

УДК 616-002.5-036.15-022.1

ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ: МЕСТО В СПЕКТРЕ ТУБЕРКУЛЕЗА, ПРОБЛЕМЫ

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

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

² ФГБОУ ДПО «Российская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фтизиатрии, г. Москва

В обзоре литературы кратко охарактеризованы основные аспекты латентной туберкулезной инфекции, место туберкулезной инфекции среди различных вариантов течения туберкулеза. Латентная туберкулезная инфекция – это одна из главных проблем фтизиатрии. Сегодня мы достигли значительных успехов в понимании сущности этого важного «компонента» туберкулеза, и, следовательно, недалеко то время, когда диагноз, прогноз течения и лечение ЛТИ станут вполне доступными в широкой практике.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, «спектр туберкулеза», регулон dormантности, иммунологические пробы

Для цитирования: Богородская Е.М., Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция: место в спектре туберкулеза, проблемы // Туберкулёз и социально значимые заболевания. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 48–55.

<http://doi.org/>

LATENT TUBERCULOSIS INFECTION: PLACE IN THE SPECTRUM OF TUBERCULOSIS, PROBLEMS

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

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

² Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation

The literature review briefly describes the main aspects of latent tuberculosis infection and the place of tuberculosis infection among various variants of the course of tuberculosis. Latent tuberculosis infection is one of the main problems of phthiology. Today we have made significant progress in understanding the essence of this important «component» of tuberculosis, and, therefore, the time is not far when the diagnosis, prognosis and treatment of LTBI will become quite accessible in widespread practice.

Key words: latent tuberculosis infection, «spectrum of tuberculosis», dormancy survival regulator, immunologic tests

For citation: Bogorodskaya E.M., Litvinov V.I. Latent tuberculosis infection: place in the spectrum of tuberculosis, problems. Tuberculosis and socially significant diseases, – 2024. – V. 12, # 1, P. 48–55 (In Russ.)

<http://doi.org/>

Латентная туберкулезная инфекция – это ситуация, когда при наличии иммунного ответа на антигены *M. tuberculosis* не определяют клинические, бактериологические и рентгенологические проявления заболевания.

Возбудитель туберкулеза – *Mycobacterium tuberculosis*, возраст которого, по крайней мере, не меньше срока жизни на Земле Homo Sapiens, – представляет на протяжении многих веков одну из серьезных проблем для здоровья человека. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), *M. tuberculosis* были и остаются одной из главных причин смертности (в 2018 году – 1,8 миллиона смертей) от инфекционных болезней во всем мире (больше, чем от ВИЧ и малярии) [32, 66, 67].

Анализ закономерностей эволюции показывает, что люди и *M. tuberculosis* сосуществовали на протяжении десятков тысяч лет в Африке, где за это время *M. tuberculosis* развили способ-

ности, позволяющие, по сути, манипулировать человеческим иммунитетом, чтобы обеспечить эффективность их сохранения и передачи [18,19, 22, 36]. Генетические исследования также показывают, что *M. tuberculosis* эволюционировали вместе с людьми более 6000 лет, что способствовало успеху в выживании внутри клеток и «ускользанию» от врожденных и адаптивных иммунных механизмов [19, 47, 53, 60].

Термин латентной туберкулезной инфекции был впервые предложен Clemens von Pirquet (1907), «крестным отцом» туберкулиновой кожной пробы, когда он обнаружил туберкулиновые реакции (≥ 5 мм) у детей, у которых не было проявлений туберкулеза. В России в конце XX века этой проблемой серьезно занимались в СССР главным образом сотрудники Центрального института туберкулеза (Москва) [2, 3].

Существуют особые ситуации во фтизиатрической практике, при которых иммунологические исследования должны

играть важнейшую роль. Одной из них, бесспорно, является латентная туберкулезная инфекция.

Основными компонентами латентной инфекции являются так называемые дремлющие микобактерии туберкулеза, dormantные гены и производимые ими антигены. Имеют место следующие основные варианты течения и исходов взаимодействия *M. tuberculosis* и макроорганизма после проникновения микобактерий в легкие или другие органы:

- реакция хозяина может оказаться достаточной для **полной элиминации микобактерий**, исключая тем самым возможность развития заболевания;
- в случае роста и размножения микобактерий развивается **«манифестное» заболевание**, которое принято называть **активным туберкулезом**;
- развивается **латентная инфекция** – микобактерии персистируют в организме в так называемом dormantном состоянии, и их присутствие может быть обнаружено только иммунологическими методами.

Следует подчеркнуть, что латентная инфекция может развиваться на любом этапе взаимодействия возбудителя и макроорганизма.

Микобактерии способны переходить из dormantного состояния в фазу роста, объем бактериального патогена накапливается, и туберкулезная инфекция из латентной стадии переходит в активный туберкулез (рис. 1, 2).

Большая часть генома *M. tuberculosis* кодирует функции, направленные на внутриклеточное выживание. Под влиянием внешних (в первую очередь в макрофагах) воздействий микобактерии могут существенно менять свой метаболизм и впадать в спящее, dormantное состояние.

При этом в микобактерии снижается напряжение кислорода (клетка находится в гипоксии), замедляется внутриклеточный метаболизм, ограничивается потребление железа, происходит потеря питательных веществ, определяется низкая pH; происходит усиление продукции окисей азота и монооксида углерода.

