



Стадии туберкулезной инфекции, что нового? (обзор литературы)

Л.В. СЛОГОЦКАЯ¹, О.В. ЛОВАЧЕВА², Н.И. КЛЕВНО²

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре, основываясь на 43 источниках литературы, представлены современные сведения о вариантах развития туберкулезной инфекции у человека и доклинических проявлениях туберкулеза. Описаны направления научных исследований для создания тестов, позволяющих определить различные состояния взаимодействия организма человека и МБТ. Наиболее эпидемически важны тесты, выявляющие состояния крайне приближенные к туберкулезу и прогнозирующие его начало в короткое время, что позволило бы более эффективно и адресно проводить превентивную химиотерапию.

Ключевые слова: Туберкулезная инфекция, латентная туберкулезная инфекция, доклинический туберкулез, субклинический туберкулез, тесты на туберкулез.

Для цитирования: Слогоцкая Л.В., Ловачева О.В., Клевно Н.И. Стадии туберкулезной инфекции, что нового? (обзор литературы) // Туберкулез и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, № 2. – С. 93–101. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-93-101>

Stages of Tuberculosis Infection, What's New? (Literature Review)

L.V. SLOGOTSKAYA¹, O.V. LOVACHEVA², N.I. KLEVNO²

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

² National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review is based on 43 publications and it presents current information on variants of tuberculosis infection development in humans and preclinical manifestations of tuberculosis. It describes research trends aimed to develop tests to detect various states of interaction between the host and *M. tuberculosis*. The most epidemically important tests are those that can detect conditions very similar to tuberculosis and predict onset of tuberculosis in a short time allowing more effective and targeted preventive chemotherapy.

Key words: Tuberculosis infection, latent tuberculosis infection, preclinical tuberculosis, subclinical tuberculosis, tests for tuberculosis.

For citation: Slogotskaya L.V., Lovacheva O.V., Klevno N.I. Stages of tuberculosis infection, What's new? (literature review). *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2025, vol. 103, no. 2, pp. 93–101. (In Russ.) <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-93-101>

Для корреспонденции:

Слогоцкая Людмила Владимировна
E-mail: lyu186@yandex.ru

Correspondence:

Ludmila V. Slogotskaya
Email: lyu186@yandex.ru

Введение

Исторически сложилось так, что для исследовательских целей, профилактики, диагностики и лечения инфекционный процесс при туберкулезе рассматривался как две фазы – латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) и туберкулез (заболевание). Это упрощение патогенеза туберкулеза было полезным и достаточным на определенном временном промежутке. Термин «латентная туберкулезная инфекция» (ЛТИ) традиционно использовался для определения состояния стойкого иммунного ответа хозяина на стимуляцию антигенами МБТ, что

устанавливалось с помощью таких тестов, как туберкулиновые кожные пробы (ТКП) [15]. Вероятно, подразумевалось наличие в организме здорового человека только дормантных форм МБТ или даже элиминация МБТ при сохранении сенсбилизации организма человека.

Секвенирование генома *M. tuberculosis* в последнем десятилетии 20 века оказало огромное влияние на понимание биологии этого возбудителя [7]. В частности, в вирулентных штаммах *M. tuberculosis* была выявлена область хромосомы – (RD1), отсутствующая в вакцинном штамме (*M. bovis* BCG), которая кодирует два секретируемых антигена ESAT6 и CFP10.

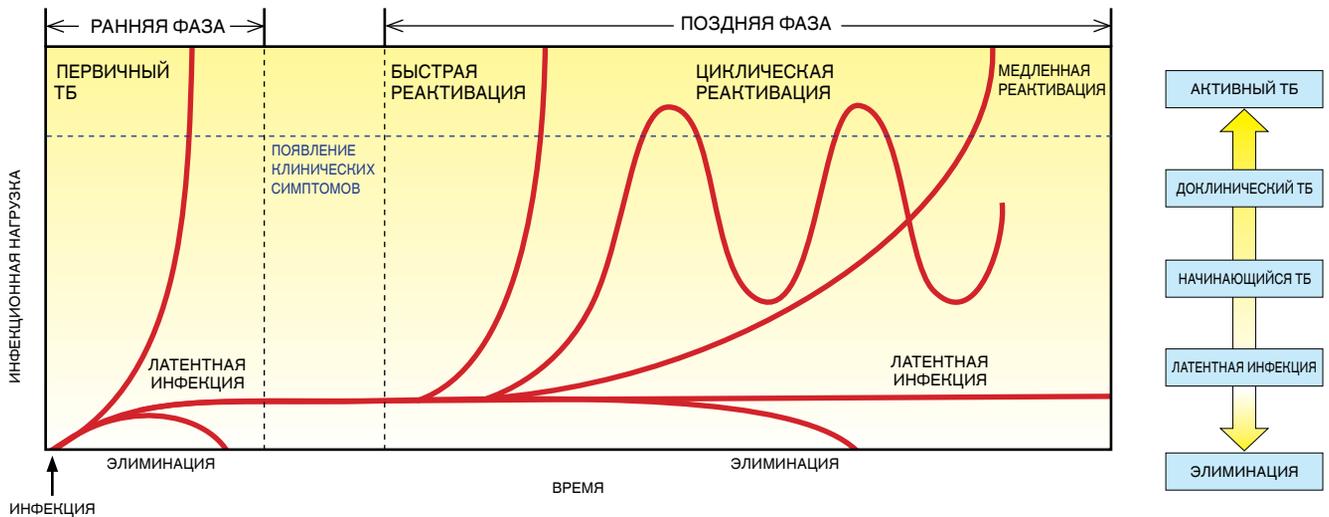


Рис. 1. Варианты развития туберкулезной инфекции (по Drain P.K., и соавт. 2018) [9]

Fig. 1. Variants of development of tuberculosis infection (according to Drain P.K. et al. 2018) [9]

Это позволило разработать тесты на выявление туберкулезной инфекции в организме человека с большей специфичностью, чем туберкулиновая кожная проба. Это были кожная проба со специфическими антигенами МБТ (ESAT6 и CFP10 или в варианте ESAT6 – CFP10) и лабораторный анализ высвобождения интерферона (IFN)- γ (тесты IGRA), которые получили широкое распространение.

Сложилась ситуация, когда еще нет технологий, позволяющих обнаружить минимальное количество *M. tuberculosis* у инфицированных ими людей, не заболевших ТБ, но имеются тесты, которые определяют высокоиммуногенные антигены экспрессируемые этими МБТ. Это привело к тому, что основное внимание исследователей было уделено выявлению реакций человека (хозяина) на *M. tuberculosis* как на суррогат процесса для обнаружения самой МБТ. Были усовершенствованы коммерческие лабораторные тесты IGRA, в которых либо цельная кровь, либо мононуклеарные клетки периферической крови (МКПК) обследуемого человека стимулируются антигенами

ESAT6 и CFP10 с количественной оценкой ответа в виде IFN- γ [18].

