



Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции

Д. А. КУДЛАЙ^{1,2}

¹ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, РФ

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

В обзоре использовано 94 источника литературы. Описаны эксперименты, проведенные на макаках *Cynomolgus*, по латентной туберкулезной инфекции. Отмечено, что в последние годы для идентификации грудных лимфатических узлов (ЛУ), инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ), стали применять ПЭТ-КТ. Показано, что с помощью ФДГ-ПЭТ-КТ можно судить о наличии жизнеспособных МБТ в торакальных ЛУ при латентной туберкулезной инфекции, что подтверждается культуральным определением живых МБТ в гранулемах этих ЛУ. Использование превентивной терапии способствует существенному сокращению видимой патологии при ПЭТ-КТ. В обзоре анализируются публикации, где в эксперименте показан спектр иммунного ответа на специфичные для МБТ белки ESAT-6 и CFP10 при туберкулезной инфекции, в частности связь между цитокиновым ответом и бактериальной нагрузкой.

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, иммунологические тесты, биомаркеры

Для цитирования: Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 63-74. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>

Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection

D. A. KUDLAY^{1,2}

¹Immunology Research Institute by the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents the review of 94 publications. It describes experiments on latent tuberculosis infection on *Cynomolgus* macaques. It has been noted that in recent years, PET-CT has been used to identify thoracic lymph nodes (LN) infected with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). It has been demonstrated that FDG-PET-CT allows concluding about the presence of viable MTB in thoracic LNs in case of latent tuberculosis infection which is confirmed by detection of live MTB in granulomas of these LNs by culture. The preventive therapy contributes to a significant reduction of pathology visible on PET-CT. The review analyzes publications that experimentally show the spectrum of the immune response to MTB-specific proteins ESAT-6 and CFP10 in case of tuberculosis infection, in particular, the relationship between the cytokine response and bacterial load.

Key words: latent tuberculosis infection, immunological tests, biomarkers

For citations: Kuday D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 8, P. 63-74. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>

Для корреспонденции:

Кудлай Дмитрий Анатольевич
E-mail: D624254@gmail.com

Correspondence:

Dmitry A. Kudlay
Email: D624254@gmail.com

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. в мире было зарегистрировано 10,4 млн новых случаев туберкулеза и 1,6 млн смертей от него [89]. В 1999 г. латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) была установлена у одной трети населения мира, эти данные недавно были обновлены до одной четверти. Но это все еще базируется на противоречивых оценках, основанных на результатах новой туберкулиновой кожной пробы (ТКП). В последние годы стали широко применяться лабораторные тесты, основанные на анализе продукции интерферона-гамма (Interferon-gamma release assays-IGRA) с более высокой специфичностью, чем ТКП, но они никогда не использовались для оценки глобальной распространенности ЛТИ. Согласно опубликованному Cohen A. et al. (2019) систематическому обзору и метаанализу оценок распро-

странения ЛТИ, основанных на результатах IGRA и ТКП (с размером папулы ≥ 10 мм), глобальная распространенность ЛТИ составила 24,8% (95%-ный ДИ 19,7-30,0%) и 21,2% (95%-ный ДИ 17,9-24,4%) соответственно [27].

Хотя наиболее распространенной локализацией туберкулеза являются легкие, лимфатические узлы (ЛУ) часто поражаются микобактериями туберкулеза (МБТ) [20, 63, 66, 68], это встречается при активном туберкулезе и ЛТИ [30, 36, 40]. При этом частота поражения ЛУ, бактериальная нагрузка в ЛУ и взаимосвязь между инфекцией в ЛУ и исходом заболевания остаются неопределенными [18, 65].

В качестве моделей туберкулеза человека используются макаки Rhesus и макаки *Cynomolgus* – они представляют спектр патологии и исхода заболевания, наблюдаемого при туберкулезной инфек-

ции человека [21, 22, 53, 77]. У макак *Synomolgus* развивается полный спектр исходов инфекции, наблюдаемых у людей, от ЛТИ до тяжелого активного туберкулеза [56].

У макак часто инфицируются внутригрудные ЛУ [22, 51-53]. В исследованиях, где иммуносупрессия у макак индуцировалась антителами против CD4, реактивация туберкулезной инфекции была связана с большим истощением CD4 Т-клеток в этих ЛУ [51, 54]. Это позволяет предположить, что иммунные ответы в данных органах важны для общей иммунной защиты.

У вакцинированных VCG макак *Synomolgus* защита от реактивации была связана с ограниченным вовлечением ЛУ [50].

Мало известно о том, как МБТ-инфекция влияет на структуру и функцию ЛУ. ЛУ – это высокоструктурированные органы, где Т-клетки и В-клетки взаимодействуют с дендритными клетками (ДК) в разных анатомических областях и эта деликатно сбалансированная организация способствует развитию адаптивного иммунитета [17, 26, 43, 45]. Другие элементы в ЛУ, которые необходимы для правильного функционирования и уничтожения туберкулезной инфекции – это субкапсулярные макрофаги и фибробластические ретикулярные клетки [16, 41], системы каналов, которые обеспечивают поток жидкости и проникновение антигена в ЛУ, капилляры и лимфатические сосуды [42, 71, 78]. Также установлено, что лимфатические эндотелиальные клетки ограничивают репликацию МБТ в зависимости от их статуса активации, эти клетки могут представлять собой недооцененную нишу для МБТ [19, 46]. Исследования ЛУ при туберкулезе часто фокусируются на формировании адаптивного иммунитета [17, 62, 70, 72, 92]. В последние годы стали применять позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ-КТ) для идентификации внутригрудных ЛУ, инфицированных МБТ. ПЭТ-зонд представляет собой 18F-фтордезоксиглюкозу (ФДГ) – радиоактивно меченный аналог глюкозы, который поглощается метаболически активными клетками [28, 29, 47, 50, 56, 58]. В исследовании Ganchua S. et al. [39] ЛУ, которые были ФДГ-активными и обнаруживались с помощью ПЭТ-КТ, следовали одному из трех курсов поглощения ФДГ в течение инфекции: увеличения, поддержания на одном уровне или уменьшения. У многих макак один или несколько внутригрудных ЛУ имели измеримое поглощение ФДГ через 2 нед. после заражения. Чтобы изучить взаимосвязь между ФДГ-положительными ЛУ и наличием в них жизнеспособных МБТ, провели ПЭТ-КТ-сканирование животных за 1-2 дня до некропии, а после этого – изучение культивированных гомогенатов ЛУ для измерения микобактериальной нагрузки в них. Обнаружили, что 90,65% (194 из 214) ЛУ, видимых при ПЭТ-КТ-сканировании, содержали пригодные для культивирования МБТ, тогда как 83,33%

(200 из 240) невидимых ЛУ были стерильными [39]. По сравнению с гранулемами в легких [49], гранулемы в ЛУ обладали меньшей бактерицидной способностью в отношении МБТ. Гранулемы в МБТ-инфицированных ЛУ разрушают структуру ЛУ, и большее разрушение связано с более высокой нагрузкой МБТ. Эти данные подтверждают, что ЛУ являются нишей для персистирующей инфекции и, вероятно, играют более важную роль в патогенезе туберкулеза, чем предполагалось ранее. Эти данные свидетельствуют о том, что наличие МБТ во внутригрудных ЛУ является динамичным процессом и ПЭТ-КТ-детектированное поглощение ФДГ связано с бактериальной инфекцией в ЛУ [39].

Описано, что у макак *Synomolgus* число колониеобразующих единиц (КОЕ) при посеве материала достигает пика через 4-6 нед. (медиана = 72 001) после заражения, которое затем значительно уменьшается: на 11-14-й нед. медиана равна 1 226, а на 16-29-й нед. – 1 021. У макак *Synomolgus* с хорошо контролируемой латентной инфекцией [53] при вскрытии через 34-54 нед. после заражения установлен самый низкий средний уровень КОЕ (1 КОЕ на ЛУ) [39].

Чтобы определить, были ли различия в общей бактериальной нагрузке (живые и мертвые МБТ) в этих ЛУ, использован метод амплификации sigF на основе qPCR, микобактериального гена с одной копией, для оценки микобактериальных хромосом в ЛУ (выражается в хромосомных эквивалентах [SEQ]) [49]. Впервые было показано, что хромосомная ДНК (SEQ) сохраняется в легких мышей после уничтожения МБТ при лечении изониазидом [61]. Чтобы оценить способность ЛУ убивать МБТ, авторы сравнили соотношение живых МБТ (КОЕ+) и общих (живые + мертвые) МБТ (SEQ) на один ЛУ, как описано при изучении гранул легкого макак [49]. Так, лечение изониазидом уменьшило соотношение КОЕ+/SEQ (т. е. увеличило уничтожение МБТ) в ЛУ. Таким образом, эта техника может оценить уничтожение МБТ в ЛУ в условиях различного медикаментозного лечения.

В ЛУ макак *Synomolgus* с хорошо контролируемой инфекцией через 34-54 нед. после заражения отмечен самый высокий уровень гибели бактерий (увеличение в 277 раз по сравнению со сроком 4-6 нед. после заражения). В целом эти данные указывают на то, что, хотя иммунные ответы в ЛУ могут уничтожать МБТ, жизнеспособные особи могут оставаться в ЛУ в течение длительных периодов времени; это позволяет предположить, что ЛУ представляют собой места длительной бактериальной персистенции [39].

Поражение периферических ЛУ, таких как подмышечные и паховые, может дать представление о внелегочной диссеминации и иммунитете. Для количественной оценки динамики МБТ в этих органах исследовали периферические ЛУ на наличие живых МБТ и хромосомных ДНК МБТ ото всех

макак и сравнили результаты с внутригрудными ЛУ. Обнаружено, что только в 8,2% (14 из 171) исследованных периферических ЛУ обнаружили ДНК МБТ и только в 3,5% (6 из 171) – жизнеспособные МБТ, и они были на довольно низких уровнях; это неудивительно, поскольку МБТ-инфекция обычно ограничивается грудной клеткой [39].