Главными особенностями «дремлющих» микобактерий является [9, 55, 59] наличие и работа **регулона dormantности** (dormancy survival regulator) – так называют около 50 генов микобактерии, отвечающих за регуляцию анаэробного метаболизма и перехода клетки в спящее состояние. Регулон dormantности активизируется в ответ на патологическое изменение внешней среды микобактерий. Он состоит из двух сенсорных киназ – DosS (Rv3132c) и DosT (Rv2027c) и регулятора ответа – DosR (Rv3133c). Затем включается регулон длительного гипоксического ответа (EHR – enduring hypoxic response). В нем задействованы порядка 230 генов, обеспечивающих продолжительное существование микобактерий без репликации в «агрессивных» условиях фаголизосомы. Важную роль в дремлющем состоянии *M. tuberculosis* играет ген Rv2660,

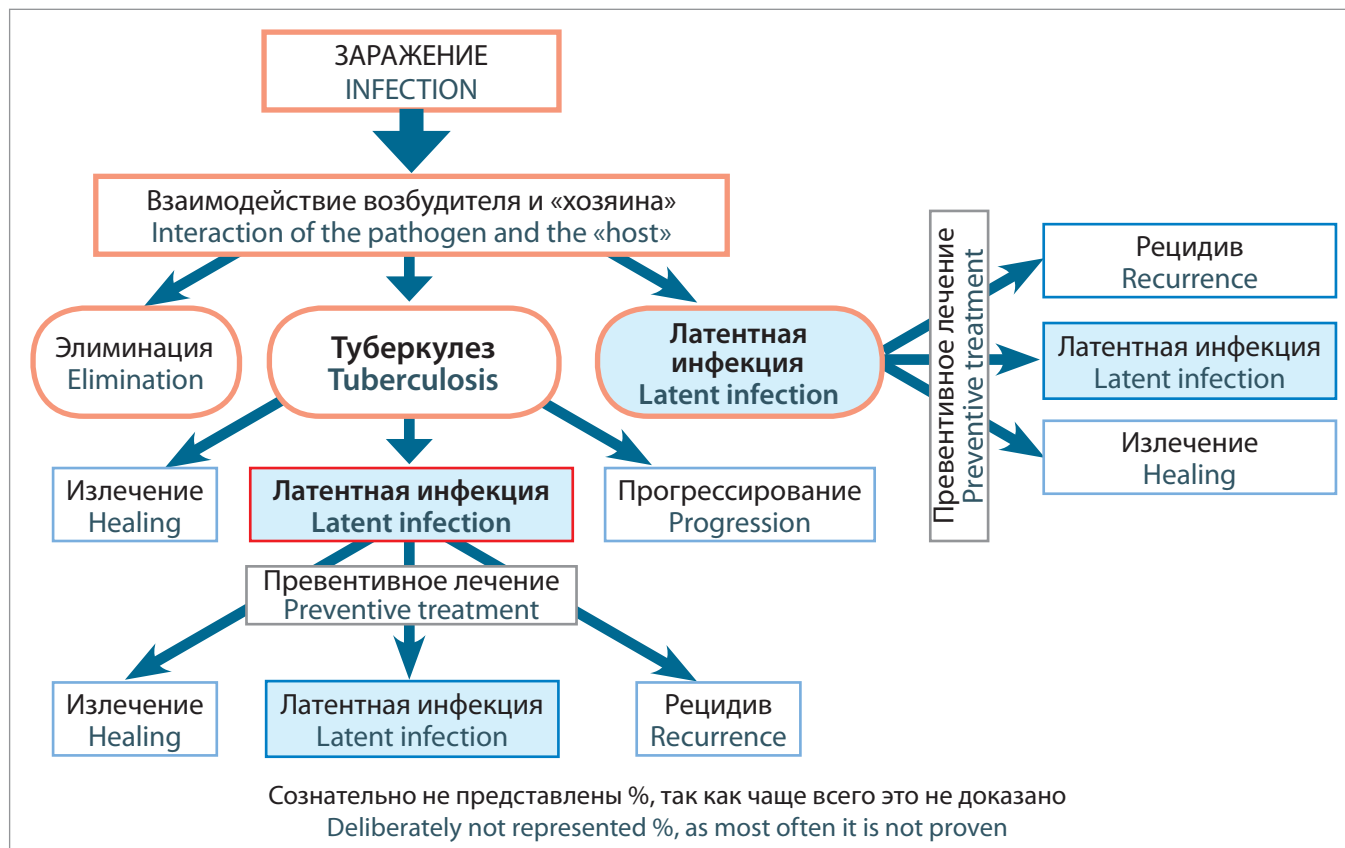


Рис. 1. Развитие, течение и исходы взаимодействия *M. tuberculosis* и макроорганизма

Fig. 1. Development, course and outcomes of *M. tuberculosis* and macroorganism interaction