При этом стало ясно, что положительные реакции (кожная пробы со специфическими антигенами МБТ (ESAT6 и CFP10 или в варианте ESAT6 – CFP10) и тесты IGRA обнаруживают не дормантную (латентную) стадию МБТ, а уже стадию репликации с метаболической активностью МБТ. Поэтому при отсутствии проявлений ТБ для характеристики таких состояний ВОЗ в 2020 г. предложила формулировать термин «туберкулезная инфекция» [39].

Не вызвало сомнений и то, что состояние ТИ является гетерогенным [13, 23], и путь до манифестного туберкулеза (собственно заболевания) более сложный и включает переход состояний между собой в обоих направлениях. Так Drain P.K., и соавт. в 2018 г. [9] предложили свою схему вариантов развития туберкулезной инфекции (рис. 1)

Авторы подчеркивали возможность как прогрессирования, так и регрессирования процесса на любом этапе. Состояния туберкулезной инфекции в организме человека и критерии их идентификации представлены в таб. 1

Таблица 1. Состояния туберкулезной инфекции (по Drain P.K. и соавт., 2018) [9]

Table 1. The condition of tuberculosis infection (according to Drain P.K. et al. 2018) [9]

Состояние ТБ инфекции	Наличие критериев в разных фазах инфекции				
	Инфицирование	Наличие жизнеспособной <i>M. tuberculosis</i>	<i>M. tuberculosis</i> в метаболически активном состоянии, что указывает на прогрессирование инфекции	Рентгенологические изменения или наличие бактериовыделения	Симптомы активного заболевания
Элиминация ТБИ	x				
ЛТИ	x	x			
Начальный ТБ	x	x	x		
Доинфекционный ТБ	x	x	x	x	
Активный туберкулез	x	x	x	x	x

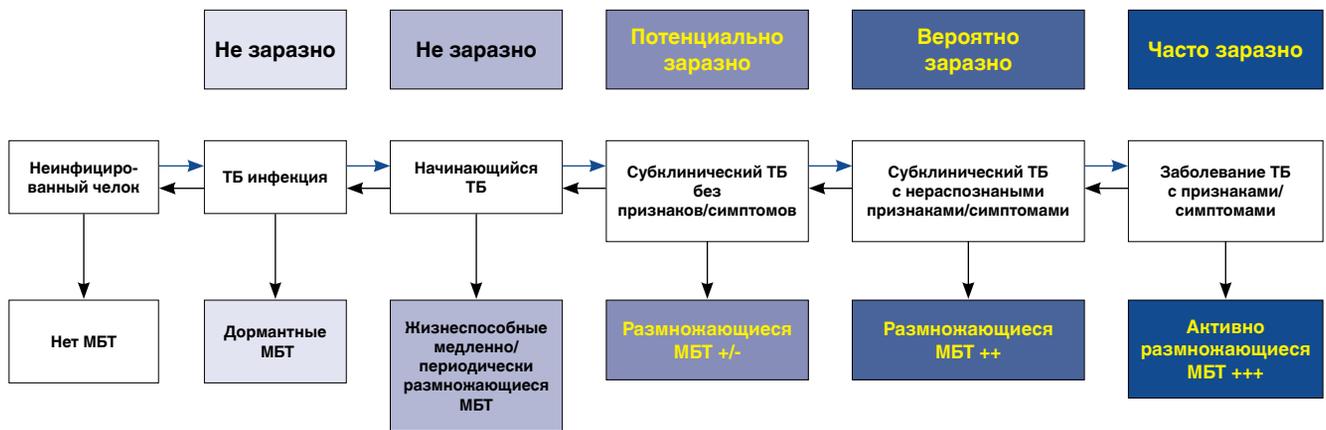


Рис. 2. Схема спектра ТИ по Migliori G.B. и соавт. [29]

Fig. 2. The chart of tuberculosis infection spectrum according to Migliori G.B. et al. [29]

Схема, предложенная Migliori G.B. и соавт. [29], представлена на рис. 2. Она включает следующие состояния после инфицирования МБТ: *туберкулезная инфекция; начинающийся туберкулез (ТБ); субклинический ТБ без признаков/симптомов; субклинический ТБ с нераспознанными признаками /симптомами и, наконец, заболевание туберкулезом с признаками /симптомами*. Эти состояния регулируются: с одной стороны метаболической активностью возбудителя (покой, прерывистая репликация, активная репликация), с другой – врожденным и приобретенным иммунитетом хозяина [9, 10].

Субклинический ТБ нередко представляется как стадия, предшествующая нескольким неделям или месяцам выявления манифестного ТБ. Это не всегда так, поскольку некоторые люди с субклиническим ТБ никогда не достигают статуса «заболевания ТБ», у них МБТ или спонтанно регрессируют в дормантное состояние или даже могут быть элиминированы [20].

Одна из основных проблем заключается в том, что люди, которые постоянно или периодически выделяют МБТ, как это может происходить при субклиническом туберкулезе, могут являться важными источниками передачи инфекции в обществе. Это зависит от свойств МБТ, продолжительности контакта, восприимчивости контактеров. Люди с субклиническим туберкулезом могут быть упущены как распространители инфекции, особенно в условиях, когда культуральное исследование мокроты на МБТ не включено в алгоритм по выявлению случаев заболевания [9, 12, 29]. D. Dowdy и соавт. в ходе исследований распространенности в популяции лиц с недиагностированным культурально-положительным туберкулезом выявили, что МБТ могут быть обнаружены в мокроте за 13,5 месяцев до появления клинической картины болезни [8]. Следовательно, необходимы дополнительные клинические исследования, чтобы полностью оха-

рактеризовать вклад субклинического туберкулеза в передачу *M. tuberculosis* в популяции.

В настоящее время мало что известно о продолжительности начинающегося и субклинического ТБ (по схеме [29]). С учетом изменчивого (меняющегося направление развития) естественного течения процесса время от момента инфицирования МБТ, формирования латентной (дормантной) туберкулезной инфекции или метаболически активной туберкулезной инфекции (состояния ТИ) и фаз субклинического туберкулеза до наступления болезни может варьировать от недель до десятков лет или (значительно чаще) никогда не наступить. Продолжительность каждого состояния может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет. При этом у лиц, живущих с ВИЧ, субклинический период может быть очень коротким и прогрессировать до ТБ за несколько недель [29].

