 207-213. (In Russ.)
13. Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya.A., Senchikhina O.Yu., Seltsovskiy P.P., Litvinov V.I. Changes in skin test (diaskintest) in children when assessing the activity of tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 2, pp. 59-63. (In Russ.)
14. Slogotskaya L.V., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Bogorodskaya E.M. Efficiency of the skin test with tuberculous recombinant allergen in the detection of tuberculosis in children and adolescents in Moscow in 2013. *Pediatricheskaya Farmakologiya*, 2015, no. 1, pp. 99-103. (In Russ.)
15. Frolova K.S., Borisov S.E., Slutskaia O.M. Tuberculosis in those with inflammatory disease and receiving anti-TNF-alpha-agents. *Tub. i Sotsialno Znachimye Zabolevaniya*, 2018, no. 2, pp. 31-41. (In Russ.)

16. Aagaard C., Hoang T., Dietrich J., Cardona P-J, Izzo A., Dolganov G. et al. A multistage tuberculosis vaccine that confers efficient protection before and after exposure // *Nat. Med. Nature Publishing Group*. – 2011. – Vol. 17. – P. 189-194. <https://doi.org/10.1038/nm.2285>.
17. Abubakar I., Drobniowski F., Southern J., Sitch A., Jackson C., Lipman M. et al. Prognostic value of interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study // *Lancet. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 18, № 10. – P. 1077-1087. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30355-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30355-4).
18. Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of *Mycobacterium tuberculosis* skin test preparations. I. Production, physicochemical characterization and serological analyses // *J. Biol.* – 1986. – Vol. 26. – P. 1-18.
19. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Clin. Developmen. Immunol.* – 2010. – Vol. 2011. – P. 1-17.
20. Aichelburg J., Tittes F., Breitenacker et al. Prognostic value of indeterminate IFN- $\gamma$  release assay results in HIV-1 infection // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – Vol. 50, № 8. – P. 2767-2769.
21. Akahoshi T., Sasahara T., Namai R. et al. Production of macrophage inflammatory protein 3a (MIP-3a) (CCL20) and MIP-3a (CCL19) by human peripheral blood neutrophils in response to microbial pathogens in response to microbial pathogens // *Infect. Immun.* – 2003. – Vol. 71. – P. 524-526.
22. Al-Orainey I. Diagnosis of latent tuberculosis: can we do better? // *Ann. Thorac. Med.* – 2009. – Vol. 4. – P. 5-9.
23. Andersen P., Andersen A., Sorensen A., Nagai S. Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice // *J. Immunol.* – 1995. – Vol. 154, № 7. – P. 3359-3372.
24. Andersen P., Munk M., Pollock J., Doherty T. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 1099-1104.
25. Auguste P., Tsertsvadze A., Pink J. et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation // *Health Technology Assessment*. – 2016. – Vol. 20, № 38. – P. 1-678. doi: 10.3310/hta20380.
26. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection // *Infection*. – 2009. – Vol. 37, № 2. – P. 80-86.
27. Chegou N., Black G., Kidd M. et al. Host markers in QuantiFERON supernatants differentiate active TB from latent TB infection: preliminary report // *BMC Pulm. Med.* – 2009. – Vol. 16. – P. 9-21.
28. Chegou N., Heyckendorf J., Walzl G., Lange C., Ruhwald M. Beyond the IFN- $\gamma$  horizon: Biomarkers for immunodiagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis* // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 43. – P. 1472-1486. <https://doi.org/10.1183/09031936.00151413>.
29. Chiappini E., Accetta G., Bonsignori F., Boddi V. et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a systematic review and meta-analysis // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 14. – P. 557-564.
30. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence // *Nature*. – 1998. – Vol. 393. – P. 537-544.
31. Connell T., Curtis N., Ranganathan S., Buttery J. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61. – P. 616-620.
32. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease / World Health Organization. – Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
33. Cooper A., Mayer-Barber K, Sher A. Role of innate cytokines in mycobacterial infection // *Mucosal Immunol.* – 2011. – Vol. 4. – P. 252-260.
34. Daniel T., Anderson P. The isolation by immunoabsorbent affinity chromatography and physicochemical characterization of *Mycobacterium tuberculosis* antigen // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1978. – Vol. 117. – P. 533-539.