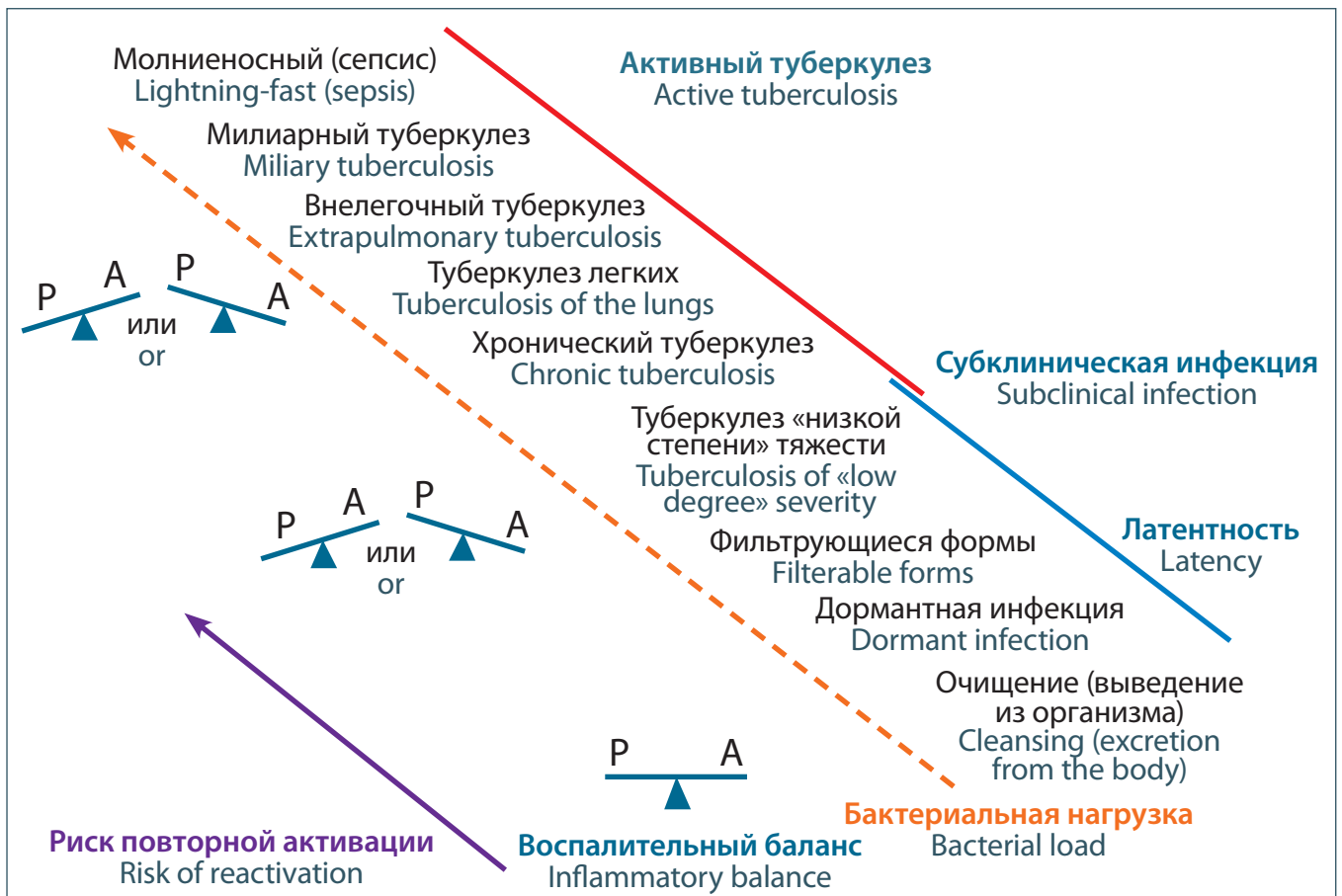


Рис. 2. Спектр исходов инфекции *M. tuberculosis* [42]

Fig. 2. The spectrum of *M. tuberculosis* infection outcomes [42]

Примечание. Клинические исходы активной (красная линия) и латентной (синяя линия) инфекции подразделяются, чтобы отразить вариабельность инфекции. Бактериальная нагрузка, показанная пунктирной оранжевой линией, увеличивается по спектру инфекций. «Качели» отражают баланс про- (P) и противовоспалительных (A) факторов в гранулеме. В нижней части спектра (латентность) эти два фактора хорошо сбалансированы, контролируя рост бактерий с минимальной патологией. По мере продвижения вверх по спектру баланс может смещаться либо из-за чрезмерной провоспалительной, либо противовоспалительной активности, что может привести к плохому контролю над *M. tuberculosis* и усилению патологии. Фиолетовая линия отражает риск реактивации в латентном спектре.

Note. The clinical outcomes of active (red line) and latent (blue line) infections are subdivided to reflect the variability of infection. The bacterial load shown by the dotted orange line increases across the spectrum of infections. The «swing» reflects the balance of pro- (P) and anti-inflammatory (A) factors in the granuloma. At the lower end of the spectrum (latency) these two factors are well balanced, controlling the growth of bacteria with minimal pathology. As you move up the spectrum, the balance may shift either due to excessive pro-inflammatory or anti-inflammatory activity, which can lead to poor control of *M. tuberculosis* and increased pathology. The purple line reflects the risk of reactivation in the latent spectrum.

обеспечивающий метаболизм клетки в условиях пониженного поступления питательных веществ. Таким образом, клетка выживает в условиях **старва**ции (голодания) в неблагоприятной для нее окружающей среде.

Сегодня описаны многие гены, которые регулируют взаимоотношения микобактерий, находящихся в дормантном состоянии, и защитных механизмов макроорганизма. Основными из них являются гены, участвующие в метаболических изменениях, изменениях клеточной стенки, передаче сигналов [12, 18, 32].

Выработанные в течение многих веков особенности генома микобактерии туберкулеза обеспечивают полиморфизм возбудителя и многообразное течение туберкулезной инфекции (ТИ), которая, по мнению многих авторов, характеризуется не только двумя вариантами – ЛТИ и активным туберкулезом (АТ), а еще рядом промежуточных стадий [25, 40, 50].

Так, S. Kik и соавт. охарактеризовали 4 варианта клинического течения туберкулезной инфекции (табл. 1) [40].

G. Migliori и соавт. при обсуждении аспектов патогенеза туберкулеза привели различные доказательства того, что «спектр туберкулеза» – от инфицирования (ЛТИ) до заболевания активным туберкулезом – гораздо сложнее, чем только ЛТИ и активный туберкулез. Он включает ситуации, описываемые, как:

- 1) инфицирование *M. tuberculosis*;
- 2) начальная форма туберкулеза;
- 3) субклинический туберкулез без признаков/симптомов;
- 4) субклинический туберкулез с нераспознанными признаками/симптомами;
- 5) заболевание активным туберкулезом с характерными признаками/симптомами [50].