Состояние, обозначенное термином «начинающийся ТБ», предшествующее субклиническому ТБ, является наиболее трудным для распознавания, поскольку доказательств крайне мало: МБТ жизнеспособны, и, вероятно, периоды покоя чередуются с периодами медленной метаболической активности и размножения. Диагностические тесты на ТИ (кожные пробы и тесты IGRA) остаются положительными при *начинающемся ТБ* и в последующих состояниях, вплоть до заболевания ТБ. Не существует утвержденных инструментов для диагностики *начинающегося ТБ* [9]. В будущем новые биомаркеры, вероятно, позволят более точно диагностировать начинающийся ТБ с вероятностью прогрессирования до субклинического или даже клинического ТБ. Уже имеются перспективные исследования по выявлению сигнатур рибонуклеиновой кислоты (РНК) хозяина [11, 28, 33, 42]. Например, сигнатуры РНК хозяина могут с хорошей диагностической эффективностью различать больных ТБ и лиц без ТБ [17].

Интересным является проведенное сравнение двух тестов: определения сигнатуры РНК хозяи-

на в качестве теста на начинающийся ТБ и теста IGRA – в качестве теста на туберкулезную инфекцию. Среди 480 человек, принявших участие в исследовании, на исходном уровне 50% имели положительный тест на ТИ, тогда как лишь 15% – на начинающийся туберкулез. Через 24 месяца оценили точность этих тестов по прогнозированию случаев заболевания ТБ. Тест IGRA и тест сигнатуры РНК крови соответственно: чувствительность – 62% и 39%, специфичность – 50% и 86%, положительная прогностическая ценность (PPV) 3,3% и 6,9%, прогностическая отрицательная ценность (NPV) – 98% и 98%. Число лиц, подлежащих превентивной химиотерапии для предотвращения наступления ТБ, в течение 24 месяцев было: 50 по тесту IGRA (с пятью случаями не выявленного ТБ), и 24 – по сигнатуре РНК крови (с восемью случаями не выявленного ТБ) [12].

Вопрос о возможности отличить хорошо выявляемую туберкулезную инфекцию от начинающегося и субклинического (доклинического) туберкулеза пока не имеет решения, которое необходимо для выявления лиц, находящихся ближе всего к заболеванию [24]. Научные поиски проводятся по тем же основным направлениям: обнаружение биологических маркеров, производимых хозяином, и маркеров самого возбудителя. Маркеры, полученные от хозяина, обычно включают компоненты иммунного ответа, такие как антитела (IgG и IgA против определенных антигенов МБТ), цитокины (IFN- γ , VEGF, TNF- α , IL-2, IL-17A, IL-6, IL-10), метаболиты и транскрипционные профили, указывающие на воздействие или инфицирование МБТ [23].

Для изучения развития состояний ТИ использовалась и позитронно-эмиссионная томография-компьютерная томография (ПЭТ-КТ), при которой выявлялись внутригрудные структуры, демонстрирующие повышенное поглощение меченой радиоактивным изотопом фтор-дезоксиглюкозы (FDG). Так N. Ghesani и соавторы сообщили о пяти случаях ТБ у лиц, которые не имели клинических симптомов, имели нормальные рентгенограммы органов грудной клетки и положительные результаты теста QuantiFERON. Четверо участников продемонстрировали повышенное поглощение FDG на ПЭТ-КТ в лимфатических узлах средостения. Ни у одного не было поглощения FDG в легких, ни один не имел рентгенологических критериев увеличения лимфатических узлов [16].

Большое значение ПЭТ-КТ имеют для оценки риска прогрессирования туберкулезной инфекции у лиц, живущих с ВИЧ. У них установлено повышенное поглощение FDG, что трактовалось как проявление субклинического туберкулеза с вероятностью развития заболевания туберкулезом в ближайшие 6 месяцев [13]. Исследования Yu W.Y. и соавторов показали, что МБТ может сохраняться в лимфатических узлах после медикаментозного ле-

чения, и повышение поглощения FDG в этих тканях связано с прогрессированием ТИ. Было показано, что лица с субклиническим состоянием значительно чаще имели повышенное поглощение FDG именно в лимфатических узлах средостения (80% против 32%, $p=0,022$), а не в шейных и подмышечных. Кроме того, повторная ПЭТ-КТ через шесть месяцев после превентивной терапии (ПТ) изониазидом или стандартного лечения ТБ показала, что у всех пациентов отмечалось снижение поглощения FDG в паренхиме легких и/или лимфатических узлах средостения [41].

Результаты экспериментальных исследований на макаках *Surolagus* с использованием этого метода приблизили нас к пониманию состояний развития туберкулезной инфекции, оценке иммунных ответов на специфичные антигены МБТ и причин эффективности/неэффективности превентивной химиотерапии при ТИ [14].

Разумеется, нужны более практичные биомаркеры, фиксирующие прогрессирование ТИ до субклинического ТБ, поскольку ПЭТ-КТ – дорогое исследование с высокой дозой облучения.

Микробиологические биомаркеры *M. tuberculosis*.

Тесты, основанные на выявлении реакции хозяина на *M. tuberculosis*, в итоге ограничены их неспособностью отличить сенсibilизированных, но неинфицированных МБТ людей (у которых инфекция могла быть устранена в результате реакции хозяина или химиопрофилактики) от тех, кто все еще является носителем жизнеспособной инфекции. Разделение этих состояний требует обнаружения микобактериальных факторов, а не факторов хозяина [29]. Это ограничение проложило путь к исследованиям с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления присутствия ДНК *M. tuberculosis* в различных клетках и тканях организма хозяина. Интерес к обнаружению ДНК *M. tuberculosis* в качестве биомаркера ТИ и субклинических состояний приобрел новый импульс с открытием факта, что ДНК *M. tuberculosis* может быть обнаружена в гемопоэтических стволовых клетках, полученных из периферической крови IGRA-положительных лиц, не имеющих клинико-рентгенологических симптомов [36]. ПЦР также обнаруживала ДНК *M. tuberculosis* (бессимптомно) в периферической крови у 79% лиц, контактировавших с ТБ, чаще это было у ВИЧ-позитивных, чем у ВИЧ-негативных лиц. Назначение превентивной химиотерапии ВИЧ-позитивным участникам снизило распространенность ДНК *M. tuberculosis* в крови с 95% до 54% после лечения. Так впервые было показано, что биомаркер реагирует на лечение [5].