Эти результаты предполагают, что МБТ-инфекция периферических ЛУ может иметь место, но нечасто, и когда это происходит, рост МБТ снижается и в этих ЛУ с большей вероятностью наблюдается уничтожение МБТ, чем в торакальных ЛУ. Однако перенос ДНК неживых МБТ в периферические ЛУ также может иметь место, и этот вариант должен учитываться [39].

В одном ЛУ может наблюдаться множество независимых гранул. Функция ЛУ тесно связана с его анатомической структурой и организацией, и гранулемы, нарушая архитектуру ЛУ, ухудшают функцию ЛУ (то есть лимфатическую фильтрацию и транспортировку иммунных клеток наружу и внутрь). Ряд исследователей выполняли иммуногистохимическое исследование торакальных ЛУ макак *Suonomoligus* с наличием или отсутствием гранул. Выбраны лимфоцитарные маркеры CD3 (Т-клетки) и CD20 (В-клетки). Маркеры миелоидных клеток в ЛУ являются сложными, потому что ДК и эпителиоидные макрофаги экспрессируют как CD11c, так и DC-SIGN, но могут различаться по размерам и морфологии, в то время как макрофаги также экспрессируют CD68 и могут экспрессировать CD163. Неинфицированные МБТ торакальные ЛУ имеют типичную архитектуру, где CD3⁺ Т-клетки и CD11c⁺ ДК широко распространены в паракортикальных областях, зародышевые центры, богатые CD20⁺ В-клетками, – на периферии, а макрофаги CD68⁺ и CD163⁺ присутствуют в подкапсулярном пространстве и медуллярной области [39]. В пораженных ЛУ обнаружены некротические гранулемы с плохо очерченными краями и большим количеством макрофагов CD11c⁺ CD68⁺, и эти гранулемы сместили зоны, богатые Т-клетками и ДК, в паракортикальную зону ЛУ, разрушили зародышевые центры, богатые В-клетками, были уничтожены нормальные сосудистые элементы в их окрестностях. Интересно, что гранулемы ЛУ лишены некоторых особенностей, которые присутствуют в гранулемах легких. Хотя эти гранулемы присутствуют в органах, богатых В- и Т-клетками, у них, по-видимому, отсутствуют прилегающие к гранулемам третичные лимфоидные структуры, богатые В-клетками [67, 79].

Предположили, что ЛУ с обширным некрозом были бы отличным местом для роста МБТ, поэтому использовали окрашивание аурамин-родамином, чтобы определить локализацию МБТ. Обнаружено, что МБТ были в большом количестве в гранулематозных областях, но отсутствовали в областях, свободных от гранул, то есть именно гранулемы

в ЛУ являются очагами бактериальной персистенции и репликации. Популяции макрофагов и некротические области способствуют сохранению и репликации МБТ. Бактериальная нагрузка связана со сниженной способностью индуцировать выработку цитокинов в ЛУ, содержащих гранулемы [39].

Цитокин-продуцирующие клетки играют важную роль в борьбе с МБТ-инфекцией [64]. Исследования экспрессии Т-клетками, В-клетками и макрофагами провоспалительных цитокинов Th1 (IFN- γ , IL-2, TNF), Th17 (IL-17) и противовоспалительных цитокинов IL-10 после стимуляции антигенами МБТ ESAT-6 и CFP-10 показало, что неинфицированные ЛУ (гранулема и МБТ не установлены) не имели профиль цитокинов, аналогичный ЛУ с гранулемой, которая элиминировала МБТ. Однако неинфицированные ЛУ имели значительно более высокую долю CD3 Т-клеток ($p = 0,0009$), чем ЛУ с гранулемами. Сравнение цитокиновых ответов между торакальными ЛУ с гранулемой, в которой были живые МБТ (КОЕ+) и неживые МБТ (КОЕ-), не выявило различий. Тем не менее в ЛУ с гранулемами при КОЕ- по сравнению с КОЕ+ было более высокое содержание клеток CD11b⁺, продуцирующих IL-10, тогда как CD4⁺ Т-клеток, продуцирующих ФНО, было значительно меньше. За исключением ответа ФНО, не было значительных различий в цитокин-продуцирующих Т-, В- и CD11b⁺-клетках в ответ на антигены МБТ ESAT-6 и CFP-10 в ЛУ (КОЕ+ и КОЕ-) [39].

Существует ли связь между цитокиновым ответом и бактериальной нагрузкой? Исследователями обнаружены значительная отрицательная корреляция между бактериальной нагрузкой и клетками CD11b⁺, продуцирующими IL-10, и положительная корреляция с бактериальной нагрузкой и CD4 Т-клетками, продуцирующими ФНО. Эти данные предполагают, что ответ IL-10 от макрофагов связан с бактериальным клиренсом, в то время как ответ ФНО CD4⁺-клеток может быть связан с активацией репликации МБТ [39].

Ganchua S. et al. (2018) установили, что краткосрочное медикаментозное лечение более эффективно при гранулемах в легких, чем в грудных ЛУ [39]. Это согласуется с другими опубликованными результатами наблюдений, в которых краткий курс лечения изониазидом и рифампицином в течение 2 мес. был более эффективным по снижению бактериальной нагрузки в гранулемах легких, чем в гранулемах торакальных ЛУ [48].

Исследование материала аутопсии умерших людей подтверждает идею о том, что ЛУ служат долгосрочным резервуаром МБТ, которые обнаружены в 9,4-27,0% в ЛУ лиц, не имевших при жизни признаков туберкулезного заболевания легких или иной локализации [34, 55, 86].

В исследовании 113 пациентов с рецидивом туберкулеза в течение 30 мес. после завершения лечения туберкулезный лимфаденит фигурировал как

фактор риска рецидива. Из 12 пациентов с туберкулезом легких и ЛУ у 9 (75%) рецидив был только в ЛУ, в то время как у остальных 3 пациентов рецидив был как в легких, так и в ЛУ, но только у 1 пациента была определена бактериальная культура, поэтому лимфаденопатия могла быть и следствием нарушения регуляции иммунной системы [24].

Результаты экспериментальных исследований на макаках *Su-pomoligus* приблизили ученых к пониманию развития туберкулезной инфекции и, главное, что практически невозможно сделать у людей, ЛТИ, оценить иммунный ответ на специфичные антигены МБТ и эффективность превентивной химиотерапии у лиц с ЛТИ, механизмы, обуславливающие ее неэффективность, в частности, при распространенных гранулемах в торакальных ЛУ. Это позволит найти пути для лечения доклинической формы туберкулезной инфекции.

Большое значение эти экспериментальные исследования имеют для оценки риска реактивации ЛТИ у больных ВИЧ-инфекцией. У них аномальное поглощение фтордезоксиглюкозы (ФДГ), видимое на ПЭТ-КТ в ЛУ средостения, ассоциировалось с наличием субклинического туберкулеза и высокой вероятностью развития клинической формы заболевания в течение ближайших 6 мес. [36]. Показано, что лица с доклинической патологией значительно чаще имели аномальное поглощение ФДГ в ЛУ средостения (80% против 32%, $p = 0,022$), а не в шейных или подмышечных ($p = 0,68$ и $p = 1,0$ соответственно). Кроме того, у 27 лиц при повторной ФДГ-ПЭТ-КТ через 6 мес. после превентивной терапии (ПТ) изониазидом или стандартного лечения туберкулеза отмечалось уменьшение исходных изменений в паренхиме легких или ЛУ средостения [94].

Esmail H. et al. [36] предоставили доказательства биологической гетерогенности состояния, которое в настоящее время диагностируется и лечится как ЛТИ. Используя ФДГ-ПЭТ-КТ в качестве инструмента исследования, авторы определили подгруппу ВИЧ-позитивных лиц, имевших признаки субклинического туберкулеза и высокий риск прогрессирования заболевания. Они не смогли полностью выяснить естественную историю субклинического туберкулеза, поскольку все участники получали превентивную или полноценную противотуберкулезную терапию в течение 6 мес. Это исследование имеет значение для оптимального ведения ВИЧ-позитивных лиц с признаками иммунной сенсibilизации МБТ, а также может способствовать разработке практичных биомаркеров, прогнозирующих прогрессирование заболевания [36].

Хотя ФДГ-ПЭТ-КТ является неспецифическим инструментом визуализации, весьма вероятно, что обнаруженные нарушения связаны с субклиническим туберкулезом, а не с иной патологией. Все участники, классифицированные как имеющие субклинический туберкулез, при повторном исследовании

после специфической терапии показали положительную динамику исходных отклонений. Пациенты с ВИЧ-инфекцией и субклиническим туберкулезом значительно лучше накапливали ФДГ в ЛУ средостения, чем пациенты с ВИЧ-инфекцией из контакта с больным туберкулезом [40]. Эти результаты и патоморфологические данные подтверждают, что туберкулезная инфильтрация с бронхогенным распространением является одним из самых ранних проявлений туберкулеза легких [44]. При прогрессировании заболевания может возникнуть периодическое выделение МБТ с мокротой, и увеличение размера поражения может сделать ее видимой при рентгенологическом исследовании. Данная модель Dowdy D. et al., полученная в ходе исследований распространенности в популяции недиагностированного культурально-положительно-го туберкулеза, позволяет предположить, что МБТ могут появиться в мокроте в срок до 13,5 мес. до появления клинической картины [33]. По мере развития патологии высвобождение провоспалительных цитокинов, вероятно, соответствует развитию симптомов [84].

