

Т.Е. Тюлькова^{1, 2}, А.В. Мезенцева^{1, 2}¹ Уральский НИИ фтизиопульмонологии, Екатеринбург, Российская Федерация² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Латентная туберкулезная инфекция и остаточные посттуберкулезные изменения у детей

Контактная информация:

Тюлькова Татьяна Евгеньевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Уральского НИИ фтизиопульмонологии, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии УГМУ

Адрес: Екатеринбург, ул. 22-го Партсъезда, д. 50, тел.: +7 (343) 333-44-67, e-mail: tulkova@urniif.ru

Статья поступила: 09.08.2017 г., принята к печати: 26.12.2017 г.

В обзоре современной литературы приведены результаты исследований, характеризующие механизмы развития латентной туберкулезной инфекции и остаточных посттуберкулезных изменений у детей. Отмечено, что с внедрением в практику врача-фтизиопедиатра новых технологий (компьютерных программ, иммунологических тестов) чаще стали выявляться мелкие кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах и легких, невидимые ранее при проведении традиционных лучевых методов обследования (обзорная рентгенография, флюорография). Авторы пришли к выводу о первостепенной роли особого состояния микобактерий, формирующегося у лиц с особым типом иммунной системы. Это определяет состояние латентного микробизма, лежащего в основе развития латентной туберкулезной инфекции и остаточных посттуберкулезных изменений у детей.

Ключевые слова: дети, туберкулез, диагностика, латентная туберкулезная инфекция, остаточные посттуберкулезные изменения, латентный микробизм.

(Для цитирования: Тюлькова Т.Е., Мезенцева А.В. Латентная туберкулезная инфекция и остаточные посттуберкулезные изменения у детей. Вопросы современной педиатрии. 2017; 16 (6): 452–456. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1817)

ВВЕДЕНИЕ

При появлении в арсенале врача любой специальности высокоточных методов обследования увеличивается число «находок», которые необходимо интерпретировать с позиций современных знаний. Например, внедрение в практику врача-фтизиатра компьютерной томографии позволило визуализировать структуры, которые ранее при рентгенологических методах не определялись из-за их малых размеров [1]. Вследствие технической ограниченности методов диагностики, используемых предыдущими поколениями фтизиатров, в отечественной клинической классификации туберкулеза существовала такая нозологическая единица, как туберкулезная

интоксикация у детей и подростков. Ее расценивали как доклиническую форму туберкулезной инфекции, поскольку не было возможности выявить морфологический субстрат, представленный лимфаденитом и/или очагом специфического воспаления с наличием микобактерий туберкулеза. Появившаяся возможность заглянуть внутрь человеческого организма и обнаружить туберкулезные изменения небольших размеров привела к инволюции этого термина. В то же время стали чаще оперировать понятием «латентная туберкулезная инфекция». Зарубежные авторы выделили эту форму туберкулеза в 90-х гг. XX в., когда появились лица, живущие с вирусом иммунодефицита человека [2, 3].

Tatyana Y. Tyulkova^{1, 2}, Alesya V. Mezentseva^{1, 2}¹ Ural Research Institute for Phthisiopulmonology, Yekaterinburg, Russian Federation² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Latent Tuberculosis Infection and Residual Post-Tuberculous Changes in Children

The review of modern literature presents the results of studies characterizing the development mechanisms of latent tuberculosis infection and residual post-tuberculous changes in children. It was noted that with the introduction of new technologies (computer programs, immunological tests) into the practice of a phthisiopaediatrician, small calcified foci in the intrathoracic lymph nodes and lungs, previously invisible with traditional radiation methods of examination (plan radiography, fluorography), began to be detected more often. The authors concluded that the special state of mycobacteria, which form in individuals with a special type of immune system, is essential. This determines the state of latent microbism underlying the development of latent tuberculosis infection and residual post-tuberculous changes in children.

Key words: children, tuberculosis, diagnosis, latent tuberculosis infection, residual post-tuberculous changes, latent microbism.