Таблица 1. Варианты течения туберкулеза [40]

Table 1. Variants of the course of tuberculosis [40]

ВАРИАНТЫ VARIANTS	ХАРАКТЕРИСТИКА • CHARACTERISTIC
Латентная туберкулезная инфекция Latent tuberculosis infection	Бессимптомная инфекция, выявляемая реакцией на стимуляцию <i>in vivo</i> или <i>in vitro</i> антигенами <i>M. tuberculosis</i> , что подтверждается положительной кожной пробой с туберкулином или IGRA-тестами. Эти тесты не могут отличить пациентов, которые излечились от инфекции, от тех, кто уже инфицирован, но еще не заболел. An asymptomatic infection detected by a reaction to <i>in vivo</i> or <i>in vitro</i> stimulation with <i>M. tuberculosis</i> antigens, which is confirmed by a positive skin test with tuberculin or IGRA tests. These tests cannot distinguish patients who have been cured of infection from those who are already infected but have not yet become ill.
Персистирующий туберкулез Persistent tuberculosis	Бессимптомное, стабильное состояние «покоя» инфекции <i>M. tuberculosis</i> и персистирующий ответ на стимуляцию <i>in vivo</i> или <i>in vitro</i> антигенами <i>M. tuberculosis</i> , определяемый положительной кожной пробой с туберкулином или IGRA. * An asymptomatic, stable resting state of <i>M. tuberculosis</i> infection and a persistent response to <i>in vivo</i> or <i>in vitro</i> stimulation with <i>M. tuberculosis</i> antigens, determined by a positive skin test with tuberculin or IGRA. *
Начальный туберкулез Incipient tuberculosis	Бессимптомное, доклиническое состояние предболезни, во время которого развивается патология, такая как репликация микобактерий или воспалительная реакция. В этом состоянии еще отсутствуют клинические признаки заболевания, в том числе характерные для туберкулеза симптомы. Рентгенологические признаки (фиброз, кальцинаты) и/или положительные микробиологические тесты могут присутствовать или отсутствовать. Это состояние может либо развиваться и приводить к симптоматическому клиническому туберкулезу, либо регрессировать, оставаться бессимптомным, может также происходить спонтанное излечение. An asymptomatic, clinical condition of pre-disease, during which pathology develops, such as mycobacterium replication or an inflammatory reaction. In this condition, there are still no clinical signs of the disease, including symptoms characteristic of tuberculosis. X-ray signs (fibrosis, calcifications) and/or positive microbiological tests may be present or absent. This condition can either develop and lead to symptomatic clinical tuberculosis, or regress, remain asymptomatic, and spontaneous healing may also occur.
Клинический туберкулез Clinical tuberculosis	Активное состояние в результате микобактериального воспаления с наличием признаков и симптомов туберкулеза, которые могут быть подтверждены рентгенологическими, патологоанатомическими и микробиологическими данными. An active state as a result of mycobacterial inflammation with the presence of signs and symptoms of tuberculosis, which can be confirmed by X-ray, pathoanatomic and microbiological data.

Примечание: IGRA – анализ высвобождения интерферона- γ ; * – разделение с латентной инфекцией весьма условно.

Note: IGRA – analysis of interferon- γ release; * – separation from latent infection is very conditional.

Начальная форма туберкулеза находится между инфицированием (ЛТИ) и субклиническим туберкулезом; она является наиболее трудной для описания, поскольку доказательства крайне скромны [25]. Бациллы жизнеспособны, и, вероятно, периоды покоя (типичные для ЛТИ) чередуются с периодами медленной метаболической активности и размножения. Вероятно, больной не заразен. Не существует утвержденных методов для диагностики начального туберкулеза [25], равно как и отсутствует соответствующее понятие в российских нормативных документах. Диагностические тесты на наличие инфекции (кожные пробы и IGRA-тесты) положительные и остаются положительными на последующих стадиях заболевания. В будущем, вероятно, будут найдены специфические биомаркеры, которые позволят диагностировать начальный туберкулез и дифференцировать возможность его прогрессирования до субклинического или клинического заболевания. Возможно, это произойдет при выявлении вариантов сРНК хозяина [28, 48, 62].

Субклинический туберкулез был определен как заболевание, вызываемое жизнеспособными *M. tuberculosis*, которое не проявляется клиническими симптомами, его можно обнаружить с помощью существующих радиологических или микро-

биологических анализов [25, 27, 38]. На субклинической стадии микобактерии размножаются, метаболически активны, поэтому больные являются потенциально заразными. Поскольку симптомы заболевания пациент не может идентифицировать, обычные клинические критерии не очень помогают [38].

Субклинический туберкулез может иметь важные последствия для распространения инфекции [38, 49].

Основываясь на этих концепциях, субклинический туберкулез может представлять собой очень разнородное состояние, возможно, распространенное – порядка 7 миллионов человек, среди 14 миллионов больных туберкулезом [25, 28, 38, 50].

Наиболее известными «доказательствами» существования латентной туберкулезной инфекции на протяжении многих десятилетий были [5, 7, 8, 17, 45, 58] положительные результаты кожной туберкулиновой пробы в странах с низкой инфицированностью *M. tuberculosis* (и соответственно заболеваемостью), в которых не проводят иммунизацию вакциной BCG. В странах с высокой заболеваемостью туберкулезом доказательством служили гиперергические туберкулиновые пробы или переход отрицательной реакции на кожную пробу Манту в положительную (вираж) у детей и в группах риска среди

взрослых при отсутствии связи с предшествующей вакцинацией. В последние два десятилетия таким доказательством являются положительные результаты тестов оценки продукции *in vitro* ИФН- γ и кожного теста – ДИАСКИНТЕСТ® (ДСТ, Россия) со специфическими для *M. tuberculosis* антигенами, которые используют в первую очередь в группах лиц с высоким риском развития туберкулеза вне зависимости от возраста.