Активные очаги туберкулеза содержат активированные макрофаги и лимфоциты, которые имеют высокий уровень утилизации глюкозы. Поглощение ФДГ обнаружено в активированных макрофагах и лимфоцитах, которые имеются при туберкулезе и других гранулематозных воспалительных процессах, а также в опухолевых клетках. Отсутствие специфичности является ограничением для ФДГ-ПЭТ-КТ, поэтому при интерпретации необходимо принимать во внимание клиническую информацию о пациенте, стране и регионе. Если туберкулез не является эндемичным, то вероятность злокачественной опухоли при положительных показателях ФДГ-ПЭТ-КТ высока (90%, если пациент старше 60 лет); аналогичным образом вероятность ассоциации злокачественных новообразований с отрицательными результатами является низкой (< 5%) [91]. Ghesani N. et al. [40] сообщили о 5 случаях (все без клинических симптомов при нормальной рентгенограмме грудной клетки и положительном результате пробы с QuantiFERON), из которых 4 имели положительные результаты ФДГ-ПЭТ-КТ по ЛУ средостения. Ни у одного из них не было поглощения ФДГ в легких, ни один не имел рентгенологического увеличения ЛУ. У пациента, у которого не было поглощения ФДГ, выявили кальцифицированную легочную гранулему и кальцифицированные ЛУ голени при компьютерной томографии. Отмечено поглощение ФДГ в ЛУ средостения и подвздошной области, которые регрессировали во время профилактической терапии изониазидом [40].

Кроме использования ФДГ-ПЭТ-КТ для оценки прогноза реактивации туберкулеза или перехода доклинической стадии в клинически манифестную, этот метод может быть крайне важным

для идентификации пациентов, которые плохо отвечают на лечение туберкулеза [85, 87]. ФДГ-ПЭТ-КТ может оценить раннюю реакцию на лечение туберкулеза, когда рентгенологическая картина еще остается неизменной, а позже будет зафиксирован значительный эффект [28, 73, 93]. Chen R.Y. et al. [25] сообщили, что выбранные маркеры визуализации могут быть более чувствительными, чем обычная микробиология мокроты при оценке успешности терапии. ФДГ-ПЭТ-КТ оказалась лучшим методом раннего прогнозирования результатов лечения. Через 2 мес. химиотерапии продемонстрирована 96%-ная чувствительность прогнозирования успеха лечения и 79%-ная специфичность для прогнозирования неудачи. Подобные результаты достигнуты и при КТ, но не ранее чем через 6 мес. лечения [25]. Martinez V. et al. [57] сообщили, что ФДГ-ПЭТ-КТ была использована для терапевтического мониторинга у 21 ВИЧ-негативного больного туберкулезом.

При туберкулезном поражении ЛУ Satheke M. et al. сообщили о двух исследованиях, где ФДГ-ПЭТ-КТ позволила разделить пациентов на отвечающих и не отвечающих на лечение туберкулеза [74, 76]. В первом исследовании [76] было 24 ВИЧ-позитивных пациента с недавно диагностированным туберкулезом, которые строго придерживались режима лечения. Установлено, что количество пораженных ЛУ было значительно больше у лиц, не отвечающих на лечение. Неудача лечения может считаться суррогатным маркером для туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Во втором [74] – описаны 20 ВИЧ-позитивных пациентов, у которых ФДГ-ПЭТ-КТ, выполненная через 4 мес. после начала лечения туберкулеза, показала, что поглощение ФДГ было значительно выше у лиц, не отвечающих на лечение [13]. Обнаружено, что ФДГ-поглощение пораженными туберкулезом ЛУ у ВИЧ-позитивных пациентов может быть значительно выше, чем у ВИЧ-негативных [75]. Таким образом, при туберкулезе может быть применено другое пороговое значение для ВИЧ-негативных пациентов, чтобы выявить не отвечающих на лечение.

Отмечено, что пациенты с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции могут начать прием противотуберкулезной терапии, а затем антиретровирусной. Это может при визуализации привести к увеличению воспаления в существующих очагах туберкулеза из-за восстановления иммунитета и быть неправильно истолковано – как плохая реакция на лечение туберкулеза [14, 38].

Таким образом, ФДГ-ПЭТ-КТ не только является полезным клиническим инструментом, она также способствует пониманию патофизиологии и естественного течения инфекции МБТ. Она имеет ценность в постановке диагноза туберкулеза и его локализации, выявления пациентов с реактивацией туберкулеза и субклиническим процессом, а

также в оценке раннего ответа на лечение. Однако ФДГ-ПЭТ-КТ является дорогостоящим инструментом и предполагает облучение, поэтому не должна быть рекомендована всем больным туберкулезом. Требуются более дешевые, безопасные и простые в использовании маркеры.

Результаты приведенных экспериментальных исследований в плане разработки новых биомаркеров туберкулезной инфекции

Большую роль сыграли исследования иммунологических тестов со специфичными для МБТ белками ESAT6-CFP10, в частности кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в виде препарата диаскин-тест.

Проводя параллели с вышеприведенными экспериментальными исследованиями, стала понятна реакция на эту пробу в ряде случаев. Так, учеными отмечены длительно существующие положительные реакции на кожные пробы с АТР у детей после длительной химиотерапии туберкулеза внутригрудных ЛУ. Эти реакции порой не уменьшаются, а увеличиваются [7, 10, 82], что можно объяснить наличием в этих ЛУ живых МБТ, доступность противотуберкулезных препаратов к которым затруднена из-за нарушения сосудистой сети и разрушения гранулемами структуры ЛУ, что препятствует включению полноценного иммунного ответа на существующую туберкулезную инфекцию. Возможно, это объясняется тем, что торакальные ЛУ с более высокой бактериальной нагрузкой обладают более низкой способностью продуцировать определенные цитокины по сравнению с теми ЛУ, которые элиминировали микобактерии, поэтому по мере снижения бактериальной нагрузки увеличивается иммунный ответ на кожные пробы. Предполагается, что кожные пробы с АТР обладают лучшей способностью оценивать иммунный ответ на эти антигены, поскольку в формировании реакции гиперчувствительности замедленного типа участвует каскад цитокиновых реакций, в отличие от тестов IGRA, которые оценивают только ответ в виде продукции интерферона-гамма (IF- γ).

Еще одним подтверждением данной гипотезы является то, что дети с посттуберкулезными изменениями в виде кальцинатов внутригрудных ЛУ, которые были выявлены при ежегодном массовом обследовании с помощью кожного теста с АТР, в 98% случаев имели положительные реакции на этот тест [11, 83]. Эти дети с хорошим иммунным ответом, вакцинированные ВСГ, и у них произошло самоизлечение туберкулеза внутригрудных ЛУ, который не проявлялся клинически и был выявлен только благодаря положительной реакции на пробу с АТР, после которой им проведена КТ. Это пример доклинического туберкулеза, который претерпел обратное развитие самостоятельно, без химиотерапии.

Исследователями обнаружены изолированные изменения периферических ЛУ у детей, под-

твержденные наличием гранулем и ДНК МБТ, но с отрицательными результатами культурального исследования биологических материалов и отрицательными реакциями на АТР [11, 80, 81], что описано выше в эксперименте на животных как способность периферических ЛУ элиминировать МБТ в кратчайшие сроки.

Описано снижение заболеваемости туберкулезом в группах риска у детей, после того как было принято решение проводить превентивную химиотерапию не всем лицам с положительной реакцией на пробу Манту, а только тем из них, кто имел еще и положительную реакцию на АТР [8, 9]. Это объясняется тем, что противотуберкулезные препараты действуют только на размножающиеся МБТ [23, 60, 90], а положительный тест с АТР указывает именно на такое состояние МБТ. Отличие пробы Манту от теста с АТР в том, что первая дает положительные реакции преимущественно за счет поствакцинальной аллергии при массовых обследованиях детей в условиях обязательной вакцинации ВСГ всех новорожденных и лиц в возрасте 7 лет (при отрицательной реакции на пробу Манту) [8, 11].

Отмечено, что у пациентов, принимающих препараты, блокирующие ФНО- α , развивается чаще туберкулез внутригрудных ЛУ и генерализованный туберкулез, а появлению клинических признаков туберкулеза предшествует появление положительных реакций на кожную пробу с АТР [12]. Реактивация туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией также происходит часто во внутригрудных ЛУ [4-6].

Доказана высокая эффективность скринингового обследования с помощью пробы с АТР при выявлении туберкулеза и ЛТИ у лиц, принимающих блокаторы ФНО- α , при следующих заболеваниях: а) ревматоидных [2]; б) воспалительных заболеваниях кишечника [12]. Проведение проб с АТР позволяет сократить показания к превентивной противотуберкулезной терапии с 86 до 30-25% на этапе скрининга и с 80 до 21% на этапе мониторинга за счет исключения наличия в организме человека активно метаболизирующей микобактериальной популяции. Случаи заболевания отмечены только у пациентов, не принимавших превентивную химиотерапию [2]. У больных с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне лечения ингибиторами ФНО- α положительные реакции на АТР наблюдались в 4% случаев. Назначение им превентивной химиотерапии позволило предотвратить развитие туберкулеза у всех, в то время как у лиц, не принимавших ПТ, заболеваемость оказалась в десятки раз чаще, чем у населения, – туберкулез развился у 5% из них. При этом при развитии туберкулеза у всех отмечался положительный тест с АТР. Появление у этих пациентов положительного теста с АТР повышает риск развития туберкулеза в 175 раз [12].

О высоком прогностическом значении кожных тестов с АТР свидетельствует высокая эффективность превентивной химиотерапии у лиц с положительным значением тестов. Известно, что противотуберкулезные препараты, используемые для этой цели, в частности изониазид, действуют только на активно делящиеся микобактерии и не действуют на них в дормантном («спящем») состоянии [23, 37, 60]. Таким образом, лица с положительной реакцией имеют высокий риск развития заболевания. Назначение им противотуберкулезной терапии значительно снизило заболеваемость как у детей [11], так и взрослых: лиц, принимающих блокаторы ФНО- α [2, 12], больных ВИЧ-инфекцией [4]. По данным специалистов, профилактическое назначение противотуберкулезных препаратов взрослым жителям Москвы, больным ВИЧ-инфекцией, привело к снижению заболеваемости туберкулезом среди них в 6,5 раза по сравнению с не прошедшими профилактический курс [4].

У лиц с отрицательным результатом тестов отмечена высокая прогностическая значимость по отсутствию заболевания туберкулезом без химио-профилактики. Важно зафиксировать появление положительной реакции, т. е. факт конверсии, который делает высоким риск развития заболевания как у детей, так и у взрослых.