Биомаркеры в крови, полученные от патогена, включают специфические последовательности ДНК или РНК МБТ и антигены, обнаруживае-

мые в крови, такие как микробная бесклеточная ДНК (cfDNA), IS6110, IS1081, липоарабиноманнан (LAM), ESAT-6 и CFP-10. Они в основном используются для диагностики заболевания туберкулезом.

Применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени в тестах амплификации нуклеиновых кислот (НААТ) являются типичными методами прямого обнаружения туберкулеза путем нацеливания на специфические последовательности ДНК или РНК, уникальные для МБТ [22]. Новые методы, такие как цифровая ПЦР (dPCR) и каплевая цифровая ПЦР (ddPCR), оказались также эффективными [17, 26].

Очевидно, из-за большой распространенности явления необходимы также тесты на выявление ЛТИ, а именно стадии персистенции дормантных форм МБТ, чтобы отличить ее от стадии активной метаболизирующей инфекции – ТИ. В настоящее время найдены антигены (DosR и Rpf), продуцируемые дормантными локусами МБТ, на которые выявляют иммунный ответ [19, 27, 40]

Вероятно, все эти результаты станут основой для разработки нового поколения биомаркеров ТИ, основанных на обнаружении микробиологических факторов.

Кожный тест с препаратом Аллерген туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест®), содержащий гибридный рекомбинантный белок ESAT6 – CFP10.

Несмотря на достоинства лабораторных тестов IGRA, у них имеется целый ряд существенных ограничений. Они отличаются высокой стоимостью, для их проведения требуется оснащенная лаборатория, квалифицированный персонал. Проведение тестов IGRA у детей затрудняется из-за внутривенных манипуляций. В развитых странах эти тесты используются для выявления туберкулезной инфекции в группах риска, скрининг населения не проводят. В России в лаборатории биотехнологии НИИ молекулярной медицины (Москва) разработан препарат для внутрикожного теста – Диаскинтест. Этот препарат представляет собой гибридный рекомбинантный белок ESAT6 – CFP10, продуцируемый *Escherichiacoli*BL21(DE3)/pCFP-ESAT [1; 2]. В настоящее время в России с 8-летнего возраста осуществляется скрининг туберкулезной инфекции путем постановки кожной пробы с препаратом Аллерген туберкулезный рекомбинантный согласно приказу Минздрава России от 21.03.2017 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».

Тест с препаратом Аллерген туберкулезный рекомбинантный (АТР) показал высокую эффективность проведенных скрининговых исследований у детей. В Москве за последние 6 лет при сплошном ежегодном обследовании детей 8-17 лет только пробой с АТР стабильно выявляется 0,2% лиц

с положительной реакцией, у которых выявляется либо ТБ, либо состояние предболезни: ТИ (наличие метаболической активности МБТ), начинающийся и субклинический ТБ. По сравнению с пробой Манту, при которой выявлялось более 70% положительных реакций при сплошном обследовании детей, проба с АТР обладает высокой специфичностью даже в условиях всеобщей вакцинации БЦЖ. Кроме того, проба с АТР, выделяя контингент не с дормантной, а с активно метаболизирующей инфекцией, позволяет значительно сократить показания к превентивной терапии. Подтверждением наличия субклинического туберкулеза, доля которого соразмерна или даже превышает долю выявленных случаев заболевания ТБ, являются результаты ежегодного сплошного обследования детей и подростков с помощью пробы с АТР [3, 4]. Так, в Москве в 2023 году у детей в возрастной группе 8-17 лет, в которой скрининг проводится только этой пробой, среди лиц с положительной реакцией выявляемость туберкулеза и посттуберкулезных изменений (ПТИ) составила 1,6 и 3,7% соответственно [4]. Низкая инфицирующая доза МБТ при заражении в условиях благоприятной эпидемической обстановки, какая имеется в Москве, приводит к тому, что в большинстве случаев после заражения (инфицирования) МБТ развивается либо дормантное состояние МБТ (метаболически не активное) уместен термин – латентная инфекция), либо ТИ и доклинические (субклинические) состояния, с последующим их самоизлечением, которые оставляют след в виде кальцинатов во ВГЛУ. Главную роль в выявлении ПТИ играет КТ органов грудной клетки, показания к которой возникают при наличии положительной реакции на пробу с АТР. Как показала практика, формирование кальцинатов во ВГЛУ без клинических проявлений заболевания возможно в течение года – между двумя периодическими тестами [3, 4].

Можно с уверенностью сказать, что дети с ПТИ (чаще в виде кальцинатов во ВГЛУ) обладают хорошим иммунным ответом благодаря как вакцинации БЦЖ, так и врожденному иммунитету, что обеспечивает самоизлечение в доклинической стадии туберкулеза. Это распространенный пример доклинического туберкулеза, который претерпел обратное развитие либо самостоятельно, либо после превентивной химиотерапии, назначенной после появления впервые положительной реакции на пробу с АТР при отсутствии изменений на КТ ОГК.

Нельзя исключить и тот факт, что дети, ежегодно обследуемые кожной пробой с АТР, получают при этом специфические белки вирулентности микобактерий туберкулеза (ESAT6 и CFP10), которые широко используются в качестве кандидатов на бустерные вакцины против туберкулеза. Так, тестирование антигенов ESAT6, CFP10 на животных моделях ТБ показало, что они способны индуцировать иммунные ответы по типу Th1 [31, 32]. Общие се-

критерируемые белки ESAT6, MPT64, Ag85B и Ag85A используются в субъединичных вакцинах из-за их различных профилей экспрессии у лиц с ТБ и ТИ [43]. Субъединичная вакцина H56:CAF01 – комбинация антигенов, включающая ESAT6, в доклиническом и клиническом испытаниях показала активацию как врожденного, так и адаптивного (приобретенного после иммунизации БЦЖ) иммунитета [34, 35].

В Москве широкое использование кожной пробы с АТР, начиная с 2013 г., сначала сказалось на повышении у лиц с положительной реакцией выявляемости туберкулеза за счет «малых форм» (выявляются только при КТ), что в последующие годы позволило снизить показатель заболеваемости туберкулезом как у детей, так и подростков. Аналогичная ситуация произошла и с выявлением посттуберкулезных изменений (ПТИ). У большинства пациентов ПТИ также характеризуются как «малые» (не обнаруживаются при обзорной рентгенографии, а только при КТ. Снижение числа детей с впервые выявленными ПТИ, которое наблюдается в последние годы, может объясняться улучшением общей эпидемической ситуации по туберкулезу, а также выявлением инфекции на стадии первичного инфицирования МБТ или с началом метаболической активности МБТ с последующим проведением превентивной терапии. Так, в 2017 и 2018 гг. среди 20 тыс. детей 0-17 лет, состоявших на учете в VI группе диспансерного наблюдения, было выявлено три клинических случая туберкулеза, в 2019 г. – ни одного, в 2022 и 2023 гг. – 3 случая среди 7935 наблюдавшихся в этой группе. За эти годы ни разу не было выявлено случаев заболевания среди детей, наблюдавшихся с ПТИ. В 2023 г. заболеваемость детей (до 14 лет включительно), относящихся к постоянным жителям, составила 1,1, а подростков (15-17 лет) – 3,8 на 100 тыс. населения данного возраста [4].