35. Del Corral H., Paris S., Marin D. et al. IFN $\gamma$  response to *Mycobacterium tuberculosis*, risk of infection and in household contacts of tuberculosis patients in Colombia // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4, № 12. – P. e8257.
36. Della Bella C., Spinicci M., Grassi A., Bartalesi F., Benagiano M., Truthmann K. et al. Novel M tuberculosis specific IL-2 ELISpot assay discriminates adult patients with active or latent tuberculosis // *PLoS ONE*. – 2018. – Vol. 13, № 6. – e0197825. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197825>.
16. Aagaard C., Hoang T., Dietrich J., Cardona P-J, Izzo A., Dolganov G. et al. A multistage tuberculosis vaccine that confers efficient protection before and after exposure. *Nat. Med. Nature Publishing Group*, 2011, vol. 17, pp. 189-194. <https://doi.org/10.1038/nm.2285>.
17. Abubakar I., Drobniowski F., Southern J., Sitch A., Jackson C., Lipman M. et al. Prognostic value of interferon- $\gamma$  release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.*, 2018, vol. 18, no. 10, pp. 1077-1087. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30355-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30355-4).
18. Affronti L., Lind A., Ouchterlony O. et al. An evaluation of the polyacrylamide gel electrophoresis fractionation method for the production of *Mycobacterium tuberculosis* skin test preparations. I. Production, physicochemical characterization and serological analyses. *J. Biol.*, 1986, vol. 26, pp. 1-18.
19. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin. Developmen. Immunol.*, 2010, vol. 2011, pp. 1-17.
20. Aichelburg J., Tittes F., Breitenacker et al. Prognostic value of indeterminate IFN- $\gamma$  release assay results in HIV-1 infection. *J. Clin. Microbiol.*, 2012, vol. 50, no. 8, pp. 2767-2769.
21. Akahoshi T., Sasahara T., Namai R. et al. Production of macrophage inflammatory protein 3a (MIP-3a) (CCL20) and MIP-3a (CCL19) by human peripheral blood neutrophils in response to microbial pathogens in response to microbial pathogens. *Infect. Immun.*, 2003, vol. 71, pp. 524-526.
22. Al-Orainey I. Diagnosis of latent tuberculosis: can we do better? *Ann. Thorac. Med.*, 2009, vol. 4, pp. 5-9.
23. Andersen P., Andersen A., Sorensen A., Nagai S. Recall of long-lived immunity to *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. *J. Immunol.*, 1995, vol. 154, no. 7, pp. 3359-3372.
24. Andersen P., Munk M., Pollock J., Doherty T. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*, 2000, vol. 356, pp. 1099-1104.
25. Auguste P., Tsertsvadze A., Pink J. et al. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 2016, vol. 20, no. 38, pp. 1-678. doi: 10.3310/hta20380.
26. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection. *Infection*, 2009, vol. 37, no. 2, pp. 80-86.
27. Chegou N., Black G., Kidd M. et al. Host markers in QuantiFERON supernatants differentiate active TB from latent TB infection: preliminary report. *BMC Pulm. Med.*, 2009, vol. 16, pp. 9-21.
28. Chegou N., Heyckendorf J., Walzl G., Lange C., Ruhwald M. Beyond the IFN- $\gamma$  horizon: Biomarkers for immunodiagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 43, pp. 1472-1486. <https://doi.org/10.1183/09031936.00151413>.
29. Chiappini E., Accetta G., Bonsignori F., Boddi V. et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2012, vol. 14, pp. 557-564.
30. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 1998, vol. 393, pp. 537-544.
31. Connell T., Curtis N., Ranganathan S., Buttery J. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax*, 2006, vol. 61, pp. 616-620.
32. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease / World Health Organization. – Geneva, 2017 (WHO/HTM/TB/2017.18). Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO.
33. Cooper A., Mayer-Barber K, Sher A. Role of innate cytokines in mycobacterial infection. *Mucosal Immunol.*, 2011, vol. 4, pp. 252-260.
34. Daniel T., Anderson P. The isolation by immunoabsorbent affinity chromatography and physicochemical characterization of *Mycobacterium tuberculosis* antigen. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978, vol. 117, pp. 533-539.
35. Del Corral H., Paris S., Marin D. et al. IFN $\gamma$  response to *Mycobacterium tuberculosis*, risk of infection and in household contacts of tuberculosis patients in Colombia. *PLoS ONE*, 2009, vol. 4, no. 12, pp. e8257.
36. Della Bella C., Spinicci M., Grassi A., Bartalesi F., Benagiano M., Truthmann K. et al. Novel M tuberculosis specific IL-2 ELISpot assay discriminates adult patients with active or latent tuberculosis. *PLoS ONE*, 2018, vol. 13, no. 6, pp. e0197825. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197825>.