Тест показал высокую эффективность проведенных скрининговых исследований у детей. Выявляемость туберкулеза среди лиц с положительными реакциями на АТР в 2013 г. в Москве составила 5%, столько же лиц (5%) выявлено с процессами в фазе кальцинации. В то же время выявляемость туберкулеза и посттуберкулезных изменений среди туберкулин-положительных детей была в 40 раз меньше – 0,13% [11].

Проба с препаратом АТР является критерием отбора на КТ, в результате которой стали выявляться столь малые формы туберкулеза внутригрудных ЛУ, которые на обзорных рентгенограммах не визуализировались [1, 3, 11].

В ряде обзоров [15, 31, 59] сравнивались чувствительность, специфичность и воспроизводимость тестов IGRA и ТКП при диагностике ЛТИ у лиц, считавшихся здоровыми, и у пациентов с иммуносупрессией, взрослых и детей. Эти тесты показали высокую специфичность (свыше 90%), но сложилось мнение, что ни один тест IGRA не способен различить активный туберкулез и ЛТИ [3, 32, 35, 69, 85, 88, 92].

Главным ограничением для оценки чувствительности или специфичности для выявления ЛТИ является отсутствие золотого стандарта определения ЛТИ. Определенно сказать о наличии ЛТИ можно, если риск развития активного туберкулеза сопоставлен с результатами конкретного теста. Это требует масштабных когортных исследований с длительным наблюдением за группами с исходными положительными результатами теста, не получившими

превентивного лечения. Такие исследования этически невозможны в большинстве стран с высоким

уровнем доходов, где стандарты здравоохранения предполагают в таких случаях проведение лечения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии у него конфликта интересов.

Conflict of Interests. The author state that he has no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Бармина Н. А., Барышникова Л. А., Шурыгин А. А., Рейхардт В. В. Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 5. - С. 40-41.
- Борисов С. Е., Лукина Г. В., Слогодская Л. В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // Туб. и болезни легких. - 2011. - № 6. - С. 42-50.
- Долженко Е. Н., Шейкис Е. Г., Серегина И. В. Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области // Туб. и болезни легких. - 2015. - № 6. - С. 56-57.
- Синицын М. В. Совершенствование противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в условиях мегаполиса: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2019. - 47 с.
- Синицын М. В., Решетников М. Н., Барский Б. Г., Абу Аркуб Т. И., Позднякова Е. И., Плоткин Д. В. Диагностические операции у больных с ВИЧ-инфекцией с поражением органов грудной клетки // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2018. - 10, № 2. - С. 96-102.
- Синицын М. В., Решетников М. Н., Соколова И. А., Плоткин Д. В., Вирский Н. Ю., Барский Б. Г. Диагностика заболеваний органов грудной клетки у больных ВИЧ-инфекцией с помощью видеоэндоскопических технологий // Эндоскопическая хирургия. - 2017. - Т. 2, № 23. - С. 17-22. doi.org/10.17116/endoskop201723217-22.
- Слогодская Л. В. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным, содержащим рекомбинантный белок CFP10-ESAT6, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулезной инфекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2011. - 45 с.
- Слогодская Л. В., Богородская Е. М., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Кудлай Д. А. Формирование групп риска заболевания туберкулезом при различных иммунологических методах обследования детского населения // Российский педиатрический журнал. - 2017. - Т. 20, № 4. - С. 207-213.
- Слогодская 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. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-136-146.
- Слогодская Л. В., Кочетков Я. А., Сенчихина О. Ю., Сельцовский П. П., Литвинов В. И. Динамика кожной пробы (диаскинтест) у детей при оценке активности туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. - 2011. - № 2. - С. 59-63.
- Слогодская Л. В., Сенчихина О. Ю., Никитина Г. В., Богородская Е. М. Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным при выявлении туберкулеза у детей и подростков Москвы в 2013 г. // Педиатрическая фармакология. - 2015. - Т. 12, № 1. - С. 99-103.
- Фролова К. С., Борисов С. Е., Слуцкая О. М. Туберкулез у больных с воспалительными заболеваниями на фоне лечения ингибиторами ФНО-альфа // Туберкулез и социально значимые заболевания. - 2018. - № 2. - С. 31-41.
- American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep.* - 2003. - № 52. - P. 1-77.
- Ankrah A. O., Glaudemans A. W. J. M., Maes A., Van de Wiele C., Dierckx R. A. J. O., Vorster M., Satheke M. M. *Tuberculosis // Semin. Nucl. Med.* - 2018. - № 48. - P. 108-130.
- Auguste P., Tsertsvadze A., Pink J., Courtney R., Seedat F., Gurung T. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation // *Health Technology Assessment.* - 2016. - Vol. 20, № 38. - P. 1-678. doi: 10.3310/hta20380.

REFERENCES

- Barmina N.A., Baryshnikova L.A., Shurygin A.A., Reykhardt V.V. Screening in children and adolescents of III, IV and V health groups using a new diagnostic test. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 5, pp. 40-41. (In Russ.)
- Borisov S.E., Lukina G.V., Slogotskaya L.V. et al. Screening and monitoring of tuberculous infection in rheumatologic patients, treated by genetically engineered biological agents. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 6, pp. 42-50. (In Russ.)
- Dolzhenko E.N., Sheykis E.G., Seragina I.V. Diagnostic opportunities of tuberculous recombinant allergen for screening for tuberculous infection in adolescents of Razyan Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2015, no. 6, pp. 56-57. (In Russ.)
- Sinityn M.V. *Sovershenstvovanie protivotuberkuleznoy pomoschi bolnym VICH-infektsiy v usloviyakh megapolisa. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Tuberculosis in those HIV infected under current epidemiological situation. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2019. 47 p.
- Sinityn M.V., Reshetnikov M.N., Barskiy B.G., Abu Arkub T.I., Pozdnyakova E.I., Plotkin D.V. Diagnostic surgeries in HIV infected patients with chest lesions. *VICH-Infektsiya i Immunosupressii*, 2018, vol. 10, no. 2, pp. 96-102. (In Russ.)
- Sinityn M.V., Reshetnikov M.N., Sokolina I.A., Plotkin D.V., Virskiy N.Yu., Barskiy B.G. Diagnostics of chest diseases in HIV patients using video-assisted endosurgical technologies. *Endoskopicheskaya Khirurgiya*, 2017, vol. 2, no. 23, pp. 17-22. (In Russ.) doi.org/10.17116/endoskop201723217-22.
- Slogotskaya L.V. *Effektivnost kozhnogo testa s allergenom tuberkuleznym, sodержaschim rekombinantniy belok CFP10-ESAT6 v diagnostike, vyavlenii i opredelenii aktivnosti tuberkuleznoy infektsii. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Efficiency of skin test with tuberculous allergen containing recombinant protein of CFP10-ESAT6 for diagnostics, detection and defining of the tuberculous infection activity. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2011, 45 p.
- Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Kudlay D.A. Formation of risk groups among children facing an advanced risk to develop tuberculosis who should undergo various immunological examinations. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 207-213. (In Russ.)
- 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. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 2, pp. 136-146. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-136-146.
- Slogotskaya L.V., Kochetkov Ya.A., Senchikhina O.Yu., Seltsovskiy P.P., Litvinov V.I. Changes in skin test (diaskintest) in children when assessing the activity of tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2011, no. 2, pp. 59-63. (In Russ.)
- Slogotskaya L.V., Senchikhina O.Yu., Nikitina G.V., Bogorodskaya E.M. Efficiency of the skin test with tuberculous recombinant allergen in the detection of tuberculosis in children and adolescents in Moscow in 2013. *Pediatricheskaya Farmacologiya*, 2015, vol. 12, no. 1, pp. 99-103. (In Russ.)
- Frolova K.S., Borisov S.E., Slutskaia O.M. Tuberculosis in patients with inflammatory diseases during treatment with TNF-alpha inhibitors. *Tuberkulez i Sotsialno-Znachimye Zabolevaniya*, 2018, no. 2, pp. 31-41. (In Russ.)
- American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Recomm Rep.*, 2003, no. 52, pp. 1-77.
- Ankrah A.O., Glaudemans A.W.J.M., Maes A., Van de Wiele C., Dierckx R.A.J.O., Vorster M., Satheke M. M. *Tuberculosis. Semin. Nucl. Med.*, 2018, no. 48, pp. 108-130.
- Auguste P., Tsertsvadze A., Pink J., Courtney R., Seedat F., Gurung T. Accurate diagnosis of latent tuberculosis in children, people who are immunocompromised or at risk from immunosuppression and recent arrivals from countries with a high incidence of tuberculosis: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, 2016, vol. 20, no. 38, pp. 1-678. doi: 10.3310/hta20380.