Сведения о распространенности латентной туберкулезной инфекции и инфицировании населения *M. tuberculosis* в разных странах и даже отдельных регионах редко были получены с помощью сплошного скринингового обследования населения. Показатели распространенности латентной туберкулезной инфекции, как правило, являются расчетными. При этом особо следует подчеркнуть, что туберкулинодиагностика не является методом выявления латентной инфекции – туберкулиновые пробы положительны также при активном туберкулезе, части микобактериозов (что во многих странах особенно важно), после иммунизации вакциной BCG или BCG-M.

Предполагается, что в странах с низким уровнем эндемии туберкулеза определяется небольшое количество случаев латентной инфекции ($\approx 0,3\%$). В «промежуточных» в отношении эндемии туберкулеза странах число таких случаев в популяции – менее 4,0%. В тех же странах среди пациентов, находившихся в контакте с заразными больными туберкулезом, оно выше и достигает 20,0%. В регионах с высокой эндемией туберкулеза число случаев латентной инфекции достигает 30,0%, и, соответственно, оно выше (до 60–70%) при домашних контактах с больными туберкулезом [35, 37, 43, 51, 54, 64]. С нашей точки зрения, конкретные доказательства отсутствуют, и это является предположением (научной фантазией) авторов публикаций.

Скрининг и лечение латентной инфекции является ключевым компонентом стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [65, 66], направленной на искоренение туберкулеза к 2050 году. С нашей точки зрения, это является безусловным прорывом в генеральной стратегии и даст определенный успех в странах с хорошей системой здравоохранения и относительно низкими показателями заболеваемости. В то же время только мероприятиями по лечению латентной и активной инфекции реализовать данную стратегию в странах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом и развивающейся системой здравоохранения будет затруднительно. Эпидемический процесс при туберкулезе, помимо источников инфекции (активный туберкулез) и потенциального резервуара (латентная инфекция), реализуется через пути и факторы передачи заболевания восприимчивому населению. Последнее ежегодно увеличивается во всем мире, в основном за счет лиц с ВИЧ-инфекцией, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких, получающих иммуносупрессивную терапию. Ускоряют процессы передачи

инфекции миграция населения, высокая плотность населения в городах и ряд организационных, социальных, медицинских, климатических и других местных факторов, которые достаточно сложно контролировать на генеральной совокупности.

Сегодня абсолютно ясно, что постановка кожной пробы с туберкулином в тех странах, где высоким является уровень инфицирования *M. tuberculosis* и проводится вакцинация BCG, не информативна как в плане выявления латентной инфекции, так и активного туберкулеза и их дифференциации [20, 24]. Для решения этих проблем были разработаны тесты *in vitro* оценки продукции интерферона- γ (тесты IGRA) с антигенами, которые имеются в *M. tuberculosis* и отсутствуют в *M. BCG* и большинстве нетуберкулезных микобактерий [21, 29, 41, 56, 57].

Позднее были разработаны и кожные тесты (подобные туберкулиновым) с использованием этих антигенов (ДИАСКИНТЕСТ® в России, подобные же тесты в Дании, в Японии, в Китае, в Индии) [4, 6, 16, 30, 68, 69]. ДИАСКИНТЕСТ® широко применяют для эпидемиологических исследований в России и в первую очередь в г. Москве [1, 10, 11].

В настоящее время имеются перспективы выявления именно латентной инфекции, так как были выделены антигены – «продукты» так называемых дормантных локусов, которые способны идентифицировать иммунный ответ на жизнедеятельность дремлющих микобактерий. Тесты на их основе (главным образом IGRA) начали использовать для диагностики латентной инфекции [21, 30, 44, 46], но пока не применяют в широких эпидемиологических исследованиях.

Механизмы развития и поддержания латентной туберкулезной инфекции, выхода из этого состояния и генетический контроль соответствующих процессов в настоящее время хорошо изучены [21, 22, 26, 34, 39, 61].

Это, бесспорно, необходимо не только для понимания патогенеза заболевания (туберкулеза), но и для решения практических задач – характеристики распространения заболевания в мире (эпидемиология), его диагностики и лечения.

Сегодня также понятно, что латентную инфекцию необходимо выявлять в группах повышенного риска заболевания, к которым относятся:

- мигрирующее население, лица БОМЖ (бродяги), лица из домашнего контакта с больным туберкулезом, медицинские работники (в первую очередь фтизиатры), заключенные и ряд других социальных групп риска [52, 63];
- ВИЧ-инфицированные, пациенты на иммуносупрессивной терапии, больные с аутоиммунной патологией, реципиенты трансплантатов и ряд других медицинских групп риска [14, 15, 29].

В этих группах риска идентификация латентной инфекции важна для предотвращения вероятного ее перехода в активный туберкулез путем проведения превентивного лечения [13, 23, 33].

Таким образом, латентная туберкулезная инфекция – это одна из главных проблем современной фтизиатрии. Сегодня мы достигли значительных успехов в понимании сущности этого важного компонента течения туберкулезной инфекции,

и, следовательно, недалеко то время, когда диагноз, прогноз течения и профилактика развития активного туберкулеза станут вполне доступными в широкой практике.