37. Demissie A., Leyten E., Abebe M., Wassie L., Aseffa A., Abate G. et al. Recognition of stage-specific mycobacterial antigens differentiates between acute and latent infections with *Mycobacterium tuberculosis* // *Clin. Vaccine. Immunol.* – 2006. – Vol. 13, № 2. – P. 179-186. doi.org/10.1128/CVI.13.2.179-186.2006.
38. Diel R., Goletti D., Ferrara G., Bothamley G., Cirillo D. et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37. – P. 88-99.
39. Diel R., Loddenkemper R., Niemann S. et al. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-gamma release assay for developing active tuberculosis: an update // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183. – P. 88-95.
40. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assay for detecting active TB: a metaanalysis // *Chest.* – 2010. – Vol. 137, № 4. – P. 952-968.
41. Dietrich J., Aagaard C., Leah R. et al. Exchanging ESAT6 with TB 10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 6332-6339.
42. Dogra S., Narang P., Mendiratta D. et al. Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India // *J. Infect.* – 2007. – Vol. 54, № 3. – P. 267-276.
43. Doherty T., Wallis R., Zumla A. Biomarkers for tuberculosis disease status and diagnosis // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 181-187.
44. Erkens G., Slump E., Verhagen M. et al. Monitoring latent tuberculosis infection diagnosis and management in the Netherlands // *Eur. Resp. J.* – 2016. – Vol. 47, № 5. – P. 1492-1501.
45. Esmail H., Barry C., Young, D., Wilkinson R. The ongoing challenge of latent tuberculosis // *Phil. Trans. R. Soc.* – 2014. – B. 369, 20130437.
46. Fox W., Ellard G., Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis under taken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 1999. – Vol. 3. – P. 231-279.
47. Geluk A., van Meijgaarden K., Joosten S., Commandeur S., Ottenhoff T. Innovative strategies to identify *M. tuberculosis* antigens and epitopes using genome-wide analyses // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 1-8.
48. Getahun H., Matteelli A., Chaisson R., Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 2127-2135. doi: org/10.1056/NEJMra1405427 PMID: 26017823.
49. Gourguillon N., de Lauzanne A., Cottart C.-H. et al. TNF- $\alpha$ /IL-2 ratio discriminates latent from active tuberculosis in immunocompetent children: a pilot study // *Pediatr. Res.* – 2012. – Vol. 72. – P. 370-374.
50. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection / World Health Organization. – Geneva, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.01; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1&ua=1)).
51. Hanson C., Sotgiu G., Loddenkemper R. Ensuring that the diagnosis of tuberculosis accelerates progress towards the Millennium Development Goals // *Eur. Respir. J.* – 2014. – Vol. 44. – P. 1-4.
52. Harboe M., Oettinger T., Wiker H. et al. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG // *Infect. Immun.* – 1996. – Vol. 64. – P. 16-22.
53. Hauck F., Neese B., Panchal A., El-Amin W. Identification and management of latent tuberculosis infection // *Am. Fam. Physician.* – 2009. – Vol. 79. – P. 879-886.
54. Hawn T., Day T., Scriba T., Hatheril I M., Hanekom W., Evans T. et al. Tuberculosis vaccines and prevention of infection // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2014. – Vol. 78. – P. 650-671. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00021-14>.
55. Hill P., Fox A., Jeffries D. et al. Quantitative T-cell assay reflects infectious load of *Mycobacterium tuberculosis* in an endemic case contact model // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 40. – P. 273-278.
56. Hinks T., Dosanjh D., Innes J. et al. Frequencies of region of difference 1 antigen-specific but not purified protein derivative-specific gamma interferon-secreting T cells correlate with the presence of tuberculosis disease but do not distinguish recent from remote latent infections // *Infect. Immun.* – 2009. – Vol. 77, № 12. – P. 5486-5495.
57. Implementing the end TB strategy: the essentials / World Health Organization. – Geneva, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.31; [http://www.who.int/tb/publications/2015/end\\_tb\\_essential.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1), accessed 18 July 2017).
37. Demissie A., Leyten E., Abebe M., Wassie L., Aseffa A., Abate G. et al. Recognition of stage-specific mycobacterial antigens differentiates between acute and latent infections with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2006, vol. 13, no. 2, pp. 179-186. doi.org/10.1128/CVI.13.2.179-186.2006.
38. Diel R., Goletti D., Ferrara G., Bothamley G., Cirillo D. et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2011, vol. 37, pp. 88-99.
39. Diel R., Loddenkemper R., Niemann S. et al. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-gamma release assay for developing active tuberculosis: an update. *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2011, vol. 183, pp. 88-95.
40. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence-based comparison of commercial interferon-gamma release assay for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest*, 2010, vol. 137, no. 4, pp. 952-968.
41. Dietrich J., Aagaard C., Leah R. et al. Exchanging ESAT6 with TB 10.4 in an Ag85B fusion molecule-based tuberculosis subunit vaccine: efficient protection and ESAT6-based sensitive monitoring of vaccine efficacy. *J. Immunol.*, 2005, vol. 174, pp. 6332-6339.
42. Dogra S., Narang P., Mendiratta D. et al. Comparison of a whole blood interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for the detection of tuberculosis infection in hospitalized children in rural India. *J. Infect.*, 2007, vol. 54, no. 3, pp. 267-276.
43. Doherty T., Wallis R., Zumla A. Biomarkers for tuberculosis disease status and diagnosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2009, vol. 15, no. 3, pp. 181-187.
44. Erkens G., Slump E., Verhagen M. et al. Monitoring latent tuberculosis infection diagnosis and management in the Netherlands. *Eur. Resp. J.*, 2016, vol. 47, no. 5, pp. 1492-1501.
45. Esmail H., Barry C., Young, D., Wilkinson R. The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Phil. Trans. R. Soc.*, 2014, B. 369, 20130437.
46. Fox W., Ellard G., Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis under taken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 1999, vol. 3, pp. 231-279.
47. Geluk A., van Meijgaarden K., Joosten S., Commandeur S., Ottenhoff T. Innovative strategies to identify *M. tuberculosis* antigens and epitopes using genome-wide analyses. *Front. Immunol.*, 2014, vol. 5, pp. 1-8.
48. Getahun H., Matteelli A., Chaisson R., Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372, pp. 2127-2135. doi: org/10.1056/NEJMra1405427 PMID: 26017823,
49. Gourguillon N., de Lauzanne A., Cottart C.-H. et al. TNF- $\alpha$ /IL-2 ratio discriminates latent from active tuberculosis in immunocompetent children: a pilot study. *Pediatr. Res.*, 2012, vol. 72, pp. 370-374.
50. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection / World Health Organization. Geneva, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.01; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1&ua=1)).
51. Hanson C., Sotgiu G., Loddenkemper R. Ensuring that the diagnosis of tuberculosis accelerates progress towards the Millennium Development Goals. *Eur. Respir. J.*, 2014, vol. 44, pp. 1-4.
52. Harboe M., Oettinger T., Wiker H. et al. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect. Immun.*, 1996, vol. 64, pp. 16-22.
53. Hauck F., Neese B., Panchal A., El-Amin W. Identification and management of latent tuberculosis infection. *Am. Fam. Physician.*, 2009, vol. 79, pp. 879-886.
54. Hawn T., Day T., Scriba T., Hatheril I M., Hanekom W., Evans T. et al. Tuberculosis vaccines and prevention of infection. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2014, vol. 78, pp. 650-671. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00021-14>.
55. Hill P., Fox A., Jeffries D. et al. Quantitative T-cell assay reflects infectious load of *Mycobacterium tuberculosis* in an endemic case contact model. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, vol. 40, pp. 273-278.
56. Hinks T., Dosanjh D., Innes J. et al. Frequencies of region of difference 1 antigen-specific but not purified protein derivative-specific gamma interferon-secreting T cells correlate with the presence of tuberculosis disease but do not distinguish recent from remote latent infections. *Infect. Immun.*, 2009, vol. 77, no. 12, pp. 5486-5495.
57. Implementing the end TB strategy: the essentials. World Health Organization, Geneva, 2015 (WHO/HTM/TB/2015.31; [http://www.who.int/tb/publications/2015/end\\_tb\\_essential.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/publications/2015/end_tb_essential.pdf?ua=1), accessed 18 July 2017).