16. Bajenoff M., Egen J. G., Koo L. Y., Laugier J. P., Brau F., Glaichenhaus N. et al. Stromal cell networks regulate lymphocyte entry, migration, and territoriality in lymph nodes // *Immunity*. - 2006. - Vol. 25, № 6. - P. 989-1001. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.10.011> PMID: 17112751.
17. Bajenoff M., Granjeaud S., Guerder S. The strategy of T cell antigen-presenting cell encounter in antigen-draining lymph nodes revealed by imaging of initial T cell activation // *J. Exp. Med.* - 2003. - Vol. 198, № 5. - P. 715-724. <https://doi.org/10.1084/jem.20030167> PMID: 12953093.
18. Basaraba R. J., Dailey D. D., McFarland C. T., Shanley C. A., Smith E. E., McMurray D. N. et al. Lymphadenitis as a major element of disease in the guinea pig model of tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb.)*. - 2006. - Vol. 86, № 5. - P. 386-394. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2005.11.003> PMID: 16473044.
19. Basaraba R. J., Smith E. E., Shanley C. A., Orme I. M. Pulmonary lymphatics are primary sites of Mycobacterium tuberculosis infection in guinea pigs infected by aerosol. *Infect. Immun.* - 2006. - Vol. 74, № 9. - P. 5397-5401. <https://doi.org/10.1128/IAI.00332-06> PMID: 16926435.
20. Blacklock J. W. The Primary Lung Focus of Tuberculosis in Children // *Proc. R. Soc. Med.* - 1932. - Vol. 25, № 5. - P. 725-733. PMID: 19988654.
21. Cadena A. M., Fortune S. M., Flynn J. L. Heterogeneity in tuberculosis. *Nat. Rev. Immunol.* - 2017. - Vol. 17, № 11. - P. 691-702. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.69> PMID: 28736436.
22. Capuano S. V. 3rd, Croix D. A., Pawar S., Zinovik A., Myers A., Lin P. L. et al. Experimental Mycobacterium tuberculosis infection of cynomolgus macaques closely resembles the various manifestations of human *M. tuberculosis* infection // *Infect. Immun.* - 2003. - Vol. 71, № 10. - P. 5831-5844. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.10.5831-5844.2003> PMID: 14500505.
23. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection // *Infection*. - 2009. - Vol. 37, № 2. - P. 80-86.
24. Chang K. C., Leung C. C., Yew W. W., Ho S. C., Tam C. M. A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2004. - Vol. 170, № 10. - P. 1124-1130. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-905OC> PMID: 15374844.
25. Chen R. Y., Dodd L. E., Lee M., Paripati P., Hammoud D. A., Mountz J. M. et al. PET/CT imaging correlates with treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis // *Sci. Transl. Med.* - 2014. - № 6. - 265ra166.
26. Chtanova T., Han S. J., Schaeffer M., van Dooren G. G., Herzmark P., Striepen B. et al. Dynamics of T cell, antigen-presenting cell, and pathogen interactions during recall responses in the lymph node // *Immunity*. - 2009. - Vol. 31, № 2. - P. 342-355. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.06.023> PMID: 19699173.
27. Cohen A., Mathiasen V. D., Schön T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* - 2019. - Vol. 54, № 3. pii: 1900655. doi: 10.1183/13993003.00655-2019.
28. Coleman M. T., Chen R. Y., Lee M., Lin P. L., Dodd L. E., Maiello P. et al. PET/CT imaging reveals a therapeutic response to oxazolidinones in macaques and humans with tuberculosis // *Sci. Transl. Med.* - 2014. - Vol. 6, № 265. - 265ra167. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009500> PMID: 25473035.
29. Coleman M. T., Maiello P., Tomko J., Frye L. J., Fillmore D., Janssen C. et al. Early Changes by (18) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography coregistered with computed tomography predict outcome after Mycobacterium tuberculosis infection in cynomolgus macaques // *Infect. Immun.* - 2014. - Vol. 82, № 6. - P. 2400-2404. <https://doi.org/10.1128/IAI.01599-13> PMID: 24664509.
30. Diedrich C. R., O'Hern J., Gutierrez M. G., Allie N., Papier P., Meintjes G. et al. Relationship between HIV Coinfection, Interleukin 10 Production, and Mycobacterium tuberculosis in human lymph node granulomas // *J. Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 214, № 9. - P. 1309-1318. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw313> PMID: 27462092.
31. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence - based comparison of commercial interferon-gamma release assay for detecting active TB: a metaanalysis // *Chest*. - 2010. - Vol. 137, № 4. - P. 952-968. doi: 10.1378/chest.09-2350.
32. Doherty T., Wallis R., Zumla A. Biomarkers for tuberculosis disease status and diagnosis // *Curr. Opin. Pulm. Med.* - 2009. - Vol. 15, № 3. - P. 181-187.
33. 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. [PubMed: 23262515].
34. Dutta N. K., Karakousis P. C. Latent tuberculosis infection: myths, models, and molecular mechanisms // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* - 2014. - Vol. 78, № 3. - P. 343-371. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00010-14> PMID: 25184558.
16. Bajenoff M., Egen J.G., Koo L.Y., Laugier J.P., Brau F., Glaichenhaus N. et al. Stromal cell networks regulate lymphocyte entry, migration, and territoriality in lymph nodes. *Immunity*, 2006, vol. 25, no. 6, pp. 989-1001. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2006.10.011> PMID: 17112751.
17. Bajenoff M., Granjeaud S., Guerder S. The strategy of T cell antigen-presenting cell encounter in antigen-draining lymph nodes revealed by imaging of initial T cell activation. *J. Exp. Med.*, 2003, vol. 198, no. 5, pp. 715-724. <https://doi.org/10.1084/jem.20030167> PMID: 12953093.
18. Basaraba R.J., Dailey D.D., McFarland C.T., Shanley C.A., Smith E.E., McMurray D.N. et al. Lymphadenitis as a major element of disease in the guinea pig model of tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb.)*, 2006, vol. 86, no. 5, pp. 386-394. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2005.11.003> PMID: 16473044.
19. Basaraba R.J., Smith E.E., Shanley C.A., Orme I.M. Pulmonary lymphatics are primary sites of Mycobacterium tuberculosis infection in guinea pigs infected by aerosol. *Infect. Immun.*, 2006, vol. 74, no. 9, pp. 5397-5401. <https://doi.org/10.1128/IAI.00332-06> PMID: 16926435.
20. Blacklock J.W. The Primary Lung Focus of Tuberculosis in Children. *Proc. R. Soc. Med.*, 1932, vol. 25, no. 5, pp. 725-733. PMID: 19988654.
21. Cadena A.M., Fortune S.M., Flynn J.L. Heterogeneity in tuberculosis. *Nat. Rev. Immunol.*, 2017, vol. 17, no. 11, pp. 691-702. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.69> PMID: 28736436.
22. Capuano S.V. 3rd, Croix D.A., Pawar S., Zinovik A., Myers A., Lin P.L. et al. Experimental Mycobacterium tuberculosis infection of cynomolgus macaques closely resembles the various manifestations of human *M. tuberculosis* infection. *Infect. Immun.*, 2003, vol. 71, no. 10, pp. 5831-5844. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.10.5831-5844.2003> PMID: 14500505.
23. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection. *Infection*, 2009, vol. 37, no. 2, pp. 80-86.
24. Chang K.C., Leung C.C., Yew W.W., Ho S.C., Tam C.M. A nested case-control study on treatment-related risk factors for early relapse of tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, vol. 170, no. 10, pp. 1124-1130. <https://doi.org/10.1164/rccm.200407-905OC> PMID: 15374844.
25. Chen R.Y., Dodd L.E., Lee M., Paripati P., Hammoud D.A., Mountz J.M. et al. PET/CT imaging correlates with treatment outcome in patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Sci. Transl. Med.*, 2014, no. 6, 265ra166.
26. Chtanova T., Han S.J., Schaeffer M., van Dooren G.G., Herzmark P., Striepen B. et al. Dynamics of T cell, antigen-presenting cell, and pathogen interactions during recall responses in the lymph node. *Immunity*, 2009, vol. 31, no. 2, pp. 342-355. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.06.023> PMID: 19699173.
27. Cohen A., Mathiasen V.D., Schön T., Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 54, no. 3. pii: 1900655. doi: 10.1183/13993003.00655-2019.
28. Coleman M.T., Chen R.Y., Lee M., Lin P.L., Dodd L.E., Maiello P. et al. PET/CT imaging reveals a therapeutic response to oxazolidinones in macaques and humans with tuberculosis. *Sci. Transl. Med.*, 2014, vol. 6, no. 265, 265ra167. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009500> PMID: 25473035.
29. Coleman M.T., Maiello P., Tomko J., Frye L.J., Fillmore D., Janssen C. et al. Early Changes by (18) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography coregistered with computed tomography predict outcome after Mycobacterium tuberculosis infection in cynomolgus macaques. *Infect. Immun.*, 2014, vol. 82, no. 6, pp. 2400-2404. <https://doi.org/10.1128/IAI.01599-13> PMID: 24664509.
30. Diedrich C.R., O'Hern J., Gutierrez M.G., Allie N., Papier P., Meintjes G. et al. Relationship between HIV Coinfection, Interleukin 10 Production, and Mycobacterium tuberculosis in human lymph node granulomas. *J. Infect. Dis.*, 2016, vol. 214, no. 9, pp. 1309-1318. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw313> PMID: 27462092.
31. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A. Evidence - based comparison of commercial interferon-gamma release assay for detecting active TB: a metaanalysis. *Chest*, 2010, vol. 137, no. 4, pp. 952-968. doi: 10.1378/chest.09-2350.
32. Doherty T., Wallis R., Zumla A. Biomarkers for tuberculosis disease status and diagnosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2009, vol. 15, no. 3, pp. 181-187.
33. 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. (PubMed: 23262515).
34. Dutta N.K., Karakousis P.C. Latent tuberculosis infection: myths, models, and molecular mechanisms. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2014, vol. 78, no. 3, pp. 343-371. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00010-14> PMID: 25184558.