Литература

1. Богородская Е.М., Слогоцкая Л.В., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А. Скрининг туберкулезной инфекции у детей и подростков на основе применения двух внутрикожных тестов: с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) в Москве в 2021 г. // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т.100 – №11. – С. 29-38. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-29-38>
2. Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция //М: Изд. Медицина. – 1984. – 222 с.
3. Каграманов А.И. Скрытая туберкулезная инфекция и ее значение в патогенезе и иммунитете //Дисс. ... д-ра мед. наук. – М. – 1952.
4. Киселев В.И., Барановский П.М., Пупышев С.А. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – с. 4–6.
5. Литвинов В.И., Слогоцкая Л.В., Сельцовский П.П. и др. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции. // Российский медицинский журнал. – М. – 2009. – № 1. – С. 52–56.
6. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция: свойства возбудителя; реакция макроорганизма; эпидемиология и диагностика (IGRA-тесты, ДИАСКИНТЕСТ® и другие подходы) / В.И. Литвинов. – М.: МНПЦБТ. – 2016. – 196 с.
7. Митинская Л.А. Туберкулинодиагностика. Руководство по внутренним болезням. – М.: Медицина. – 1996. – С. 95-102.
8. Митинская Л.А. Туберкулез у детей. – М:ЗАО «Кудесники». – 2004. – 196 с.
9. Скворцов Т.А., Ажикина Т.Л. Адаптивные изменения экспрессии генов *Mycobacterium tuberculosis* в ходе инфекционного процесса // Биоорг. Химия. – 2012. – Т. 38. – С. 391-405.
10. Слогоцкая Л.В., Литвинов В.И., Филиппов А.В. и др. Чувствительность нового кожного теста «ДИАСКИНТЕСТ®» при туберкулезной инфекции у детей и подростков. // Пробл. туб. и болезней легких. – М. – 2010. – № 1. – С. 10–15.
11. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т. 99, № 1. – С. 15-25. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>.
12. Abel L, Fellay J, Haas DW, Schurr E, Srikrishna G, Urbanowski M, Chaturvedi N, Srinivasan S, Johnson DH, Bishai WR. Genetics of human susceptibility to active and latent tuberculosis: present knowledge and future perspectives. *Lancet Infect Dis.* 2018 Mar;18(3):e64–e75. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30623-0.
13. Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect.* 2016 Feb 3;5(2):e10. doi: 10.1038/emi.2016.10.
14. Anton C, Machado FD, Ramirez JMA, Bernardi RM, Palominos PE, Brenol CV, Mello FCQ, Silva DR. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J Bras Pneumol.* 2019 Apr 25;45(2):e20190023. doi: 10.1590/1806-3713/e20190023.
15. Baggaley RF, Vegvari C, Dimala CA, Lipman M, Miller RF, Brown J, Degtyareva S, White HA, Hollingsworth TD, Pareek M. Health economic analyses of latent tuberculosis infection screening and preventive treatment among people living with HIV in lower tuberculosis incidence settings: a systematic review. *Wellcome Open Res.* 2023 Jan 5;6:51. doi: 10.12688/wellcomeopenres.16604.2.
16. Bergstedt W, Tingskov PN, Thierry-Carstensen B, Hoff ST, Aggerbeck H, Thomsen VO, Andersen P, Andersen AB. First-in-man open clinical trial of a combined rESAT-6 and rCFP-10 tuberculosis specific skin test reagent. *PLoS One.* 2010 Jun 25;5(6):e11277. doi: 10.1371/journal.pone.0011277.
17. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Bauman L, Davidson KW, Epling JW Jr, García FA, Herzstein J, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Phillips WR, Phipps MG, Pignone MP. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016 Sep 6;316(9):962-9. doi: 10.1001/jama.2016.11046.
18. Boom WH, Schaible UE, Achkar JM. The knowns and unknowns of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Clin Invest.* 2021 Feb 1;131(3):e136222. doi: 10.1172/JCI136222.
19. Brites D, Gagneux S. Co-evolution of *Mycobacterium tuberculosis* and *Homo sapiens*. *Immunol Rev.* 2015 Mar;264(1):6-24. doi: 10.1111/imr.12264.
20. Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ravn P. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the *M. tuberculosis* specific interferon-gamma test. *Respir Res.* 2006 Apr 1;7(1):56. doi: 10.1186/1465-9921-7-56.
21. Carranza C, Pedraza-Sanchez S, de Oyarzabal-Mendez E, Torres M. Diagnosis for Latent Tuberculosis Infection: New Alternatives. *Front Immunol.* 2020 Sep 10;11:2006. doi: 10.3389/fimmu.2020.02006.
22. Comas I, Coscolla M, Luo T, Borrell S, Holt KE, Kato-Maeda M, Parkhill J, Malla B, Berg S, Thwaites G, Yeboah-Manu D, Bothamley G, Mei J, Wei L, Bentley S, Harris SR, Niemann S, Diel R, Aseffa A, Gao Q, Young D, Gagneux S. Out-of-Africa migration and Neolithic coexpansion of *Mycobacterium tuberculosis* with modern humans. *Nat Genet.* 2013 Oct;45(10):1176-82. doi: 10.1038/ng.2744.
23. Dale KD, Karmakar M, Snow KJ, Menzies D, Trauer JM, Denholm JT. Quantifying the rates of late reactivation tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2021 Oct;21(10):e303–e317. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30728-3.
24. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, Lange C, Losi M, Markova R, Migliori GB, Nienhaus A, Ruhwald M, Wagner D, Zellweger JP, Huitric E, Sandgren A, Manissero D. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011 Jan;37(1):88-99. doi: 10.1183/09031936.00115110.