58. Ishigame H., Kakuta S., Nagai T. et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucoc epithelial bacterial infection and allergic responses // *Immunity*. – 2009. – Vol. 30. – P. 108-119.
59. Jasenosky L., Scriba T., Hanekom W., Goldfeld A. T-cells and adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis* in humans // *Immunol. Rev.* – 2015. – Vol. 264. – P. 74-87. <https://doi.org/10.1111/imr.12274>.
60. Jeong Y., Hur Y.-G., Lee H. et al. Discrimination between active and latent tuberculosis based on ratio of antigen-specific to mitogen-induced IP-10 production // *J. Clin. Microbiol.* – 2015. – Vol. 53. – P. 504-510.
61. Kamakia R., Kiazky S., Waruk J., Meyers A., Ochanda J., Ball T., Oyugi J. Potential biomarkers associated with discrimination between latent and active pulmonary tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21, № 3. – P. 278-285. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.16.0176>.
62. Kim S., Park M., Kim Y. et al. The responses of multiple cytokines following incubation of whole blood from TB patients, latently infected individuals and controls with the TB antigens ESAT-6, CFP-10 and TB7.7 // *Scand. J. Immunol.* – 2012. – Vol. 76. – P. 580-586.
63. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management / World Health Organization. – Geneva, 2018.
64. Lienhardt C., Fielding K., Hane A. et al. Evaluation of the Prognostic Value of IFN- $\gamma$  Release Assay and Tuberculin Skin Test in Household Contacts of Infectious Tuberculosis Cases in Senegal // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5, № 5. – P. e10508. [doi:10.1371/journal.pone.0010508](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010508).
65. Lin P., Rodgers M., Smith L., Bigbee M., Myers A., Bigbee C. et al. Quantitative comparison of active and latent tuberculosis in the cynomolgus macaque model // *Infect. Immun.* – 2009. – Vol. 77. – P. 4631-4642. <https://doi.org/10.1128/IAI.00592-09>.
66. Lindestam A. C., Gerasimova A., Mele F., Henderson R., Swann J., Greenbaum J. et al. Memory T-cells in latent *Mycobacterium tuberculosis* infection are directed against three antigenic lands and largely contained in a CXCR3+CCR6+Th1subset // *PLoS Pathog.* – 2013. – Vol. 9. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003130>.
67. Lönnroth K., Castro K., Chakaya J., Chauhan L., Floyd K., Glaziou P. et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375, № 9728. – P. 1814-1829. [doi:10.1016/S0140-6736\(10\)60483-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60483-7).
68. Lopez-Castejon G., Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 b secretion // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2011. – Vol. 22. – P. 189-195.
69. Machingaidze S., Wiysonge C., Gonzalez-Angulo Y., Hatherill M., Moyo S., Hanekom W., Mahomed H. The utility of an Interferon Gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2011. – Vol. 14. – P. 694-700.
70. Mack U., Migliori G., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? A TBNET consensus statement // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 956-973.
71. Mandalakas A., Detjen A., Hesselting A., Benedetti A., Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis // *Int. J. Tuberc. Dis.* – 2011. – Vol. 14. – P. 1018-1032.
72. Marin N., Paris S., Rojas M., Garcia L. Functional profile of CD4+ and CD8+ T cells in latently infected individuals and patients with active TB // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2013. – Vol. 93. – P. 155-166. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2012.12.002>.
73. Matteelli A., Olliaro P., Signorini L. et al. Tolerability of twice-weekly rifabutin-isoniazid combinations versus daily isoniazid for latent tuberculosis in HIV-infected subjects: a pilot study // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1999. – Vol. 3. – P. 1043-1046.
74. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 146. – P. 340-354.
75. Metcalfe J., Everett C., Steingart K. et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204 (Suppl. 4). – P. 1120-1129.
76. Michelsen S., Soborg B., Agger E., Diaz L., Hoff S., Koch A. et al. Host immunity to *Mycobacterium tuberculosis* and risk of tuberculosis: a longitudinal study among Greenlanders // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 34. – P. 5975-5983. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.09.047>.
77. Michelsen S., Soborg B., Diaz L., Hoff S., Agger E., Koch A. et al. The dynamics of immune responses to *Mycobacterium tuberculosis* during different stages of natural infection: A longitudinal study among Greenlanders // *PLoS ONE* – 2017. – Vol. 12, № 6. – e0177906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177906>.