35. Esmail H., Barry C. E., Young D. B., Wilkinson R. J. The ongoing challenge of latent tuberculosis // *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* - 2014. - Vol. 369, № 1645. - P. 20130437-20130437.
36. 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> PMID: 27595321.
37. Fox W., Ellard G., Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis under taken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* - 1999. - № 3. - P. 231-279.
38. French M. A. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal // *Clin. Infect. Dis.* - 2009. - № 48. - P. 101-107.
39. Ganchua S. K. C., Cadena A. M., Maiello P., Gideon H. P., Myers A. J. et al. Lymph nodes are sites of prolonged bacterial persistence during *Mycobacterium tuberculosis* infection in macaques // *PLOS Pathogens*. - 2018. - Vol. 14, № 11. - e1007337. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007337>.
40. 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. 748-750. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-1976LE> PMID: 24628316.
41. Gray E. E., Cyster J. G. Lymph node macrophages // *J. Innate Immun.* - 2012. - Vol. 4, № 5-6. - P. 424-436. <https://doi.org/10.1159/000337007> PMID: 22488251.
42. Gretz J. E., Norbury C. C., Anderson A. O., Proudfoot A. E., Shaw S. Lymph-borne chemokines and other low molecular weight molecules reach high endothelial venules via specialized conduits while a functional barrier limits access to the lymphocyte microenvironments in lymph node cortex // *J. Exp. Med.* - 2000. - Vol. 192, № 10. - P. 1425-1440. PMID: 11085745.
43. Hickman H. D., Takeda K., Skon C. N., Murray F. R., Hensley S. E., Loomis J. et al. Direct priming of antiviral CD8+ T cells in the peripheral interfollicular region of lymph nodes // *Nat. Immunol.* - 2008. - Vol. 9, № 2. - P. 155-165. <https://doi.org/10.1038/nri1557> PMID: 18193049.
44. Hunter R. L. Pathology of post primary tuberculosis of the lung: An illustrated critical review. *Tuberculosis*. - 2011. - № 91. - P. 497-509. [PubMed: 21733755].
45. Junt T., Moseman E. A., Iannacone M., Massberg S., Lang P. A., Boes M. et al. Subcapsular sinus macrophages in lymph nodes clear lymph-borne viruses and present them to antiviral B cells // *Nature*. - 2007. - Vol. 450, № 7166. - P. 110-114. <https://doi.org/10.1038/nature06287> PMID: 17934446.
46. Lerner T. R., de Souza Carvalho-Wodarz C., Repnik U., Russell M. R., Borel S., Diedrich C. R. et al. Lymphatic endothelial cells are a replicative niche for *Mycobacterium tuberculosis* // *J. Clin. Invest.* - 2016. - Vol. 126, № 3. - P. 1093-1108. <https://doi.org/10.1126/JCI83379> PMID: 26901813.
47. Lin P. L., Coleman T., Carney J. P., Lopresti B. J., Tomko J., Fillmore D. et al. Radiologic responses in cynomolgus macaques for assessing tuberculosis chemotherapy regimens // *Antimicrob Agents Chemother.* - 2013. - Vol. 57, № 9. - P. 4237-4244. <https://doi.org/10.1128/AAC.00277-13> PMID: 23796926.
48. Lin P. L., Dartois V., Johnston P. J., Janssen C., Via L., Goodwin M. B. et al. Metronidazole prevents reactivation of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in macaques // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 2012. - Vol. 109, № 35. - P. 14188-14193. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121497109> PMID: 22826237.
49. Lin P. L., Ford C. B., Coleman M. T., Myers A. J., Gawande R., Ioerger T. et al. Sterilization of granulomas is common in active and latent tuberculosis despite within-host variability in bacterial killing // *Nat Med.* - 2014. - Vol. 20, № 1. - P. 75-79. <https://doi.org/10.1038/nm.3412> PMID: 24336248.
50. 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> PMID: 27379816.
51. Lin P. L., Myers A., Smith L., Bigbee C., Bigbee M., Fuhrman C. et al. Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent *Mycobacterium tuberculosis* infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model // *Arthritis Rheum.* - 2010. - Vol. 62, № 2. - P. 340-350. <https://doi.org/10.1002/art.27271> PMID: 20112395.
52. Lin P. L., Pawar S., Myers A., Pegu A., Fuhrman C., Reinhart T. A. et al. Early events in *Mycobacterium tuberculosis* infection in cynomolgus macaques // *Infection and Immunity*. - 2006. - Vol. 74, № 7. - P. 3790-3803. <https://doi.org/10.1128/IAI.00064-06> PMID: 16790751.
53. Lin P. L., Rodgers M., Smith L., Bigbee M., Myers A., Bigbee C., et al. Quantitative comparison of active and latent tuberculosis in the cynomolgus macaque model. *Infect. Immun.* - 2009. - Vol. 77, № 10. - P. 4631-4642. <https://doi.org/10.1128/IAI.00592-09> PMID: 19620341.
35. Esmail H., Barry C.E., Young D.B., Wilkinson R.J. The ongoing challenge of latent tuberculosis. *Philos. Trans. R. Soc. B. Biol. Sci.*, 2014, vol. 369, no. 1645, pp. 20130437-20130437.
36. 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> PMID: 27595321.
37. Fox W., Ellard G., Mitchison D. Studies on the treatment of tuberculosis under taken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, 1999, no. 3, pp. 231-279.
38. French M.A. HIV/AIDS: immune reconstitution inflammatory syndrome: a reappraisal. *Clin. Infect. Dis.*, 2009, no. 48, pp. 101-107.
39. Ganchua S.K.C., Cadena A. M., Maiello P., Gideon H.P., Myers A.J. et al. Lymph nodes are sites of prolonged bacterial persistence during *Mycobacterium tuberculosis* infection in macaques. *PLOS Pathogens*, 2018, vol. 14, no. 11, pp. e1007337. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007337>.
40. 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. 748-750. <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-1976LE> PMID: 24628316.
41. Gray E.E., Cyster J.G. Lymph node macrophages. *J. Innate Immun.*, 2012, vol. 4, no. 5-6, pp. 424-436. <https://doi.org/10.1159/000337007> PMID: 22488251.
42. Gretz J.E., Norbury C.C., Anderson A.O., Proudfoot A.E., Shaw S. Lymph-borne chemokines and other low molecular weight molecules reach high endothelial venules via specialized conduits while a functional barrier limits access to the lymphocyte microenvironments in lymph node cortex. *J. Exp. Med.*, 2000, vol. 192, no. 10, pp. 1425-1440. PMID: 11085745.
43. Hickman H.D., Takeda K., Skon C.N., Murray F.R., Hensley S.E., Loomis J. et al. Direct priming of antiviral CD8+ T cells in the peripheral interfollicular region of lymph nodes. *Nat. Immunol.*, 2008, vol. 9, no. 2, pp. 155-165. <https://doi.org/10.1038/nri1557> PMID: 18193049.
44. Hunter R.L. Pathology of post primary tuberculosis of the lung: An illustrated critical review. *Tuberculosis*, 2011, no. 91, pp. 497-509. (PubMed: 21733755).
45. Junt T., Moseman E.A., Iannacone M., Massberg S., Lang P.A., Boes M. et al. Subcapsular sinus macrophages in lymph nodes clear lymph-borne viruses and present them to antiviral B cells. *Nature*, 2007, vol. 450, no. 7166, pp. 110-114. <https://doi.org/10.1038/nature06287> PMID: 17934446.
46. Lerner T.R., de Souza Carvalho-Wodarz C., Repnik U., Russell M.R., Borel S., Diedrich C.R. et al. Lymphatic endothelial cells are a replicative niche for *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Invest.*, 2016, vol. 126, no. 3, pp. 1093-1108. <https://doi.org/10.1126/JCI83379> PMID: 26901813.
47. Lin P.L., Coleman T., Carney J.P., Lopresti B.J., Tomko J., Fillmore D. et al. Radiologic responses in cynomolgus macaques for assessing tuberculosis chemotherapy regimens. *Antimicrob Agents Chemother.*, 2013, vol. 57, no. 9, pp. 4237-4244. <https://doi.org/10.1128/AAC.00277-13> PMID: 23796926.
48. Lin P.L., Dartois V., Johnston P.J., Janssen C., Via L., Goodwin M.B. et al. Metronidazole prevents reactivation of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in macaques. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2012, vol. 109, no. 35, pp. 14188-14193. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121497109> PMID: 22826237.
49. Lin P.L., Ford C.B., Coleman M.T., Myers A.J., Gawande R., Ioerger T. et al. Sterilization of granulomas is common in active and latent tuberculosis despite within-host variability in bacterial killing. *Nat Med.*, 2014, vol. 20, no. 1, pp. 75-79. <https://doi.org/10.1038/nm.3412> PMID: 24336248.
50. 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> PMID: 27379816.
51. Lin P.L., Myers A., Smith L., Bigbee C., Bigbee M., Fuhrman C. et al. Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent *Mycobacterium tuberculosis* infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model. *Arthritis Rheum.*, 2010, vol. 62, no. 2, pp. 340-350. <https://doi.org/10.1002/art.27271> PMID: 20112395.
52. Lin P.L., Pawar S., Myers A., Pegu A., Fuhrman C., Reinhart T.A. et al. Early events in *Mycobacterium tuberculosis* infection in cynomolgus macaques. *Infection and Immunity*, 2006, vol. 74, no. 7, pp. 3790-3803. <https://doi.org/10.1128/IAI.00064-06> PMID: 16790751.
53. Lin P.L., Rodgers M., Smith L., Bigbee M., Myers A., Bigbee C. et al. Quantitative comparison of active and latent tuberculosis in the cynomolgus macaque model. *Infect. Immun.*, 2009, vol. 77, no. 10, pp. 4631-4642. <https://doi.org/10.1128/IAI.00592-09> PMID: 19620341.