(For citation: Tyulkova Tatyana Y., Mezentseva Alesya V. Latent Tuberculosis Infection and Residual Post-Tuberculous Changes in Children. Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2017; 16 (6): 452–456. doi: 10.15690/vsp.v16i6.1817)

Своеобразный ренессанс для термина «латентная туберкулезная инфекция» наступил после обнаружения белков ESAT-6 и CFP-10, кодируемых в регионе RD1 генома микобактерий туберкулеза. Это открытие позволило обнаруживать у пациентов поствакцинальную аллергию, ассоциированную с развитием активных форм туберкулеза у инфицированных микобактерией туберкулеза (МБТ) [4, 5]. Еще одно достижение связано с внедрением в практику иммунологических тестов с рекомбинантным туберкулезным аллергеном, определяющих концентрацию интерферона γ после стимулирования Т лимфоцитов крови белками ESAT-6 и CFP-10. Результаты этих тестов позволяют косвенно судить о наличии антигенов МБТ в организме человека и на этом основании определять морфологический субстрат, поддерживающий стойкий иммунный ответ.

ИСТОРИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ ПОНЯТИЯ «ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ»

Развитие учения о любом заболевании претерпевает эволюцию по мере появления новых методов диагностики. Одним из примеров постепенного понимания существа туберкулеза является учение о латентной инфекции, определяемой как состояние стойкого иммунного ответа на антигены МБТ в отсутствие клинических (без упоминания о рентгенологических) проявлений активной формы туберкулеза [6, 7].

Первое упоминание о состоянии, сходном с латентной туберкулезной инфекцией, нам удалось найти в статье С.А. Воскресенского «О признаках предбугорчатки и ее отношении к нервной системе», датированной началом XX в. Автор писал: «Бугорчатковая зараза с самого начала захватывает главное боевое место организма — его нервную систему...», «Мы не знаем ни одной заразной хронической воспалительной болезни, кроме бугорчатки, где бы более ясно выступало отравление нервной системы» [8]. По мнению автора, изменения в нервной системе, предшествовавшие развитию бугорчатки (так до середины XIX в. называли туберкулез), рассматривались как начало заболевания или его долокальная форма, которая в современной классификации определяется как туберкулезная интоксикация детей и подростков или латентная инфекция. Иными словами, состояние, предшествовавшее развитию локального процесса, носило название «предбугорчатка», но характеризовалось, по-видимому, изменением вегетативного статуса человека. Вегетативные дисфункции внутренних органов, описанные отечественными авторами, характеризовали доклиническую форму туберкулеза — туберкулезную интоксикацию у детей и подростков [9, 10]. При этой клинической форме не находили локальных изменений органов во время обследования методами и способами, доступными на более ранних этапах развития медицины. В современной фтизиатрии эта форма туберкулезной инфекции практически не упоминается, потому что при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки (брюшной полости) или ультразвуковых исследованиях органов брюшной полости у пациента регистрируются малые туберкулезные изменения, зачастую уже включающие отложения солей кальция. Это позволило называть их кальцинатами, или остаточными посттуберкулезными изменениями. Компьютерная томография позволяет увидеть незначительные (в прямом и переносном смысле) изменения: кроме малых размеров, у части пациентов они не имеют существенного клинического значения [1].

Следует отметить, что эти «находки» являются субстратом для стойкого иммунного ответа на антигены МБТ и не приносят вреда здоровью ребенка, если не существует факторов, угнетающих иммунную систему. В прошлом столетии

при отсутствии локальных изменений в органах на момент обследования по поводу измененной кожной чувствительности с туберкулином диагноз трактовался как ранний период первичной туберкулезной инфекции (вираж туберкулиновых проб, гиперергическая реакция на туберкулин, тубинфицирование), а в настоящее время формулируется как латентная туберкулезная инфекция. Спустя некоторое время после регистрации этого периода болезни у части детей появляются малые остаточные посттуберкулезные изменения (кальцинаты). Согласно действующим нормативным актам, в случаях их обнаружения предписано наблюдение детей в IIIA-группе диспансерного учета [11]. К остаточным посттуберкулезным изменениям кроме кальцинатов может быть отнесен ограниченный фиброз легких в пределах 2 сегментов, который эксперты Всемирной организации здравоохранения расценивают как проявление латентной туберкулезной инфекции после исключения туберкулеза [6, 12]. F. Calamari подчеркивает, что при малых размерах выявленных изменений в стадии кальцинации и/или фиброза возможна диагностика латентной туберкулезной инфекции, подтверждаемая кожными тестами [13]. С. Oliver и F. de Paillerets описывают признаки этой формы инфекции в отсутствие рентгенологических симптомов, но при наличии повышенной туберкулиновой чувствительности [14].