58. Ishigame H., Kakuta S., Nagai T. et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucoc epithelial bacterial infection and allergic responses. *Immunity*, 2009, vol. 30, pp. 108-119.
59. Jasenosky L., Scriba T., Hanekom W., Goldfeld A. T-cells and adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis* in humans // *Immunol. Rev.*, 2015, vol. 264, pp. 74-87. <https://doi.org/10.1111/imr.12274>.
60. Jeong Y., Hur Y.-G., Lee H. et al. Discrimination between active and latent tuberculosis based on ratio of antigen-specific to mitogen-induced IP-10 production. *J. Clin. Microbiol.*, 2015, vol. 53, pp. 504-510.
61. Kamakia R., Kiazky S., Waruk J., Meyers A., Ochanda J., Ball T., Oyugi J. Potential biomarkers associated with discrimination between latent and active pulmonary tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2017, vol. 21, no. 3, pp. 278-285. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.16.0176>.
62. Kim S., Park M., Kim Y. et al. The responses of multiple cytokines following incubation of whole blood from TB patients, latently infected individuals and controls with the TB antigens ESAT-6, CFP-10 and TB7.7. *Scand. J. Immunol.*, 2012, vol. 76, pp. 580-586.
63. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management / World Health Organization. Geneva, 2018.
64. Lienhardt C., Fielding K., Hane A. et al. Evaluation of the Prognostic Value of IFN- $\gamma$  Release Assay and Tuberculin Skin Test in Household Contacts of Infectious Tuberculosis Cases in Senegal. *PLoS ONE*, 2010, vol. 5, no. 5, pp. e10508. [doi:10.1371/journal.pone.0010508](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010508).
65. Lin P., Rodgers M., Smith L., Bigbee M., Myers A., Bigbee C. et al. Quantitative comparison of active and latent tuberculosis in the cynomolgus macaque model. *Infect. Immun.*, 2009, vol. 77, pp. 4631-4642. <https://doi.org/10.1128/IAI.00592-09>.
66. Lindestam A.C., Gerasimova A., Mele F., Henderson R., Swann J., Greenbaum J. et al. Memory T-cells in latent *Mycobacterium tuberculosis* infection are directed against three antigenic lands and largely contained in a CXCR3+CCR6+Th1subset. *PLoS Pathog.*, 2013, vol. 9. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003130>.
67. Lönnroth K., Castro K., Chakaya J., Chauhan L., Floyd K., Glaziou P. et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. *Lancet*, 2010, vol. 375, no. 9728, pp. 1814-1829. [doi:10.1016/S0140-6736\(10\)60483-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60483-7).
68. Lopez-Castejon G., Brough D. Understanding the mechanism of IL-1 b secretion. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2011, vol. 22, pp. 189-195.
69. Machingaidze S., Wiysonge C., Gonzalez-Angulo Y., Hatherill M., Moyo S., Hanekom W., Mahomed H. The utility of an Interferon Gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2011, vol. 14, pp. 694-700.
70. Mack U., Migliori G., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *Mycobacterium tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur. Respir. J.*, 2009, vol. 33, pp. 956-973.
71. Mandalakas A., Detjen A., Hesselting A., Benedetti A., Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Dis.*, 2011, vol. 14, pp. 1018-1032.
72. Marin N., Paris S., Rojas M., Garcia L. Functional profile of CD4+ and CD8+ T cells in latently infected individuals and patients with active TB. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2013, vol. 93, pp. 155-166. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2012.12.002>.
73. Matteelli A., Olliaro P., Signorini L. et al. Tolerability of twice-weekly rifabutin-isoniazid combinations versus daily isoniazid for latent tuberculosis in HIV-infected subjects: a pilot study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 1999, vol. 3, pp. 1043-1046.
74. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann. Intern. Med.*, 2007, vol. 146, pp. 340-354.
75. Metcalfe J., Everett C., Steingart K. et al. Interferon-gamma release assays for active pulmonary tuberculosis diagnosis in adults in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *J. Infect. Dis.*, 2011, vol. 204, suppl. 4, pp. 1120-1129.
76. Michelsen S., Soborg B., Agger E., Diaz L., Hoff S., Koch A. et al. Host immunity to *Mycobacterium tuberculosis* and risk of tuberculosis: a longitudinal study among Greenlanders. *Vaccine*, 2016, vol. 34, pp. 5975-5983. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.09.047>.
77. Michelsen S., Soborg B., Diaz L., Hoff S., Agger E., Koch A. et al. The dynamics of immune responses to *Mycobacterium tuberculosis* during different stages of natural infection: A longitudinal study among Greenlanders. *PLoS ONE*, 2017, vol. 12, no. 6, pp. e0177906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177906>.