54. Lin P.L., Rutledge T., Green A.M., Bigbee M., Fuhrman C., Klein E. et al. CD4 T cell depletion exacerbates acute *Mycobacterium tuberculosis* while reactivation of latent infection is dependent on severity of tissue depletion in cynomolgus macaques // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* - 2012. - Vol. 28, № 12. - P. 1693-1702. <https://doi.org/10.1089/AID.2012.0028> PMID: 22480184.
55. Loomis H.P. Some facts in the etiology of tuberculosis, evidenced by thirty autopsies and experiments upon animals // *Med. Record.* - 1890. - Vol. 38, № 25. - P. 689.
56. Maiello P., DiFazio R.M., Cadena A.M., Rodgers M.A., Lin P.L., Scanga C.A. et al. Rhesus macaques are more susceptible to progressive tuberculosis than cynomolgus macaques: A quantitative comparison // *Infect. Immun.* - 2017. <https://doi.org/10.1128/IAI.00505-17> PMID: 28947646.
57. Martinez V., Castilla-Lievre M.A., Guillet-Caruba C., Grenier G., Fior R., Desarnaud S., Doucet-Populaire F., Boué F. (18)F-FDG PET/CT in tuberculosis: an early non-invasive marker of therapeutic response // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2012. - № 16. - P. 1180-1185.
58. Mattila J.T., Beaino W., Maiello P., Coleman M.T., White A.G., Scanga C.A. et al. Positron emission tomography imaging of macaques with tuberculosis identifies temporal changes in granuloma glucose metabolism and integrin $\alpha 4\beta 1$ -expressing immune cells // *J. Immunol.* - 2017. - Vol. 199, № 2. - P. 806-815. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700231> PMID: 28592427.
59. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research // *Ann. Intern. Med.* - 2007. - № 146. - P. 340-354.
60. Mitchison D. Basic mechanisms of chemotherapy // *Chest.* - 1979. - Vol. 76, № 6. - P. 771-781.
61. Munoz-Elias E.J., Timm J., Botha T., Chan W.T., Gomez J.E., McKinney J.D. Replication dynamics of *Mycobacterium tuberculosis* in chronically infected mice // *Infect. Immun.* - 2005. - Vol. 73, № 1. - P. 546-551. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.1.546-551.2005> PMID: 15618194.
62. Myers A.J., Marino S., Kirschner D.E., Flynn J.L. Inoculation dose of *Mycobacterium tuberculosis* does not influence priming of T cell responses in lymph nodes // *J. Immunol.* - 2013. - Vol. 190, № 9. - P. 4707-4016. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203465> PMID: 23547119.
63. Myers J.A. The natural history of tuberculosis in the human body; forty-five years of observation // *JAMA.* - 1965. - Vol. 194, № 10. - P. 1086-1092. PMID: 5294688.
64. O'Garra A., Redford P.S., McNab F.W., Bloom C.I., Wilkinson R.J., Berry M.P. The immune response in tuberculosis // *Ann. Rev. Immunol.* - 2013. - № 31. - P. 475-527. Epub 2013/03/23. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095939> PMID: 23516984.
65. Ordway D., Palanisamy G., Henao-Tamayo M., Smith E.E., Shanley C., Orme I.M. et al. The cellular immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection in the guinea pig // *J. Immunol.* - 2007. - Vol. 179, № 4. - P. 2532-2541. Epub 2007/08/07. PMID: 17675515.
66. Peto H.M., Pratt R.H., Harrington T.A., LoBue P.A., Armstrong L.R. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006 // *Clin. Infect. Dis.* - 2009. - Vol. 49, № 9. - P. 1350-1357. <https://doi.org/10.1086/605559> PMID: 19793000.
67. Phuaj J.Y., Mattila J.T., Lin P.L., Flynn J.L. Activated B cells in the granulomas of nonhuman primates infected with *Mycobacterium tuberculosis* // *Am. J. Pathol.* - 2012. - Vol. 181, № 2. - P. 508-514. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.05.009> PMID: 22721647.
68. Prakasha S.R., Suresh G., D'Sa I.P., Shetty S.S., Kumar S.G. Mapping the pattern and trends of extrapulmonary tuberculosis // *J. Glob. Infect. Dis.* - 2013. - Vol. 5, № 2. - P. 54-59. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.112277> PMID: 23853432.
69. Rangaka M., Wilkinson K., Glynn J., Ling D., Menzies D., Mwansa-Kambafwile J. et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and metaanalysis // *Lancet Infect. Dis.* - 2012. - Vol. 12, № 1. - P. 45-55. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70210-9.
70. Reiley W.W., Calayag M.D., Wittmer S.T., Huntington J.L., Pearl J.E., Fountain J.J. et al. ESAT-6-specific CD4 T cell responses to aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection are initiated in the mediastinal lymph nodes // *Proc Natl Acad Sci U S A.* - 2008. - Vol. 105(31). - P. 10961-10966. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801496105> PMID: 18667699.
71. Roozendaal R., Mempel T.R., Pitcher L.A., Gonzalez S.F., Verschoor A., Mebius R.E. et al. Conduits mediate transport of low-molecular-weight antigen to lymph node follicles. *Immunity.* 2009. - Vol. 30, № 2. - P. 264-276. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.12.014> PMID: 19185517.
72. Samstein M., Schreiber H.A., Leiner I.M., Susac B., Glickman M.S., Pamer E.G. Essential yet limited role for CCR2(+) inflammatory monocytes during
54. Lin P.L., Rutledge T., Green A.M., Bigbee M., Fuhrman C., Klein E. et al. CD4 T cell depletion exacerbates acute *Mycobacterium tuberculosis* while reactivation of latent infection is dependent on severity of tissue depletion in cynomolgus macaques. *AIDS Res.Hum.Retroviruses*, 2012, vol. 28, no. 12, pp. 1693-1702. <https://doi.org/10.1089/AID.2012.0028> PMID: 22480184.
55. Loomis H.P. Some facts in the etiology of tuberculosis, evidenced by thirty autopsies and experiments upon animals. *Med.Record.*, 1890, vol. 38, no. 25, pp. 689.
56. Maiello P., DiFazio R.M., Cadena A.M., Rodgers M.A., Lin P.L., Scanga C.A. et al. Rhesus macaques are more susceptible to progressive tuberculosis than cynomolgus macaques: A quantitative comparison. *Infect.Immun.*, 2017. <https://doi.org/10.1128/IAI.00505-17> PMID: 28947646.
57. Martinez V., Castilla-Lievre M.A., Guillet-Caruba C., Grenier G., Fior R., Desarnaud S., Doucet-Populaire F., Boué F. (18)F-FDG PET/CT in tuberculosis: an early non-invasive marker of therapeutic response. *Int.J.Tuberc.Lung Dis.*, 2012, no. 16, pp. 1180-1185.
58. Mattila J.T., Beaino W., Maiello P., Coleman M.T., White A.G., Scanga C.A. et al. Positron emission tomography imaging of macaques with tuberculosis identifies temporal changes in granuloma glucose metabolism and integrin $\alpha 4\beta 1$ -expressing immune cells. *J.Immunol.*, 2017, vol. 199, no. 2, pp. 806-815. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700231> PMID: 28592427.
59. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann.Intern.Med.*, 2007, no. 146, pp. 340-354.
60. Mitchison D. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest*, 1979, vol. 76, no. 6, pp. 771-781.
61. Munoz-Elias E.J., Timm J., Botha T., Chan W.T., Gomez J.E., McKinney J.D. Replication dynamics of *Mycobacterium tuberculosis* in chronically infected mice. *Infect.Immun.*, 2005, vol. 73, no. 1, pp. 546-551. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.1.546-551.2005> PMID: 15618194.
62. Myers A.J., Marino S., Kirschner D.E., Flynn J.L. Inoculation dose of *Mycobacterium tuberculosis* does not influence priming of T cell responses in lymph nodes. *J.Immunol.*, 2013, vol. 190, no. 9, pp. 4707-4016. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203465> PMID: 23547119.
63. Myers J.A. The natural history of tuberculosis in the human body; forty-five years of observation. *JAMA*, 1965, vol. 194, no. 10, pp. 1086-1092. PMID: 5294688.
64. O'Garra A., Redford P.S., McNab F.W., Bloom C.I., Wilkinson R.J., Berry M.P. The immune response in tuberculosis. *Ann.Rev.Immunol.*, 2013, no. 31, pp. 475-527. Epub 2013/03/23. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032712-095939> PMID: 23516984.
65. Ordway D., Palanisamy G., Henao-Tamayo M., Smith E.E., Shanley C., Orme I.M. et al. The cellular immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection in the guinea pig. *J.Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 4, pp. 2532-2541. Epub 2007/08/07. PMID: 17675515.
66. Peto H.M., Pratt R.H., Harrington T.A., LoBue P.A., Armstrong L.R. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin.Infect.Dis.*, 2009, vol. 49, no. 9, pp. 1350-1357. <https://doi.org/10.1086/605559> PMID: 19793000.
67. Phuaj J.Y., Mattila J.T., Lin P.L., Flynn J.L. Activated B cells in the granulomas of nonhuman primates infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am. J.Pathol.*, 2012, vol. 181, no. 2, pp. 508-514. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.05.009> PMID: 22721647.
68. Prakasha S.R., Suresh G., D'Sa I.P., Shetty S.S., Kumar S.G. Mapping the pattern and trends of extrapulmonary tuberculosis. *J.Glob.Infect.Dis.*, 2013, vol. 5, no. 2, pp. 54-59. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.112277> PMID: 23853432.
69. Rangaka M., Wilkinson K., Glynn J., Ling D., Menzies D., Mwansa-Kambafwile J. et al. Predictive value of interferon- γ release assays for incident active tuberculosis: a systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect.Dis.*, 2012, vol. 12, no. 1, pp. 45-55. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70210-9.
70. Reiley W.W., Calayag M.D., Wittmer S.T., Huntington J.L., Pearl J.E., Fountain J.J. et al. ESAT-6-specific CD4 T cell responses to aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection are initiated in the mediastinal lymph nodes. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2008, vol. 105(31), pp. 10961-10966. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801496105> PMID: 18667699.
71. Roozendaal R., Mempel T.R., Pitcher L.A., Gonzalez S.F., Verschoor A., Mebius R.E. et al. Conduits mediate transport of low-molecular-weight antigen to lymph node follicles. *Immunity*, 2009, vol. 30, no. 2, pp. 264-276. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.12.014> PMID: 19185517.
72. Samstein M., Schreiber H.A., Leiner I.M., Susac B., Glickman M.S., Pamer E.G. Essential yet limited role for CCR2(+) inflammatory monocytes during