Выявленные с помощью кожной пробы с АТР дети и подростки с виражом реакций без клинических и рентгенологических признаков туберкулеза, наблюдаемые в VI группе диспансерного наблюдения – это и есть контингенты, у которых предполагается наличие не латентной (дормантной), а метаболически активной туберкулезной инфекции, что также может соответствовать и наличию следующих состояний – начинающийся или субклинический (доклинический) туберкулез. Превентивная химиотерапия в этой стадии инфекции эффективна, поскольку только при метаболически активной инфекции противотуберкулезные препараты оказывают бактериостатическое или бактерицидное действие и не влияют на дормантные формы МБТ [6, 30, 38]. Таким образом до-

стигается снижение заболеваемости туберкулезом (с рентгенологическими и микробиологическими проявлениями).

В 2022 г. ВОЗ выпустила «Оперативное руководство ВОЗ по туберкулезу» и «Сводные рекомендации ВОЗ по туберкулезу Модуль 3: диагностика. Тесты на туберкулезную инфекцию» [37]. Из приведенных в нем данных следует, что из всех кожных тестов, использующих специфичные антигены МБТ (ESAT6 и CFP10), наибольшей чувствительностью и специфичностью (88,4 и 99,1) обладает российская кожная проба с препаратом Аллерген туберкулезный рекомбинантный. При этом специфичность пробы Манту составляет всего 64,9%.

В 2022 г. в журнале Lancet был опубликован обзор литературы с метаанализом сравнительной эффективности лабораторных и кожных тестов с антигенами ESAT6 и CFP10, а также туберкулиновых проб Манту. Было показано, что чувствительность пробы с препаратом Аллерген туберкулезный рекомбинантный составила 91,18% (95% ДИ 81,72-95,98) по сравнению с 88,24% (78,20-94,01) у пробы Манту (при размере папулы ≥ 5 мм) и 89,66% (78,83–95,28) – у теста QuantiFERON и 90,91% (79,95–96,16) – у теста T-SPOT.TB [21].

Заключение

К настоящему моменту в мире решен вопрос о наличии гетерогенности состояний организма после инфицирования МБТ и возможности их перехода как в сторону прогрессирования (до развития болезни), так и регрессирования (вплоть до элиминации МБТ). Существует несколько предложений по названию этих состояний и их характеристик. Лучшее всего обстоит дело с диагностикой состояния, называемого туберкулезной инфекцией (согласно рекомендации ВОЗ 2020 г.) путем выявления ее тестами на наличие метаболической активности МБТ. Наибольшее распространение получили тесты с антигенами ESAT6 и CFP10. При этом эти тесты не позволяют зафиксировать переход в такие состояния предболезни, как «начинающийся туберкулез» и «субклинический туберкулез». Предполагаемая распространенность субклинического ТБ широко варьирует в зависимости от эпидемических условий, групп населения и используемых инструментов скрининга. В случае получения дополнительных тестов, позволяющих определить состояния, в большей степени приближенных к болезни, чем ТИ, будут значительно скорректированы показания для профилактического лечения туберкулеза, что приведет к улучшению эпидемиологических показателей.