25. Drain PK, Bajema KL, Dowdy D, Dheda K, Naidoo K, Schumacher SG, Ma S, Meermeier E, Lewinsohn DM, Sherman DR. Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2018 Jul 18;31(4):e00021-18. doi: 10.1128/CMR.00021-18.
26. Dutta NK, Karakousis PC. Latent tuberculosis infection: myths, models, and molecular mechanisms. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2014 Sep;78(3):343-71. doi: 10.1128/MMBR.00010-14
27. Esmail H, Barry CE 3rd, Young DB, et al.. The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014; 369: 20130437. doi: 10.1098/rstb.2013.0437.
28. Esmail H, Cobelens F, Goletti D. Transcriptional biomarkers for predicting development of tuberculosis: progress and clinical considerations. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901957. doi: 10.1183/13993003.01957-2019.
29. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med.* 2015 May 28;372(22):2127-35. doi: 10.1056/NEJMr1405427.
30. Gong W, Wu X. Differential Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection and Active Tuberculosis: A Key to a Successful Tuberculosis Control Strategy. *Front Microbiol.* 2021 Oct 22;12:745592. doi: 10.3389/fmicb.2021.745592.
31. Halliday A, Whitworth H, Kottoor SH, Niazi U, Menzies S, Kunst H, Bremang S, Badhan A, Beverley P, Kon OM, Lalvani A. Stratification of Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection by Cellular Immune Profiling. *J Infect Dis.* 2017 May 1;215(9):1480-1487. doi: 10.1093/infdis/jix107.
32. Hamidieh F, Farnia P, Nowroozi J, Farnia P, Velayati AA. An Overview of Genetic Information of Latent *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2021 Jan;84(1):1-12. doi: 10.4046/trd.2020.0116.
33. Harries AD, Kumar AMV, Satyanarayana S, Takarinda KC, Timire C, Dlodlo RA. Treatment for latent tuberculosis infection in low- and middle-income countries: progress and challenges with implementation and scale-up. *Expert Rev Respir Med.* 2020 Feb;14(2):195-208. doi: 10.1080/17476348.2020.1694907.
34. Joshi H, Kandari D, Bhatnagar R. Insights into the molecular determinants involved in *Mycobacterium tuberculosis* persistence and their therapeutic implications. *Virulence.* 2021 Dec;12(1):2721-2749. doi: 10.1080/21505594.2021.1990660.
35. Johnson PD, Stuart RL, Grayson ML, Olden D, Clancy A, Ravn P, Andersen P, Britton WJ, Rothe JS. Tuberculin-purified protein derivative-, MPT-64-, and ESAT-6-stimulated gamma interferon responses in medical students before and after *Mycobacterium bovis* BCG vaccination and in patients with tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999 Nov;6(6):934-7. doi: 10.1128/CDLI.6.6.934-937.1999.
36. Kanabalan RD, Lee LJ, Lee TY, Chong PP, Hassan L, Ismail R, Chin VK. Human tuberculosis and *Mycobacterium tuberculosis* complex: A review on genetic diversity, pathogenesis and omics approaches in host biomarkers discovery. *Microbiol Res.* 2021 May;246:126674. doi: 10.1016/j.micres.2020.126674.
37. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, Cho B, Han SK, Shim YS, Yim JJ. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA.* 2005 Jun 8;293(22):2756-61. doi: 10.1001/jama.293.22.2756.
38. Kendall EA, Shrestha S, Dowdy DW. Reply to: subclinical tuberculosis: some flies in the ointment. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 1328–1329. doi: 10.1164/rccm.202102-0367LE
39. Khabibullina NF, Kutuzova DM, Burmistrova IA, Lyadova IV. The Biological and Clinical Aspects of a Latent Tuberculosis Infection. *Trop Med Infect Dis.* 2022 Mar 8;7(3):48. doi: 10.3390/tropicalmed7030048.
40. Kik S., Schumacher S., Cirillo D., Churchyard G., Boehme C., Goletti D. et al. An evaluation framework for new tests that predict progression from tuberculosis infection to clinical disease. *Eur Respir J.* 2018 Oct 25;52(4):1800946. doi: 10.1183/13993003.00946-2018. PMID: 30139776.
41. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, Keane J, Lewinsohn DA, Loeffler AM, Mazurek GH, O'Brien RJ, Pai M, Richeldi L, Salfinger M, Shinnick TM, Sterling TR, Warshauer DM, Woods GL. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017 Jan 15;64(2):111-115. doi: 10.1093/cid/ciw778.
42. Lin PL, Flynn JL. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J Immunol.* 2010 Jul 1;185(1):15-22. doi: 10.4049/jimmunol.0903856.
43. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, Bossink A, Magdorf K, Hölscher C, Kampmann B, Arend SM, Detjen A, Bothamley G, Zellweger JP, Milburn H, Diel R, Ravn P, Cobelens F, Cardona PJ, Kan B, Solovic I, Duarte R, Cirillo DM; C. Lange; TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2009 May;33(5):956-73. doi: 10.1183/09031936.00120908.
44. 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 Jul;41(7):1039-1049. doi: 10.1007/s10096-022-04459-8.
45. Martinez L, Arman A, Haveman N, Lundgren A, Cabrera L, Evans C. et al. Changes in tuberculin skin test positivity over 20 years in periurban shantytowns in Lima, Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89(3):507–515. doi: 10.4269/ajtmh.13-0005.
46. Meier N., Jacobsen M., Ottenhoff T., Ritz N. A Systematic Review on Novel *Mycobacterium tuberculosis* Antigens and Their Discriminatory Potential for the Diagnosis of Latent and Active Tuberculosis. *Front Immunol.* 2018 Nov 9;9:2476. doi: 10.3389/fimmu.2018.02476.
47. Menardo F, Duchêne S, Brites D, Gagneux S. The molecular clock of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS Pathog.* 2019 Sep 12;15(9):e1008067. doi: 10.1371/journal.ppat.1008067.
48. Mendelsohn SC, 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: e841–e853. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00045-0.
49. Migliori GB, Nardell E, Yedilbayev A, et al.. Reducing tuberculosis transmission: a consensus document from the World Health Organization Regional Office for Europe. *Eur Respir J* 2019; 53: 1900391. doi: 10.1183/13993003.00391-2019.
50. Migliori GB, Ong CWM, Petrone L, D'Ambrosio L, Centis R, Goletti D. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease. *Breathe (Sheff).* 2021 Sep;17(3):210079. doi: 10.1183/20734735.0079-2021.

51. Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2008 Jun;8(6):359-68. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70071-9.
52. Nasreen S, Shokoohi M, Malvankar-Mehta MS. Prevalence of Latent Tuberculosis among Health Care Workers in High Burden Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Oct 6;11(10):e0164034. doi: 10.1371/journal.pone.0164034.
53. Orgeur M, Brosch R. Evolution of virulence in the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Curr Opin Microbiol*. 2018 Feb;41:68-75. doi: 10.1016/j.mib.2017.11.021.
54. Pai M, Gokhale K, Joshi R, Dogra S, Kalantri S, Mendiratta DK, Narang P, Daley CL, Granich RM, Mazurek GH, Reingold AL, Riley LW, Colford JM Jr. *Mycobacterium tuberculosis* infection in health care workers in rural India: comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing. *JAMA*. 2005 Jun 8;293(22):2746-55. doi: 10.1001/jama.293.22.2746.
55. Park HD, Guinn KM, Harrell MI, Liao R, Voskuil MI, Tompa M, Schoolnik GK, Sherman DR. *Rv3133c/dosR* is a transcription factor that mediates the hypoxic response of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol*. 2003 May;48(3):833-43. doi: 10.1046/j.1365-2958.2003.03474.x.
56. Peters C, Kozak A, Nienhaus A, Schablon A. Risk of Occupational Latent Tuberculosis Infection among Health Personnel Measured by Interferon-Gamma Release Assays in Low Incidence Countries-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 16;17(2):581. doi: 10.3390/ijerph17020581.
57. Reves R, Daley CL. Screening for Latent Tuberculosis Infection: A Key Step Toward Achieving Tuberculosis Elimination in the United States. *JAMA Intern Med*. 2016 Oct 1;176(10):1439-1440. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5464.
58. Rosales-Klintz S, Bruchfeld J, Haas W, Haldal E, Houben RMGJ, van Kessel F, et al. Guidance for programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union/European Economic Area. *Eur Respir J*. 2019 Jan 17;53(1):1802077. doi: 10.1183/13993003.02077-2018.
59. Rustad TR, Harrell MI, Liao R, Sherman DR. The enduring hypoxic response of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLoS One*. 2008 Jan 30;3(1):e1502. doi: 10.1371/journal.pone.0001502.
60. Saelens JW, Viswanathan G, Tobin DM. Mycobacterial Evolution Intersects With Host Tolerance. *Front Immunol*. 2019 Mar 22;10:528. doi: 10.3389/fimmu.2019.00528.
61. Salina EG, Makarov V. Mycobacterium tuberculosis Dormancy: How to Fight a Hidden Danger. *Microorganisms*. 2022 Nov 25;10(12):2334. doi: 10.3390/microorganisms 10122334.
62. Scriba TJ, Fiore-Gartland A, Penn-Nicholson A, et al. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 354–365. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30914-2.
63. Seedat F, Hargreaves S, Nellums LB, Ouyang J, Brown M, Friedland JS. How effective are approaches to migrant screening for infectious diseases in Europe? A systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2018 Sep;18(9):e259-e271. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30117-8.
64. Vekemans J, Lienhardt C, Sillah JS, Wheeler JG, Lahai GP, Doherty MT, Corrah T, Andersen P, McAdam KP, Marchant A. Tuberculosis contacts but not patients have higher gamma interferon responses to ESAT-6 than do community controls in The Gambia. *Infect Immun*. 2001 Oct;69(10):6554-7. doi: 10.1128/IAI.69.10.6554-6557.2001.
65. WHO. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva: 2015. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Accessed 23 September 2016)
66. WHO. Latent TB infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018a.
67. WHO. Global Tuberculosis Report 2018b. www.who.int/tb/publications/global_report/en/ Date last accessed: February 28, 2019. Date last updated: February 28, 2019.
68. Xu M, Lu W, Li T, Li J, Du W, Wu Q, Liu Q, Yuan B, Lu J, Ding X, et al. Sensitivity, Specificity, and Safety of a Novel ESAT6-CFP10 Skin Test for Tuberculosis Infection in China: 2 Randomized, Self-Controlled, Parallel-Group Phase 2b Trials. *Clin Infect Dis*. 2022 Mar 1;74(4):668-677. doi: 10.1093/cid/ciab472.
69. Zellweger JP, Sotgiu G, Corradi M, Durando P. The diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI): currently available tests, future developments, and perspectives to eliminate tuberculosis (TB). *Med Lav*. 2020 Jun 26;111(3):170-183. doi: 10.23749/mdl.v111i3.9983.

Об авторах

Богородская Елена Михайловна – директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», главный внештатный специалист фтизиатр Департамента здравоохранения города Москвы, заведующая кафедрой фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 107076, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10.

Тел. +7(499) 268-00-05;

e-mail: BogorodskayaEM@zdrav.mos.ru

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

Адрес: 107076, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10.

Тел. +7(499) 268-04-15;

e-mail: mnpbctlv@yandex.ru