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЛАТЕНТНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ И ОСТАТОЧНЫХ ПОСТТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

В XX в. отсутствовали «тонкие» технологии, способные доказать наличие морфологического субстрата, без которого туберкулез не может быть диагностирован. Ранее при установлении диагноза этого заболевания опытные клиницисты опирались на совокупность клинических признаков. В XIX – начале XX в. туберкулез изучали на модели взрослых пациентов, рассматривая ребенка как маленькую модель взрослого. Педиатр А.А. Кисель впервые обратил внимание на анатомо-функциональные особенности детского организма. Он описал проявления туберкулеза у маленьких пациентов с этих позиций. А.А. Кисель ставил вопрос о самой ранней диагностике туберкулеза, предлагая изучать малосимптомные формы детского туберкулеза, объединив их термином «хроническая туберкулезная интоксикация» с расшифровкой ее симптоматики. Среди прочих симптомов А.А. Кисель обращал внимание на лимфаденопатию. Во всех своих научных трудах он настаивал на первостепенном и преимущественном значении лимфатической системы в распространении и течении туберкулеза у детей [15]. Об этом же писала его ученица М.П. Похитонова: «...значительная реакция всего лимфатического аппарата в целом, наклонность процесса к казеозу в лимфатических узлах и генерализации на фоне особой реактивности (!), свойственной именно первичной инфекции» [16]. Она подтверждала мнение своего учителя, что туберкулезная инфекция, являясь лимфотропной, особенно часто поражала всю лимфатическую систему ребенка, что становилось отличительной чертой «детского» туберкулеза по сравнению с туберкулезом у взрослых [17].

Перу А.А. Киселя принадлежат клинические наблюдения больных туберкулезом детей. Среди клинических форм туберкулеза, по его мнению, «...наиболее частой формой является так называемая хроническая туберкулезная интоксикация, а среди форм последней наиболее частой является легкая, когда дети не жалуются, чувствуют себя хорошо и имеют вид довольно удовлетворительный» [15]. В этот период организм реагирует на инфицирование не локальными реакциями, а общими. Эти общие проявления могут быть очень слабыми, но инфекция, по выра-

жению педиатра, «постоянно угрожает жизни ребенка» [15]. Период раннего инфицирования, как правило, остается незамеченным ни опытным клиницистом, ни при массовом флюорографическом обследовании здорового населения [15]. М. П. Похитонова в ходе выполнения диссертационной работы пришла к выводу, что инфекция в организме ребенка проходит скрытый антеаллергический период до появления положительных туберкулиновых проб, характеризующийся появлением функциональных расстройств в виде симптомов ранней интоксикации [18, 19]. «Ранняя интоксикация должна быть выделена в отдельную форму первичного туберкулеза», — настаивала М. П. Похитонова [16, 17]. Другими словами, еще до появления кожной чувствительности на туберкулин в организме происходят изменения в ответ на персистирующий в нем возбудитель. Вероятно, М. П. Похитонова имела в виду, что временной промежуток от момента инфицирования МБТ до появления первых гранул длится 3–4 нед, что позже подтвердили современные авторы [20], а кожные реакции с туберкулином становятся положительными несколько позже. Ученая расширила границы этого периода. В своих трудах она привела разграничение терминов «диссеминация» и «генерализация», предложенных крупным патологом И. В. Давыдовским. М. П. Похитонова писала: «Генерализация неосуществима без диссеминации, но эта последняя отнюдь не равноценна генерализации... Диссеминация бациллами Коха может вообще не давать анатомического аффекта. В этих случаях можно говорить о частых или преходящих формах туберкулезной бактериемии, имеющих место в антеаллергическом периоде» [16, 17]. Иными словами, кожная чувствительность появляется не через 3–4 нед от момента внедрения МБТ, а несколько позднее. Это может объяснить современную ситуацию, при которой в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, регистрируемой по данным виража туберкулиновых проб, на рентгенограмме уже обнаруживаются кальцинаты.

В современной медицине для уточняющей диагностики гиперплазированных внутригрудных лимфатических узлов (до середины XX в. их называли бронхиальными железами) используется трансбронхиальная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии, но чаще у взрослых [22]. Повысить точность исследований позволяет конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (Confocal laser scanning microscopy), с помощью которой доступно изучение причин и особенностей течения заболеваний на молекулярном уровне. Этот метод относительно часто используют в хирургической практике, но не в диагностике туберкулеза, где его применение пока ограничено (применяется в научных исследованиях) [23]. Зарубежные авторы [24] предлагают для диагностики туберкулеза в различных его ипостасях (активный, латентный, инфицирование МБТ) и при различной сопутствующей патологии (вирус иммунодефицита человека, иммунокомпрометированные заболевания и т. д.) использовать в качестве биомаркера наночастицы.