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

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Киселев В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CPF // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 4-6.
2. Кудлай Д.А. Научная платформа, разработка и внедрение эффективной иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации // Медицинский академический журнал. 2021. – Т. 21, № 1. – С. 75-84. <https://doi.org/10.17816/MAJ59248>
3. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Синицын М.В., Кудлай Д.А., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А. Скрининг туберкулезной инфекции с различными вариантами применения аллергена туберкулезного рекомбинантного у детей и подростков в г. Москве // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 2. – С. 136-146. [10.24110/0031-403X-2020-99-2-136-146](https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-136-146)
4. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю. Особенности проявлений туберкулезной инфекции в разных возрастных группах у детей и подростков по результатам скрининга на основе применения 2 внутрикожных тестов (с туберкулином и аллергеном туберкулезного рекомбинантного (CFP10-ESAT6)) в Москве в 2023 году // Туберкулез и болезни легких. – 2024. – Т. 102, № 6. – С. 20-30. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-20-30>
5. Belay M., Tulu B., Younis S., et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA in CD34-positive peripheral blood mononuclear cells of asymptomatic tuberculosis contacts: an observational study // *Lancet Microbe*. – 2021. – № 2. – P. e267–e275. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00043-4)
6. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection // *Infection*. – 2009. – Vol. 37, № 2. – P. 80-86.
7. 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
8. Dowdy D.W., Basu S., Andrews J.R. Is passive diagnosis enough? The impact of subclinical disease on diagnostic strategies for tuberculosis // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2013. – № 187. – P. 543-551.
9. Drain P.K., Bajema K.L., Dowdy D., et al. Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection // *Clin Microbiol Rev*. – 2018. – № 31. – P. e00021-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00021-18>
10. Esmail H., Barry C.E. 3rd, Young D.B., et al. The ongoing challenge of latent tuberculosis // *Philos Trans RSoc Lond B Biol Sci*. – 2014. – № 369. – P. 20130437.
11. Esmail H., Cobelens F., Goletti D. Transcriptional biomarkers for predicting development of tuberculosis: progress and clinical considerations // *Eur Respir J*. – 2020. – № 55. – P. 1901957 <https://doi.org/10.1183/13993003.01957-2019>
12. Esmail H., Dodd P.J., Houben R.M.G.J. Tuberculosis transmission during the subclinical period: could unrelated cough play a part? // *Lancet Respir Med*. – 2018. – № 6. – P. 244-246. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30105-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30105-X)
13. Esmail H., Lai R.P., Lesosky M., Wilkinson K.A., Graham C.M., Coussens A.K., et al. Characterization of progressive HIV-associated tuberculosis using 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose positron emission and computed tomography // *Nat Med*. – 2016. – Vol. 22, № 10. – P. 1090-1093. <https://doi.org/10.1038/nm.4161>
14. Ganchua S.K.C., White A.G., Klein E.C., Flynn J.L. Lymph nodes: the neglected battlefield in tuberculosis // *PLoS Pathog*. – 2020. – Vol. 16, № 8. – P. e1008632. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008632>
15. Getahun H., Matteelli A., Abubakar I., et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries // *Eur Respir J*. – 2015. – № 46. – P. 1563-1576.
16. Ghesani N., Patrawalla A., Lardizabal A., Salgame P. Increased Cellular Activity in Thoracic Lymph Nodes in Early Human Latent Tuberculosis Infection // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2014. – Vol. 189, № 6. – P. 748-50. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-1976LE>
17. Gliddon H.D., Kaforou M., Alikian M., Habgood-Coote D., Zhou C., Oni T., et al. Identification of reduced host transcriptomic signatures for tuberculosis disease and digital PCR-based validation and quantification // *Front Immunol*. – 2021. – № 12. – P. 637164. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.637164>
18. Goletti D., Delogu G., Matteelli A., Migliori G.B. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection // *Int J Infect Dis*. – 2022. – Vol. 124, Suppl. 1. – P. S12-S19. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.047>
1. Kiselev V.I., Baranovsky P.M., Pupyshv S.A. et al. The new skin test for tuberculosis diagnostics based on recombinant protein of ESAT-CPF. *Molekulyarnaya Meditsina*, 2008, no. 4, pp. 4-6 (In Russ.)
2. Kudlay D.A. Scientific platform, development and implementation of effective immunodiagnosis of tuberculosis infection in the Russian Federation. *Meditsinsky Akademichesky Journal*, 2021. vol. 21, no. 1, pp. 75-84. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/MAJ59248>
3. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Sinityn M.V., Kudlay D.A., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Screening of tuberculosis infection with various options for the use of recombinant tuberculosis allergen in children and adolescents in Moscow. *Pediatr n.a. G.N. Speransky*, 2020, vol. 99, no. 2, pp. 136-146. (In Russ.) [10.24110/0031-403X-2020-99-2-136-146](https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-136-146)
4. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu. Specific manifestations of tuberculosis infection in different age groups in children and adolescents according to results of screening with 2 intradermal tests (with tuberculin and tuberculous recombinant allergen (CFP10-ESAT6)) in Moscow in 2023. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2024, vol. 102, no. 6, pp. 20-30. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2024-102-6-20-30>
5. Belay M., Tulu B., Younis S. et al. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNA in CD34-positive peripheral blood mononuclear cells of asymptomatic tuberculosis contacts: an observational study. *Lancet Microbe*, 2021, no. 2, pp. 267-e275. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00043-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00043-4)
6. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection. *Infection*, 2009, vol. 37, no. 2, pp. 80-86.
7. 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
8. Dowdy D.W., Basu S., Andrews J.R. Is passive diagnosis enough? The impact of subclinical disease on diagnostic strategies for tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2013, no. 187, pp. 543-551.
9. Drain P.K., Bajema K.L., Dowdy D. et al. Incipient and subclinical tuberculosis: a clinical review of early stages and progression of infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2018, no. 31, pp. e00021-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00021-18>
10. Esmail H., Barry C.E. 3rd, Young D.B. et al. The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 2014, no. 369, pp. 20130437.
11. Esmail H., Cobelens F., Goletti D. Transcriptional biomarkers for predicting development of tuberculosis: progress and clinical considerations. *Eur. Respir. J.*, 2020, no. 55, pp. 1901957 <https://doi.org/10.1183/13993003.01957-2019>
12. Esmail H., Dodd P.J., Houben R.M.G.J. Tuberculosis transmission during the subclinical period: could unrelated cough play a part? *Lancet Respir. Med.*, 2018, no. 6, pp. 244-246. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30105-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30105-X)
13. Esmail H., Lai R.P., Lesosky M., Wilkinson K.A., Graham C.M., Coussens A.K. et al. Characterization of progressive HIV-associated tuberculosis using 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose positron emission and computed tomography. *Nat. Med.*, 2016, vol. 22, no. 10, pp. 1090-1093. <https://doi.org/10.1038/nm.4161>
14. Ganchua S.K.C., White A.G., Klein E.C., Flynn J.L. Lymph nodes: the neglected battlefield in tuberculosis. *PLoS Pathog.*, 2020, vol. 16, no. 8, pp. e1008632. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008632>
15. Getahun H., Matteelli A., Abubakar I. et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur. Respir. J.*, 2015, no. 46, pp. 1563-1576.
16. Ghesani N., Patrawalla A., Lardizabal A., Salgame P. Increased cellular activity in thoracic lymph nodes in early human latent tuberculosis infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2014, vol. 189, no. 6, pp. 748-50. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-1976LE>
17. Gliddon H.D., Kaforou M., Alikian M., Habgood-Coote D., Zhou C., Oni T. et al. Identification of reduced host transcriptomic signatures for tuberculosis disease and digital PCR-based validation and quantification. *Front Immunol.*, 2021, no. 12, pp. 637164. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.637164>
18. Goletti D., Delogu G., Matteelli A., Migliori G.B. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. *Int. J. Infect. Dis.*, 2022, vol. 124, suppl. 1, pp. S12-S19. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.047>