- Mycobacterium tuberculosis*-specific T cell priming // *Elife*. - 2013. - № 2. - P. e01086. <https://doi.org/10.7554/eLife.01086> PMID: 24220507.
73. Sathekge M., Ankrah A., Lawal I., Vorster M. Monitoring Response to Therapy // *Semin. Nucl. Med.* - 2018. - № 48. - P. 166-181.
74. Sathekge M., Maes A., D'Asseler Y., Vorster M., Gongxeka H., Van de Wiele C. Tuberculous lymphadenitis: FDG PET and CT findings in responsive and nonresponsive disease // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. - 2012. - № 39. - P. 1184-1190.
75. Sathekge M., Maes A., Kgomo M., Pottel H., Stolz A., Van De Wiele C. FDG uptake in lymph-nodes of HIV+ and tuberculosis patients: implications for cancer staging Q // *J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. - 2010. - № 54. - P. 698-703.
76. Sathekge M., Maes A., Kgomo M., Stoltz A., Van de Wiele C. Use of 18F-FDG PET to predict response to first-line tuberculostatics in HIV-associated tuberculosis // *J. Nucl. Med.* - 2011. - № 52. - P. 880-885.
77. Scanga C. A., Flynn J. L. Modeling tuberculosis in nonhuman primates // *Cold Spring Harb Perspect Med.* - 2014. - Vol. 4, № 12. - P. a018564. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018564> PMID: 25213189.
78. Sixt M., Kanazawa N., Selg M., Samson T., Roos G., Reinhardt D. P. et al. The conduit system transports soluble antigens from the afferent lymph to resident dendritic cells in the T cell area of the lymph node // *Immunity*. - 2005. - Vol. 22, № 1. - P. 19-29. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.11.013> PMID: 15664156.
79. Slight S. R., Rangel-Moreno J., Gopal R., Lin Y., Fallert Junecko B. A., Mehra S. et al. CXCR5(+) T helper cells mediate protective immunity against tuberculosis // *J. Clin. Invest.* - 2013. - Vol. 123, № 2. - P. 712-726. <https://doi.org/10.1172/JCI65728> PMID: 23281399.
80. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Senchihina O., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N. Effectiveness of the detection of LTBI infection using tuberculin skin test and CFP-10- ESAT-6 allergen in children and adults in Moscow, 2013-2014 // *Int. J. Tuberc. Lung Disease*. - 2015. - Vol. 19, № 12, S2. - P. S199.
81. Slogotskaya L. V., Bogorodskaya E., Sentschichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D. A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children // *Eur. Respir. J.* - 2015. - Vol. 46 (S59). - PA4524.
82. Slogotskaya L. V., Kudlay D. A., Litvinov V., Seltsovsky P., Kochetkov Y. Dynamics of Diaskintest (recombinant protein CFP10-ESAT6) reactions in children at repeated tests // *Paediatric Respir. Reviews*. - 2011. - Vol. 12, № 1. - P. S73-S74.
83. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Kudlay D. A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection // *Eur. Respir. J.* - 2012. - Vol. 40 (S56). - P. 416.
84. Tramontana J. M., Utaipat U., Molloy A., Akarasewi P., Burroughs M. et al. Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis // *Mol. Med.* - 1995. - № 1. - P. 384-397. [PubMed: 8521296].
85. Van Deun A., Martin A., Palomino J. C. Diagnosis of drug-resistant tuberculosis: reliability and rapidity of detection // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* - 2010. - № 14. - P. 131-140.
86. Wang C. Y. An experimental study of latent tuberculosis // *Lancet*. - 1916. - Vol. 188, № 4853. - P. 417-419. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)58936-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)58936-3).
87. Wang Y. X., Chung M. J., Skrahin A., Rosenthal A., Gabrielian A., Tartakovsky M. Radiological signs associated with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis: an analysis of published evidences // *Quant. Imaging Med. Surg.* - 2018. - № 8. - P. 161-173.
88. WHO. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. - 2017.
89. WHO. Global Tuberculosis Report. - 2017.
90. 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>.
91. Winer-Muram H. T. The solitary pulmonary nodule // *Radiology*. - 2006. - № 239. - P. 34-49. <https://doi.org/10.1148/radiol.2391050343>
92. Wolf A. J., Desvignes L., Linas B., Banaiee N., Tamura T., Takatsu K. et al. Initiation of the adaptive immune response to *Mycobacterium tuberculosis* depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs // *J. Exp. Med.* - 2008. - Vol. 205, № 1. - P. 105-115. <https://doi.org/10.1084/jem.20071367> PMID: 18158321.
- Mycobacterium tuberculosis*-specific T cell priming. *Elife*, 2013, no. 2, pp. e01086. <https://doi.org/10.7554/eLife.01086> PMID: 24220507.
73. Sathekge M., Ankrah A., Lawal I., Vorster M. Monitoring Response to Therapy. *Semin.Nucl.Med.*, 2018, no. 48, pp. 166-181.
74. Sathekge M., Maes A., D'Asseler Y., Vorster M., Gongxeka H., Van de Wiele C. Tuberculous lymphadenitis: FDG PET and CT findings in responsive and nonresponsive disease. *Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging*, 2012, no. 39, pp. 1184-1190.
75. Sathekge M., Maes A., Kgomo M., Pottel H., Stolz A., Van De Wiele C. FDG uptake in lymph-nodes of HIV+ and tuberculosis patients: implications for cancer staging Q. *J.Nucl.Med.Mol.Imaging*, 2010, no. 54, pp. 698-703.
76. Sathekge M., Maes A., Kgomo M., Stoltz A., Van de Wiele C. Use of 18F-FDG PET to predict response to first-line tuberculostatics in HIV-associated tuberculosis. *J.Nucl.Med.*, 2011, no. 52, pp. 880-885.
77. Scanga C.A., Flynn J.L. Modeling tuberculosis in nonhuman primates. *Cold Spring Harb Perspect Med.*, 2014, vol. 4, no. 12, pp. a018564. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018564> PMID: 25213189.
78. Sixt M., Kanazawa N., Selg M., Samson T., Roos G., Reinhardt D.P. et al. The conduit system transports soluble antigens from the afferent lymph to resident dendritic cells in the T cell area of the lymph node. *Immunity*, 2005, vol. 22, no. 1, pp. 19-29. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.11.013> PMID: 15664156.
79. Slight S.R., Rangel-Moreno J., Gopal R., Lin Y., Fallert Junecko B.A., Mehra S. et al. CXCR5(+) T helper cells mediate protective immunity against tuberculosis. *J.Clin.Invest.*, 2013, vol. 123, no. 2, pp. 712-726. <https://doi.org/10.1172/JCI65728> PMID: 23281399.
80. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Senchihina O., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N. Effectiveness of the detection of LTBI infection using tuberculin skin test and CFP-10- ESAT-6 allergen in children and adults in Moscow, 2013-2014. *Int.J.Tuberc.Lung Disease*, 2015, vol. 19, no. 12, S2, pp. S199.
81. Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E., Sentschichina O., Ivanova D., Nikitina G., Litvinov V., Seltsovsky P., Kudlay D.A., Nikolenko N., Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *Eur.Respir.J.*, 2015, vol. 46 (S59), PA4524.
82. Slogotskaya L.V., Kudlay D.A., Litvinov V., Seltsovsky P., Kochetkov Y. Dynamics of Diaskintest (recombinant protein CFP10-ESAT6) reactions in children at repeated tests. *Paediatric Respir.Reviews*, 2011, vol. 12, no. 1, pp. S73-S74.
83. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Kudlay D.A., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur.Respir.J.*, 2012, vol. 40 (S56), pp. 416.
84. Tramontana J.M., Utaipat U., Molloy A., Akarasewi P., Burroughs M. et al. Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol.Med.*, 1995, no. 1, pp. 384-397. [PubMed: 8521296].
85. Van Deun A., Martin A., Palomino J.C. Diagnosis of drug-resistant tuberculosis: reliability and rapidity of detection. *Int.J.Tuberc.Lung Dis.*, 2010, no. 14, pp. 131-140.
86. Wang C.Y. An experimental study of latent tuberculosis. *Lancet*, 1916, vol. 188, no. 4853, pp. 417-419. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)58936-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)58936-3).
87. Wang Y.X., Chung M.J., Skrahin A., Rosenthal A., Gabrielian A., Tartakovsky M. Radiological signs associated with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis: an analysis of published evidences. *Quant. Imaging Med.Surg.*, 2018, no. 8, pp. 161-173.
88. WHO. Consensus meeting report: development of a Target Product Profile (TPP) and a framework for evaluation for a test for predicting progression from tuberculosis infection to active disease. 2017.
89. WHO, Global Tuberculosis Report. 2017.
90. 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>.
91. Winer-Muram H.T. The solitary pulmonary nodule. *Radiology*, 2006, no. 239, pp. 34-49. <https://doi.org/10.1148/radiol.2391050343>.
92. Wolf A.J., Desvignes L., Linas B., Banaiee N., Tamura T., Takatsu K. et al. Initiation of the adaptive immune response to *Mycobacterium tuberculosis* depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs. *J.Exp. Med.*, 2008, vol. 205, no. 1, pp. 105-115. <https://doi.org/10.1084/jem.20071367> PMID: 18158321.

93. World Health Organization: Tuberculosis. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. Accessed May 22, 2019.
94. Yu W. Y., Lu P. X., Assadi M., Huang X. L., Skrahin A., Rosenthal, 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. doi: 10.21037/qims.2019.05.24.
93. World Health Organization: Tuberculosis. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. Accessed May 22, 2019.
94. Yu W.Y., Lu P.X., Assadi M., Huang X.L., Skrahin A., Rosenthal, Gabrielian A., Tartakovsky M., Wang Y.X. Updates on 18F-FDG-PET/CT as a clinical tool for tuberculosis evaluation and therapeutic monitoring. *Quant.ImagingMed.Surg.*, 2019, vol. 9, no. 6, pp. 1132-1146. doi: 10.21037/qims.2019.05.24.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кудлай Дмитрий Анатольевич

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник
лаборатории персонализированной медицины и
молекулярной иммунологии ФГБУ «Государственный
научный центр «Институт иммунологии» Федерального
медико-биологического агентства.
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24,
профессор кафедры фармакологии Института
фармации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
МЗ РФ (Сеченовский университет),
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
E-mail: D624254@gmail.com
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Tel.: +7 (499) 617-10-27.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Dmitry A. Kudlay

Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher
of Personalized Medicine and Molecular Immunology
Laboratory of Immunology Research Institute by the Federal
Medical Biological Agency,
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115478.
Professor of Pharmacology Department of Pharmacy Institute
of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
8, Bd. 2, Trubetskaya St.,
Moscow, 119991.
Email: D624254@gmail.com
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>
Phone: +7 (499) 617-10-27.

Поступила 6.08.2020

Submitted as of 6.08.2020