В прошлые века увидеть морфологический субстрат туберкулезной инфекции, выделить этиологический фактор можно было только на аутопсии. В подтверждение вышеизложенному, патологоанатомы прошлых поколений [25–27] находили в легких трупов детей, погибших не от туберкулезной инфекции, единичные туберкулезные бугорки в легочной ткани. В ряде случаев, когда исследователь осматривал костный мозг, он зачастую также обнаруживал там специфические гранулемы, которые, скорее всего, имели ту же природу, что и бугорки в легких. А. И. Струков не считал их ни отсевами при прогрессировании локального туберкулеза, ни проявлениями милиарного процесса. По времени появления ученый связывал

их с периодом первичного инфицирования. В то же время, по результатам аутопсий, проводимых в середине прошлого столетия у туберкулинположительных детей, погибших от неинфекционной патологии (пороков развития) легких и сердца, не находили морфологических признаков туберкулеза. В 1946–1947 гг. А. И. Каграманов проводил исследование трупов детей, причиной смерти которых стали несчастные случаи (к примеру, отравление угарным газом при печном отоплении) или заболевания нетуберкулезной этиологии (инфекционные и неинфекционные). У каждого десятого он выделял микобактерии туберкулеза [21]. Учитывая, что при жизни у этих детей не было признаков туберкулеза, то обнаруженные изменения, даже при выделении МБТ, расценивались как малые посттуберкулезные. По мнению автора, попадание МБТ в человеческий организм не означало наличия заболевания туберкулезом. Его поддерживали В. И. Пузик и ее ученики. При встрече МБТ, слабовирулентных в малом количестве, с макроорганизмом, имеющим высокую резистентность, может возникнуть состояние «латентного микробизма» [28], когда возбудитель выявлен, а организм человека не отвечает реакциями иммунитета. Это явление ученые-иммунологи позже назвали толерантностью. Так родилось учение о «малой болезни» при туберкулезе, протекающей скрытно и отражающей развитие тканевых реакций иммунитета, о чем изложено в публикации З. С. Земсковой и И. Р. Дорожковой [28]. Высказано также предположение, что при туберкулезе может существовать иммунологическая толерантность к антигенам МБТ, что выражается инфицированностью ребенка без развития клинических проявлений. Это состояние сходно с современным понятием латентной инфекции. В обоих случаях клинические симптомы отсутствуют [29, 30].

Находки, описанные выше, патологоанатомы и микробиологи объясняли с позиций патогенеза первичной туберкулезной инфекции, когда в близкое к моменту заражения время наблюдается бактериемия, т. е. гематогенное рассеивание МБТ по организму, получившее название облигатной бактериемии [21, 26]. Об этом писала М. П. Похитонова, а А. И. Струков предложил указанные выше единичные структуры называть метастазированием, происходящим во время гематогенного рассеивания МБТ [25, 26]. Такую же природу имели петрификаты — «очаги Симона», обнаруживаемые в верхних долях легких детей раннего возраста, которые спустя годы могут привести к развитию клинически выраженного туберкулеза у взрослых, имеющего в основе эндогенный «сценарий». Более поздние морфологические исследования подтвердили высокую частоту остаточных туберкулезных изменений и их значимость в развитии постпервичного туберкулеза [31].

З. С. Земскова и И. Р. Дорожкова [28] высказывали предположение о скрытом прогрессировании, когда МБТ распространялись лимфогенным путем, образуя преимущественно очаги с продуктивными тканевыми реакциями. На их основе формировались малые посттуберкулезные изменения, где персистировали МБТ с обычными и измененными свойствами (например, L-формы) [28, 32].

В начале прошлого столетия Е. Behring (1904) и К. Ranke (1916) переход одной формы в другую в процессе эволюции туберкулеза связывали с закономерно меняющимися свойствами и взаимоотношениями микро- и макроорганизма, в особенности с изменениями сопротивляемости последнего, что описано в работе В. Д. Маркузон [33].