19. Hanthamrongwit J., Aruvornlop P., Saelee C., Wanta N., Poneksawat P., Soe P.T. et al. Peptide microarray-based identification of dormancy-associated *Mycobacterium tuberculosis* antigens inducing immune responses among latent tuberculosis infection individuals in Thailand // *Sci Rep.* – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 6978. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34307-4>
20. Kendall E.A., Shrestha S., Dowdy D.W. Reply to: subclinical tuberculosis: some flies in the ointment // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2021. – № 203. – P. 1328–1329. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0367LE>
21. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskyy V., Hamada Y., Gupta R.K., Cirillo D., Mateelli A., Korobitsyn A., Denkinger C.M., Rangaka M.X. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- γ release assays: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – № 2. – P. 250-264. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00261-9)
22. Lee H.J., Kim N.H., Lee E.H., Yoon Y.S., Jeong Y.J., Lee B.C., et al. Multicenter testing of a simple molecular diagnostic system for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* // *Biosensors (Basel).* – 2023. – № 13. – P. 259. <https://doi.org/10.3390/bios13020259>
23. Lewinsohn D.M., Lewinsohn D.A. New concepts in tuberculosis host defense // *Clin Chest Med.* – 2019. – № 40. – P. 703-719. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.07.002>
24. Li Z., Hu Y., Wang W., Zou Fa, Yang J., Gao W., et al. Integrating pathogen- and host-derived blood biomarkers for enhanced tuberculosis diagnosis: a comprehensive review // *Front Immunol.* – № 15. – 1438989. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1438989>
25. Lin P.L., Maiello P., Gideon H.P., Coleman M.T., Cadena A.M., Rodgers M.A., et al. PET CT Identifies Reactivation Risk in Cynomolgus Macaques with Latent *M. tuberculosis* // *PLoS Pathog.* – 2016. – Vol. 12, № 7. – P. e1005739. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005739>
26. Lyu L., Li Z., Pan L., Jia H., Sun Q., Liu Q., et al. Evaluation of digital PCR assay in detection of *M. tuberculosis* IS6110 and IS1081 in tuberculosis patients plasma // *BMC Infect Dis.* – 2020. – № 20. – P. 657. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05375-y>
27. Mao L., Xu L., Wang X., Du J., Sun Q., Shi Z., et al. Use of DosR and Rpf antigens from *Mycobacterium tuberculosis* to screen for latent and relapse tuberculosis infection in a tuberculosis endemic community of Huainan City // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2022. – Vol. 41, № 7. – P. 1039–49. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04459-8>
28. Mendelsohn S.C., Fiore-Gartland A., Penn-Nicholson A., et al. Validation of a host blood transcriptomic biomarker for pulmonary tuberculosis in people living with HIV: a prospective diagnostic and prognostic accuracy study // *Lancet Glob Health.* – 2021. – № 9. – P. e841–e853.
29. Migliori G.B., Ong C.W.M., Petrone L., D'Ambrosio L., Centis R., Goletti D. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease // *Breathe.* – 2021. – № 17. – P. 210079 <https://doi.org/10.1183/20734735.0079-2021>.
30. Mitchison D. Basic mechanisms of chemotherapy // *Chest.* – 1979. – Vol. 76, № 6. – P. 771-781.
31. Pereira V.B., da Cunha V.P., Preisser T.M., Souza B.M., Turk M.Z., De Castro C.P., et al. Lactococcus lactis carrying a DNA vaccine coding for the ESAT-6 antigen increases IL-17 cytokine secretion and boosts the BCG vaccine immune response // *J. Appl. Microbiol.* – 2017. – № 122. – P. 1657–1662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228381>
32. Safar H.A., Mustafa A.S., Amoudy H.A., El-Hashim A. The effect of adjuvants and delivery systems on Th1, Th2, Th17 and Treg cytokine responses in mice immunized with *Mycobacterium tuberculosis*-specific proteins // *PLoS ONE.* – 2020. – № 15. – P. e0228381 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228381>
33. Scriba T.J., Fiore-Gartland A., Penn-Nicholson A., et al. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial // *Lancet Infect Dis.* – 2021. – № 21. – P. 354–365. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30914-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30914-2)
34. Tait D., Diacon A., Borges H. Á., et al. Safety and immunogenicity of the H56:IC31 tuberculosis vaccine candidate in adults successfully treated for drug-susceptible pulmonary tuberculosis: a phase 1 randomized trial // *J Infect Dis.* – 2024. – № 230. – P. 1262-1270. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae170>
35. Thakur A., Pinto F.E., Hansen H.S., Andersen P., Christensen D., Janfelt C., Foged C. Intrapulmonary (i.pulmon.) Pull Immunization with the Tuberculosis Subunit Vaccine Candidate H56/CAF01 after Intramuscular (i.m.) Priming Elicits a Distinct Innate Myeloid Response and Activation of Antigen-Presenting Cells Than i.m. or i.pulmon. Prime Immunization Alone // *Front. Immunol.* – 2020. – № 11. – P. 803. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00803>
19. Hanthamrongwit J., Aruvornlop P., Saelee C., Wanta N., Poneksawat P., Soe P.T. et al. Peptide microarray-based identification of dormancy-associated *Mycobacterium tuberculosis* antigens inducing immune responses among latent tuberculosis infection individuals in Thailand. *Sci. Rep.*, 2023, vol. 13, no. 1, pp. 6978. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34307-4>
20. Kendall E.A., Shrestha S., Dowdy D.W. Reply to: subclinical tuberculosis: some flies in the ointment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2021, no. 203, pp. 1328-1329. <https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0367LE>
21. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskyy V., Hamada Y., Gupta R.K., Cirillo D., Mateelli A., Korobitsyn A., Denkinger C.M., Rangaka M.X. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- γ release assays: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2021, no. 2, pp. 250-264. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00261-9)
22. Lee H.J., Kim N.H., Lee E.H., Yoon Y.S., Jeong Y.J., Lee B.C. et al. Multicenter testing of a simple molecular diagnostic system for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis*. *Biosensors (Basel)*, 2023, no. 13, pp. 259. <https://doi.org/10.3390/bios13020259>
23. Lewinsohn D.M., Lewinsohn D.A. New concepts in tuberculosis host defense. *Clin. Chest Med.*, 2019, no. 40, pp. 703-719. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.07.002>
24. Li Z., Hu Y., Wang W., Zou Fa, Yang J., Gao W. et al. Integrating pathogen- and host-derived blood biomarkers for enhanced tuberculosis diagnosis: a comprehensive review. *Front Immunol.*, no. 15, 1438989. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1438989>
25. Lin P.L., Maiello P., Gideon H.P., Coleman M.T., Cadena A.M., Rodgers M.A. et al. PET CT identifies reactivation risk in cynomolgus macaques with latent *M. tuberculosis*. *PLoS Pathog.*, 2016, vol. 12, no. 7, pp. e1005739. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005739>
26. Lyu L., Li Z., Pan L., Jia H., Sun Q., Liu Q. et al. Evaluation of digital PCR assay in detection of *M. tuberculosis* IS6110 and IS1081 in tuberculosis patients plasma. *BMC Infect. Dis.*, 2020, no. 20, pp. 657. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05375-y>
27. Mao L., Xu L., Wang X., Du J., Sun Q., Shi Z. et al. Use of DosR and Rpf antigens from *Mycobacterium tuberculosis* to screen for latent and relapse tuberculosis infection in a tuberculosis endemic community of Huainan City. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2022, vol. 41, no. 7, pp. 1039-49. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04459-8>
28. Mendelsohn S.C., Fiore-Gartland A., Penn-Nicholson A. et al. Validation of a host blood transcriptomic biomarker for pulmonary tuberculosis in people living with HIV: a prospective diagnostic and prognostic accuracy study. *Lancet Glob. Health*, 2021, no. 9, pp. e841-e853.
29. Migliori G.B., Ong C.W.M., Petrone L., D'Ambrosio L., Centis R., Goletti D. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease. *Breathe*, 2021, no. 17, pp. 210079 <https://doi.org/10.1183/20734735.0079-2021>.
30. Mitchison D. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1979, vol. 76, no. 6, pp. 771-781.
31. Pereira V.B., da Cunha V.P., Preisser T.M., Souza B.M., Turk M.Z., De Castro C.P. et al. Lactococcus lactis carrying a DNA vaccine coding for the ESAT-6 antigen increases IL-17 cytokine secretion and boosts the BCG vaccine immune response. *J. Appl. Microbiol.*, 2017, no. 122, pp. 1657-1662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228381>
32. Safar H.A., Mustafa A.S., Amoudy H.A., El-Hashim A. The effect of adjuvants and delivery systems on Th1, Th2, Th17 and Treg cytokine responses in mice immunized with *Mycobacterium tuberculosis*-specific proteins. *PLoS ONE*, 2020, no. 15, pp. e0228381 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228381>
33. Scriba T.J., Fiore-Gartland A., Penn-Nicholson A. et al. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.*, 2021, no. 21, pp. 354-365. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30914-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30914-2)
34. Tait D., Diacon A., Borges H.Á. et al. Safety and immunogenicity of the H56:IC31 tuberculosis vaccine candidate in adults successfully treated for drug-susceptible pulmonary tuberculosis: a phase 1 randomized trial. *J. Infect. Dis.*, 2024, no. 230, pp. 1262-1270. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae170>
35. Thakur A., Pinto F.E., Hansen H.S., Andersen P., Christensen D., Janfelt C., Foged C. Intrapulmonary (i.pulmon.) Pull immunization with the tuberculosis subunit vaccine candidate H56/CAF01 after intramuscular (i.m.) priming elicits a distinct innate myeloid response and activation of antigen-presenting cells Than i.m. or i.pulmon. Prime immunization alone. *Front. Immunol.*, 2020, no. 11, pp. 803. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00803>