78. Mitchison D. Basic mechanisms of chemotherapy // *Chest*. – 1979. – Vol. 76, № 6. – P. 771-781.
79. Modlin R., Bloom B. TB or not TB: that is no longer the question // *Sci. Transl. Med.* – 2013. – Vol. 5. – P. 1-15. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007402>.
80. Noelle R., Nowak E. Cellular sources and immune functions of interleukin-9 // *Nature Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 1-12.
81. Nunes-Alves C., Booty M., Carpenter S., Jayaraman P., Rothchild A., Behar S. In search of a new paradigm for protective immunity to TB // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2014. – Vol. 12. – P. 289-299. doi:10.1038/nrmicro3230.
82. Ottenhoff T., Kaufmann S. Vaccines against tuberculosis: Where are we and where do we need to go? // *PLoS Pathog.* – 2012. – Vol. 8. – P. e1002607. doi:10.1371/journal.ppat.1002607.
83. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges // *EBioMedicine*. – 2015. – Vol. 2, № 3. – P. 182-183. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.01.018.
84. Pai M. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review // *Lancet. Infectious Dis.* – 2004. – Vol. 4, № 12. – P. 761-776.
85. Pai M., Behr M., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C. et al. Tuberculosis // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2016. – Vol. 2. – doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
86. Pai M., Denkinger C., Kik S., Rangaka M., Zwerling A., Oxlade O. et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2014. – Vol. 27. – P. 3-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00034-13>.
87. Pai M., Sotgiu G. Diagnostics for latent TB infection: incremental, not transformative progress // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47. – P. 704-706.
88. Penn-Nicholson A., Nemes E., Hanekom W., Hatherill M., Scriba T. *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4 T cells are the principal source of IFN- $\gamma$  in QuantiFERON assays in healthy persons // *Tuberculosis*. – 2015. – Vol. 95, № 3. – P. 6-7. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.03.002>.
89. Rangaka M., Wilkinson K., Glynn J. et al. Predictive value of interferon- $\gamma$  release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 12. – P. 45-55.
90. Rothel J., Andersen P. Diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: is the demise of the Mantoux test imminent? *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2005 – Vol. 3. – P. 981-993.
91. Santin M., Munoz L., Rigau D., Santin M. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis // *PLOS One*. – 2012. – Vol. 7, № 3. – P. e32482.
92. 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.
93. Slogotskaya L., Litvinov V., Kochetkov Ya., Ovsyankina E., Kudlay D., Seltsovsky P., Nikolenko N., Ivanova D., New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 40, № 56. – P. 416.
94. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Sentshichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky, P., Kudlay D. A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children // *Eur. Respir. J.* – 2015. – Vol. 46, № S59. – PA4524.
95. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova M., Guntupova L., Litvinov, V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non- tuberculosis diseases // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 42, № S57. – P. 1995.
96. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. A. Results of Quantiferon-TB GOLD IN-TUBE and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection // *Paediatric. Respir. Rev.* – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 65.
97. Steingart K., Dendukuri N., Henry M. et al. Performance of purified antigens for serodiagnosis of pulmonary tuberculosis: meta-analysis // *Clin. Vac. Immunol.* – 2009. – Vol. 16, № 2. – P. 260-276.
98. Sun L., Xiao J., Miao Q., Feng W., Wu X., Yin Q., Jiao W., Shen C., Liu F., Shen D., Shen A. Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2011. – Vol. 14. – P. 165-173.
78. Mitchison D. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1979, vol. 76, no. 6, pp. 771-781.
79. Modlin R., Bloom B. TB or not TB: that is no longer the question. *Sci. Transl. Med.*, 2013, vol. 5, pp. 1-15. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007402>.
80. Noelle R., Nowak E. Cellular sources and immune functions of interleukin-9. *Nature Rev. Immunol.*, 2010, vol. 10, pp. 1-12.
81. Nunes-Alves C., Booty M., Carpenter S., Jayaraman P., Rothchild A., Behar S. In search of a new paradigm for protective immunity to TB. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2014, vol. 12, pp. 289-299. doi:10.1038/nrmicro3230.
82. Ottenhoff T., Kaufmann S. Vaccines against tuberculosis: Where are we and where do we need to go? *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, pp. e1002607. doi:10.1371/journal.ppat.1002607.
83. Pai M. Innovations in tuberculosis diagnostics: progress and translational challenges. *EBioMedicine*, 2015, vol. 2, no. 3, pp. 182-183. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.01.018.
84. Pai M. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet. Infectious Dis.*, 2004, vol. 4, no. 12, pp. 761-776.
85. Pai M., Behr M., Dowdy D., Dheda K., Divangahi M., Boehme C. et al. Tuberculosis. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016, vol. 2, doi: 10.1038/nrdp.2016.76.
86. Pai M., Denkinger C., Kik S., Rangaka M., Zwerling A., Oxlade O. et al. Gamma interferon release assays for detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2014, vol. 27, pp. 3-20. <https://doi.org/10.1128/CMR.00034-13>.
87. Pai M., Sotgiu G. Diagnostics for latent TB infection: incremental, not transformative progress. *Eur. Respir. J.*, 2016, vol. 47, pp. 704-706.
88. Penn-Nicholson A., Nemes E., Hanekom W., Hatherill M., Scriba T. *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4 T cells are the principal source of IFN- $\gamma$  in QuantiFERON assays in healthy persons. *Tuberculosis*, 2015, vol. 95, no. 3, pp. 6-7. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.03.002>.
89. Rangaka M., Wilkinson K., Glynn J. et al. Predictive value of interferon- $\gamma$  release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet. Infect. Dis.*, 2012, vol. 12, pp. 45-55.
90. Rothel J., Andersen P. Diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: is the demise of the Mantoux test imminent? *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.*, 2005, vol. 3, pp. 981-993.
91. Santin M., Munoz L., Rigau D., Santin M. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 3, pp. e32482.
92. 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, no. 12, pp. e0208705.
93. Slogotskaya L., Litvinov V., Kochetkov Ya., Ovsyankina E., Kudlay D., Seltsovsky P., Nikolenko N., Ivanova D., New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur. Respir. J.*, 2012, vol. 40, no. 56, pp. 416.
94. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentshichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky, P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *Eur. Respir. J.*, 2015, vol. 46, no. S59. pp. PA4524.
95. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Ivanova D., Makarova M., Guntupova L., Litvinov, V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non- tuberculosis diseases. *Eur. Respir. J.*, 2013, vol. 42, no. S57, pp. 1995.
96. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D.A. Results of Quantiferon-TB GOLD IN-TUBE and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatric. Respir. Rev.*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. 65.
97. Steingart K., Dendukuri N., Henry M. et al. Performance of purified antigens for serodiagnosis of pulmonary tuberculosis: meta-analysis. *Clin. Vac. Immunol.*, 2009, vol. 16, no. 2, pp. 260-276.
98. Sun L., Xiao J., Miao Q., Feng W., Wu X., Yin Q., Jiao W., Shen C., Liu F., Shen D., Shen A. Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2011, vol. 14, pp. 165-173.

99. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control / National Collaborating Centre for Chronic Conditions, Centre for Clinical Practice at the National Institute for Health and Clinical Excellence. - London: NICE; 2011.
100. Wang S., Diao N., Lu C. et al. Evaluation of the diagnostic potential of IP-10 and IL-2 as biomarkers for the diagnosis of active and latent tuberculosis in a BCG-vaccinated population // PLOS ONE. - 2012. - Vol. 7. - P. e51338.
101. Wood R., Middelkoop K., Myer L. et al. Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV prevalence: implications for tuberculosis control // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2007. - Vol. 175. - P. 87-93.
102. Zak D., Penn-Nicholson A., Scriba T. et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study // Lancet. - 2016. - Vol. 387. - P. 2312-2322. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01316-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01316-1).
99. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control / National Collaborating Centre for Chronic Conditions, Centre for Clinical Practice at the National Institute for Health and Clinical Excellence. *London*, NICE; 2011.
100. Wang S., Diao N., Lu C. et al. Evaluation of the diagnostic potential of IP-10 and IL-2 as biomarkers for the diagnosis of active and latent tuberculosis in a BCG-vaccinated population. *PLOS ONE*, 2012, vol. 7, pp. e51338.
101. Wood R., Middelkoop K., Myer L. et al. Undiagnosed tuberculosis in a community with high HIV prevalence: implications for tuberculosis control. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007, vol. 175, pp. 87-93.
102. Zak D., Penn-Nicholson A., Scriba T. et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. *Lancet*, 2016, vol. 387, pp. 2312-2322. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01316-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01316-1).