В. И. Пузик в 1958 г. писала, что в лимфатических сосудах и адвентиции вен могут локализоваться МБТ с ослабленной вирулентностью и другими биосвойствами. Она доказывала, что незначительные морфологические

реакции, происходящие в лимфатических узлах в ответ на внедрение МБТ, связаны с особым состоянием возбудителя, способным к изменчивости. В монографии [28] приведены результаты исследований В.И. Пузик и соавт., где они доказывали, что биологическая суть «латентного микробизма» заключается в вегетировании МБТ, что находит отражение в ответной реакции макроорганизма. Другие авторы также говорили о том, что биологическая активность МБТ в период «латентного микробизма» как проявление вегетирования МБТ является причиной ответных реакций макроорганизма [21, 25]. Для периода раннего инфицирования, рассматриваемого с позиций «латентного микробизма», характерны незначительные патоморфологические реакции в иммунокомпетентных органах и микрополиадения с незначительной гиперплазией лимфатических узлов [28], а также параспецифические реакции, о чем говорил А.И. Струков [25, 26], и изменение туберкулиновой чувствительности.

На четверть века раньше австрийский педиатр Ф. Гамбургер писал: «Но при туберкулезе, вероятно, лишь сравнительно редко дело доходит до настоящего умерщвления бактерий, но довольно часто они ослабевают настолько, что, будучи окруженными валом из привлеченных сюда клеточек, теряют свою способность к размножению и дальнейшему распространению» [34]. Другое мнение высказывал И.В. Давыдовский: «Выживание возбудителя в организме человека достигается благодаря широкой изменчивости, и не исключена возможность, что все известные в микробиологии варианты микобактерий туберкулеза могут формироваться в инфицированном организме [35]. Микобактерии могут длительно, иногда на протяжении всей жизни, персистировать в нем» [35, 36].

Туберкулез можно обозначить как симбиоз между МБТ и макрофагами [37]. Только это не симбиоз в обычном смысле, потому что обе реагирующие между собой стороны живут не совместной жизнью, а одна против другой, т.е. формируется парадокс «антагонистического симбиоза», когда под влиянием резистентности макроорганизма происходит изменение свойств микроорганизма [35, 38]. Симбиоз — это любое сожительство организмов, он может иметь разный характер: взаимовыгодный, паразитический и т.д.

И.Р. Дорожкова изучала участки кожи детей, погибших от других заболеваний, кроме туберкулеза, в разные сроки (2 нед – 11 лет) после вакцинации БЦЖ и, среди прочих вариантов существования МБТ, обнаружила их L-формы. Согласно данным исследования, при наличии поствакцинальных лимфаденитов число L-форм было меньше при большем числе бактериальных форм БЦЖ, что послужило поводом сделать заключение о низкой общей резистентности организма [28, 32]. Проводя аналогию с остаточными посттуберкулезными изменениями, при отсутствии L-форм существует высокий риск активации инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пучков К.Г., Климов Г.В., Севостьянова Т.А. Использование компьютерной томографии в диагностике туберкулеза у детей // *Медицинский альянс*. — 2015. — № 1 — С. 137. [Puchkov KG, Klimov GV, Sevost'yanova TA. Ispol'zovanie komp'yuternoi tomografii v diagnostike tuberkuleza u detei. *Meditsinskii al'yans*. 2015;(1):137. (In Russ).]
2. Broekmans JF. Tuberculosis and HIV-infection in developing countries. *Trop Geogr Med*. 1991;43(3):13–21.
3. Di Perri G, Micciolo R, Vento S, et al. Risk of reactivation of tuberculosis in the course of human immunodeficiency virus infection. *Eur J Med*. 1993;2(5):264–268.

W. McDermot обнаружил в посттуберкулезных изменениях МБТ с особыми свойствами, с сохраненными патогенностью и способностью к размножению. Микробное персистирование означает, что микробы «переживают (пережидают)» неблагоприятные условия [39, 40] за счет активации большого комплекса генетических и, как следствие, биохимических изменений, происходящих в клетке. МБТ изменяет свою клеточную стенку, уплотняя ее, что является особенностью L-форм МБТ [28, 41].