36. Tornack J., Reece S.T., Bauer W.M., et al. Human and mouse hematopoietic stem cells are a depot for dormant *Mycobacterium tuberculosis* // PLoS One. – 2017. – № 12. – P. e0169119. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169119>
37. Wiker H.G., Mustafa T., Bjune G.A., et al. Evidence for waning of latency in a cohort study of tuberculosis // BMC Infect Dis. – 2010. – № 10. – P. 37. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-37>
38. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
39. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva, World Health Organization, 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331525/9789240002906-eng.pdf> [Accessed 10 Dec 2024].
40. Wu Y., Xiong Y., Zhong Y., Liao J., Wang J. Role of dormancy survival regulator and resuscitation-promoting factors antigens in differentiating between active and latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // BMC Pulm Med. – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 541. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03348-4>
41. Yu W.Y., Lu P.X., Assadi M., Huang X.L., Skrahin A., Rosenthal A., Gabrielian A., Tartakovsky M., Wang Y.X. Updates on 18F-FDG-PET/CT as a clinical tool for tuberculosis evaluation and therapeutic monitoring // Quant Imaging Med Surg. – 2019. Vol. 9, № 6. – P. 1132-1146. <https://doi.org/10.21037/qims.2019.05.24>
42. Zak D.E., Penn-Nicholson A., Scriba T.J., et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study // Lancet. – 2016. – № 387. – P. 2312–2322. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01316-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01316-1)
43. Zhu B., Dockrell H.M., Ottenhoff T.H.M., Evans T.G., Zhang Y. Tuberculosis vaccines: Opportunities and challenges // Respirology. – 2018. – № 23. – P. 359–368. <https://doi.org/10.1111/oorb.13245>
36. Tornack J., Reece S.T., Bauer W.M. et al. Human and mouse hematopoietic stem cells are a depot for dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One*, 2017, no. 12, pp. e0169119. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169119>
37. Wiker H.G., Mustafa T., Bjune G.A. et al. Evidence for waning of latency in a cohort study of tuberculosis. *BMC Infect. Dis.*, 2010, no. 10, pp. 37. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-37>
38. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva, World Health Organization, 2022. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
39. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva, World Health Organization, 2020. Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331525/9789240002906-eng.pdf> Accessed 10 December 10, 2024
40. Wu Y., Xiong Y., Zhong Y., Liao J., Wang J. Role of dormancy survival regulator and resuscitation-promoting factors antigens in differentiating between active and latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.*, 2024, vol. 24, no. 1, pp. 541. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03348-4>
41. Yu W.Y., Lu P.X., Assadi M., Huang X.L., Skrahin A., Rosenthal A., Gabrielian A., Tartakovsky M., Wang Y.X. Updates on 18F-FDG-PET/CT as a clinical tool for tuberculosis evaluation and therapeutic monitoring. *Quant. Imaging Med. Surg.*, 2019, vol. 9, no. 6, pp. 1132-1146. <https://doi.org/10.21037/qims.2019.05.24>
42. Zak D.E., Penn-Nicholson A., Scriba T.J. et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. *Lancet*, 2016, no. 387, pp. 2312–2322. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01316-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01316-1)
43. Zhu B., Dockrell H.M., Ottenhoff T.H.M., Evans T.G., Zhang Y. Tuberculosis vaccines: Opportunities and challenges. *Respirology*, 2018, no. 23, pp. 359–368. <https://doi.org/10.1111/oorb.13245>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы»
107014, Москва, ул. Стромьинка, д. 10
Тел.: + 7 (499) 268-00-05

Слогоцкая Людмила Владимировна
Д. м. н., заведующая научно-клиническим отделом
E-mail: lyu186@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиатрии, туберкулеза и инфекционных болезней» МЗ РФ
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2
Тел. +7 (495) 631-15-15

Ловачева Ольга Викторовна
Д. м. н., профессор, главный научный сотрудник научного отдела дифференциальной диагностики и лечения туберкулеза и сочетанных инфекций
E-mail: olga.lovacheva@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>

Клевно Надежда Ивановна
Д. м. н., профессор, главный научный сотрудник детско-подросткового отдела
E-mail: n.i.klevno@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Moscow Research and Clinical Center for Tuberculosis Control of the Moscow Government Department of Health
10 Stromynka St., Moscow, 107014
Phone: + 7 (499) 268-00-05

Ludmila V. Slogotskaya
Doctor of Medical Sciences,
Head of Research Clinical Department
Email: lyu186@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9956-2385>

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Russian Ministry of Health
Build. 2, 4 Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Тел. +7 (495) 631-15-15

Olga V. Lovacheva
Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of Researcher Department of Differential Diagnosis and Treatment of Tuberculosis and Concurrent Infections
Email: olga.lovacheva@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3091-4677>

Nadezhda I. Klevno
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head Researcher of Children and Adolescents Department
Email: n.i.klevno@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>