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗМ»,  
107076, Москва, ул. Стрёмьнка, д. 10.

**Слогоцкая Людмила Владимировна**

доктор медицинских наук,  
заведующая научно-клиническим отделом.  
E-mail: [lyu186@yandex.ru](mailto:lyu186@yandex.ru)  
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>

**Синицын Михаил Валерьевич**

кандидат медицинских наук,  
исполняющий обязанности директора.  
E-mail: [SinitsynMV@zdrav.mos.ru](mailto:SinitsynMV@zdrav.mos.ru)  
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

**Кудлай Дмитрий Анатольевич**

ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства»,  
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24.  
E-mail: [D624254@gmail.com](mailto:D624254@gmail.com)  
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Поступила 15.07.2019

## FOR CORRESPONDENCE:

Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Health Department of Moscow,  
10, Stromynka St., Moscow, 107076

**Ludmila V. Slogotskaya**

Doctor of Medical Sciences,  
Head of Research Clinical Department.  
Email: [lyu186@yandex.ru](mailto:lyu186@yandex.ru)  
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>

**Mikhail V. Sinitsyn**

Candidate of Medical Sciences,  
Acting Director.  
Email: [SinitsynMV@zdrav.mos.ru](mailto:SinitsynMV@zdrav.mos.ru)  
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8951-5219>

**Dmitry A. Kudlay**

Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency,  
24, Kashirskoye Highway,  
Moscow, 115478  
Email: [D624254@gmail.com](mailto:D624254@gmail.com)  
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>

Submitted as of 15.07.2019