Состояние персистенции МБТ и специфических по отношению к определенным их компонентам Т клеток (секретирующих интерферон) в отсутствии клинических проявлений туберкулеза В.И. Литвинов предлагал называть латентной туберкулезной инфекцией. По его мнению, реактивация возникала тогда, когда dormantные (лат. *dormant* — спать, дремать), но живые МБТ вновь начинали реплицироваться, активируя клеточный иммунный ответ [41]. На способность переходить в dormantное состояние оказывает влияние лизин-ε-амино-трансфераза (*lysine-ε-aminotransferase*, LAT) МБТ. Этот фермент изменяет метаболизм МБТ, вследствие чего они испытывают дефицит субстрата обмена веществ и переходят в спящее состояние [42, 43].

Таким образом, клинические проявления, морфологический субстрат и состояние возбудителя при латентной туберкулезной инфекции сходны с таковыми при остаточных посттуберкулезных изменениях, что требует единого подхода в наблюдении за такими детьми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании приведенных данных сделан вывод, что при латентной инфекции и остаточных посттуберкулезных изменениях, обнаруживаемых в органах, микобактерии туберкулеза имеют схожее состояние. Это определяет необходимость дальнейшего поиска критериев, определяющих клинические ситуации, при которых прием противотуберкулезных препаратов либо не нужен, либо абсолютно необходим.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Т.Е. Толькова <https://orcid.org/0000-0002-2292-1228>

А.В. Мезенцева <https://orcid.org/0000-0001-7846-8437>

4. Baelden MC, Vanderelst B, Dieng M, et al. Serological analysis of human tuberculosis by an ELISA with mycobacterial antigen 60. *Scand J Infect Dis*. 1990;22(1):63–73.
5. Lavlani A, Nagvenkar P, Udwada Z, et al. Enumeration of T cells specific for RD1-encoded antigens suggests a high prevalence of latent Mycobacterium tuberculosis infection in healthy urban Indians. *J Infect Dis*. 2001;183(3):469–477. doi: 10.1086/318081.
6. *Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией*. — Женева: ВОЗ; 2015. — 40 с. [*Guidelines on the management of latent tuberculosis infection*. Geneva: WHO; 2015. 40 p. (In Russ).]

7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. — М.: Здоровье человека; 2015. — 36 с. [*Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoi tuberkuleznoi infektsii u detei*. Moscow: Zdorov'e cheloveka; 2015. 36 p. (In Russ).]
8. Воскресенский С.А. О признаках предбугорчатки и ее отношение к нервной системе // *Русский врач*. — 1908. [Voskresenskii SA. O priznakakh predbugorchatki i ee otnoshenie k nervnoi sisteme. *Russkii vrach*. 1908. (In Russ).]
9. Янченко Е.Н., Греймер М.С. Туберкулез у детей и подростков. — М.: Гиппократ; 1999. — С. 58–70. [Yanchenko EN, Greimer MS. *Tuberkulez u detei i podrostkov*. Moscow: Gippokrat; 1999. pp. 58–70. (In Russ).]
10. Греймер М.С., Фейгин М.И. Раннее выявление туберкулеза легких. — Л.: Медицина; 1986. — 285 с. [Greimer MS, Feigin MI. *Rannee vyavlenie tuberkuleza legkikh*. Leningrad: Meditsina; 1986. 285 p. (In Russ).]
11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2003 г. №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №109 dated 21 March 2003 «O sovershenstvovaniy protivotuberkuleznykh meropriyatii v Rossiiskoi Federatsii». (In Russ).]
12. Ferguson JS, Hornick DB, Dayton CS. Patients with an abnormal chest radiograph and latent tuberculosis. *Am Fam Physician*. 1996; 54(8):2495–2500.
13. Calamari F. Aspects of latent tuberculosis revealed by photofluorographic surveys. *Minerva Med*. 1956;47(84):1238–1244.
14. Oliver C, de Pailletets F. Pulmonary tuberculosis and primary infection in children. Retrospective study of 53 children. *Press Med*. 1987;16(18):889–893.
15. Кисель А.А. Туберкулез у детей. Выпуск I. Т. II. — М.: Наркомздрав; 1941. — 416 с. [Kisel' AA. *Tuberkulez u detei*. Vypusk I. T. II. Moscow: Narkomzdrav; 1941. 416 p. (In Russ).]
16. Похитонова М.П. Клиника, лечение и профилактика туберкулеза у детей. — М.: Медицина; 1965. — 302 с. [Pokhitonova MP. *Klinika, lechenie i profilaktika tuberkuleza u detei*. Moscow: Meditsina; 1965. 302 p. (In Russ).]
17. Азин А., Елужимова В., Земскова З. Основатель отечественной фтизиопедиатрии — М.П. Похитонова (очерк жизни и научной деятельности). — М.; 2009. — 81 с. [Azin A, Elufimova V, Zemskova Z. *Osnovatel' otechestvennoi ftiziopediatrii — M.P. Pokhitonova (ocherk zhizni i nauchnoi deyatel'nosti)*. Moscow; 2009. 81 p. (In Russ).]
18. Сорокина Э.З. Первичная туберкулезная инфекция у детей. — М.: Медгиз; 1960. [Sorokina EZ. *Pervichnaya tuberkuleznaya infektsiya u detei*. Moscow: Medgiz; 1960. (In Russ).]
19. Яхнис Б.Л. Начальные формы туберкулеза у детей (к вопросу о клинике anteаллергического периода) // *Проблемы туберкулеза*. — 1947. — № 4 — С. 40. [Yakhnis BL. Nachal'nye formy tuberkuleza u detei (k voprosu o klinike anteallergicheskogo perioda). *Problemy tuberkuleza*. 1947;(4):40. (In Russ).]
20. Иммунология и аллергология. Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А.А. Воробьева, А.С. Быкова, А.В. Караулова. — М.: Практическая медицина; 2006. — 288 с. [Immunologiya i allergologiya. Uchebnoe posobie dlya studentov meditsinskikh vuzov. Ed by A.A. Vorob'ev, A.S. Bykov, A.V. Karaulov. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2006. 288 p. (In Russ).]
21. Каграманов А.И. Скрытая туберкулезная инфекция и ее значение в патогенезе и иммунитете: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 1952. — 52 с. [Kagramanov AI. *Skrytaya tuberkuleznaya infektsiya i ee znachenie v patogeneze i immunitete*. [dissertation abstract] Moscow; 1952. 52 p. (In Russ).]
22. Кудряшов Г.Г., Васильев И.В., Зайцев И.А., и др. Использование трансбронхиальной аспирации лимфатических узлов средостения под контролем ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике туберкулезного лимфаденита у больных с лимфаденопатией средостения // *Медицинский альянс*. — 2017. — № 2 — С. 35–42. [Kudryashov GG, Vasil'ev IV, Zaitsev IA, et al. EBUS-TBNA in the differential diagnosis of tuberculous lymphadenitis in patients with mediastinal lymphadenopathy. *Meditsinskii alyans*. 2017;(2):35–42. (In Russ).]
23. Волков И.А., Фриго Н.В., Знаменская Л.Ф., Катунина О.Р. Применение конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в биологии и медицине // *Вестник дерматологии и онкологии*. — 2014. — № 1 — С. 17–24. [Volkov IA, Frigo NV, Znamenskaya LF, Katunina OR. Primenenie konfokal'noi lazerno skaniruyushchei
- mikroskopii v biologii i meditsine. *Vestnik dermatologii i onkologii*. 2014;(1):17–24. (In Russ).]
24. El-Samadony H, Althani A, Tageldin MA, Azzazy HM. Nanodiagnosics for tuberculosis detection. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(5): 427–443. doi: 10.1080/14737159.2017.1308825.
25. Струков А.И. Патологическая анатомия туберкулеза. Том 1. — М.; 1959. — С. 225–363. [Strukov AI. *Patologicheskaya anatomiya tuberkuleza*. Vol 1. Moscow; 1959. pp. 225–363. (In Russ).]
26. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. — М.: Медицина; 1979. — 528 с. [Strukov AI, Serov VV. *Patologicheskaya anatomiya*. Moscow: Meditsina; 1979. 528 p. (In Russ).]
27. Чистович А.Н. Патологическая анатомия и патогенез туберкулеза. — Л.; 1973. — 175 с. [Chistovich AN. *Patologicheskaya anatomiya i patogenez tuberkuleza*. Leningrad; 1973. 175 p. (In Russ).]
28. Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция. — М.: Медицина; 1984. [Zemskova ZS, Dorozhkova IR. *Skryto protekayushchaya tuberkuleznaya infektsiya*. Moscow: Meditsina; 1984. (In Russ).]
29. Туберкулез у детей и подростков. Руководство для врачей / Под ред. Е.Н. Янченко и М.С. Греймер. — Ленинград: Медицина; 1987. [Tuberkulez u detei i podrostkov. *Rukovodstvo dlya vrachei*. Ed by E.N. Yanchenko, M.S. Greimer. Leningrad: Meditsina; 1987. (In Russ).]
30. Калужная Р.А. Хроническая интоксикация детского возраста (патогенез, клиника, лечение). — М.: Медицина; 1965. [Kalyuzhnaya RA. *Khronicheskaya intoksikatsiya detskogo vozrasta (patogeneze, klinika, lechenie)*. Moscow: Meditsina; 1965. (In Russ).]
31. Хоменко А.Г. Современные тенденции распространения туберкулеза в России // *Русский медицинский журнал*. Регулярные выпуски «РМЖ» № 17 от 03.09.1998, с. 5. [Khomenko AG. *Sovremennye tendentsii rasprostraneniya tuberkuleza v Rossii*. *Russkii meditsinskii zhurnal*. (In Russ).] Доступно по: https://www.rmj.ru/articles/ftiziatriya/sovremennye_tendentsii_rasprostraneniya_tuberkuleza_v_rossii/ Ссылка активна на 01.11.2017.
32. Дорожкова И.Р. Латентная (скрытая) туберкулезная инфекция — закономерная фаза персистенции возбудителя в инфицированном организме // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. — 2014. — № 4 — С. 66–78. [Dorozhkova IR. *Latentnaya (skrytaya) tuberkuleznaya infektsiya — zakonomernaya faza persistirovaniya vobudatelya v infitsirovannom organizme*. *Tuberkulez i sotsial'no znachimye zaboлевaniya*. 2014;(4):66–78. (In Russ).]
33. Маркузон В.Д. Туберкулез у детей и подростков: Практическое руководство для врачей. — М.: Медгиз; 1958. [Markuzon VD. *Tuberkulez u detei i podrostkov: Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei*. Moscow: Medgiz; 1958. (In Russ).]
34. Гамбургер Ф. Туберкулез у детей. Пер. с нем. / Под ред. А.А. Киселя. — М.; 1923. [Gamburger F. *Tuberkulez u detei*. Ed by A.A. Kisel'. Moscow; 1923. (In Russ).]
35. Давыдовский И.В. Патологическая анатомия и патогенез болезней человека. 3-е изд. — М.: Медгиз; 1956. [Davydovskii IV. *Patologicheskaya anatomiya i patogenez boleznei cheloveka*. 3rd ed. Moscow: Medgiz; 1956. (In Russ).]
36. O'Regan A, Joyce-Brady M. Latent tuberculosis may persist for over 40 years. *BMJ*. 2001;323(7313):635. doi: 10.1136/bmj.323.7313.635b.
37. Блум Б.Р. Туберкулез: патогенез, защита, контроль. — М.: Медицина; 2002. — 696 с. [Blum BR. *Tuberkulez: patogenez, zashchita, kontrol'*. Moscow: Meditsina; 2002. 696 p. (In Russ).]
38. Parrish NM, Dick JD, Bishai WR. Mechanisms of latency in Mycobacterium tuberculosis. *Trends Microbiol*. 1998;6(3):107–112.
39. McDermot W. Microbial persistence. *Yale J Biol Med*. 1958; 30(4):257–291.
40. McDermot W. Microbial persistence. *Harvey Lect*. 1969;63:1–31.
41. Литвинов В.И. «Дремлющие» микобактерии, дормантные locus, латентная туберкулезная инфекция // *Туберкулез и социальные заболевания*. — 2016. — № 2 — С. 5. [Litvinov VI. «Dremlyushchie» mikobakterii, dormantnye lokusy, latentnaya tuberkuleznaya infektsiya. *Tuberkulez i sotsial'nye zaboлевaniya*. 2016;(2):5. (In Russ).]
42. Reshma RS, Jeankumar VU, Kapoor N, et al. Mycobacterium tuberculosis lysine-ε-aminotransferase a potential target in Cadomancy: benzothiazole based inhibitors. *Bioorg Med Chem*. 2017;25(10): 2761–2771. doi: 10.1016/j.bmc.2017.03.053.
43. Cano-Muniz S, Anthony R, Niemann S, Alffenaar JC. New approaches and therapeutic options for Mycobacterium tuberculosis in a Dormant State. *Clin Microbiol Rev*. 2017;31(1):e00060-17. doi: 10.1128/CMR.00060-17.