

CZU: [616.24-002.5+612.017]-053.2

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.3-74.04>

## TUBERCULOZA PEDIATRICĂ ÎN RAPORT CU SISTEMUL IMUN (Reviul literaturii)

Stela KULCIŢKAIA<sup>1</sup>, dr. în șt. med., conf. univ.,  
Constantin IAVORSCHI<sup>1,3</sup>, dr. hab. în șt. med., prof. cercet., acad. al AȘMM,  
Alina MALIC<sup>1</sup>, dr. în șt. med., conf. univ.,  
Rodica SELEVESTRU, dr. în șt. med., conf. univ.,  
Corina ROTARU-LUNGU<sup>3</sup>, cercet. șt.,  
Anastasia BOUNEGRU<sup>1</sup>, studentă a.VI

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,  
Catedra de Pneumoftiziologie

<sup>2</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,  
Clinica Pneumologie Departamentul Pediatrie

<sup>3</sup>IMSP Institutul de Ftizio pneumologie „Chiril Draganiuc”

*e-mail: [stela.kulcitkaia@usmf.md](mailto:stela.kulcitkaia@usmf.md)*

### Rezumat.

Tuberculoza (TB) pediatrică este de genă primară – se dezvoltă în rezultatul primului contact al copilului cu o sursă de infecție contagioasă. În majoritatea cazurilor la copii infecția rămâne latentă, iar în anumite condiții evoluează către TB boală. Statusul imun este factorul decisiv în acest proces. În acest articol dorim să analizăm care este impactul imunocompetenței în procesul de răspuns al macroorganismului copilului la infectarea cu *Mycobacterium tuberculosis*.

**Cuvinte-cheie:** tuberculoză, status imun, copii.

### Summary. Pediatric tuberculosis in relation to the immune system.

Pediatric tuberculosis (TB) is of primary genesis - it develops as a result of the child's first contact with a source of contagious infection. In most cases in children the infection remains latent, and under certain conditions evolves into TB disease. The immune status is the decisive factor in this process. In this article we want to analyze the impact of immunocompetence in the response process of the child's macroorganism to infection with *Mycobacterium tuberculosis*.

**Key-words:** tuberculosis, immune status, children.

### Резюме. Детский туберкулез в зависимости от состояния иммунной системы.

Детский туберкулез имеет первичный генез - является следствием первичного контакта организма ребенка с источником инфекции. В большинстве случаев у детей инфекция остается латентной и только при неблагоприятных условиях перерастает в свою активную фазу. Иммунный статус является решающим фактором в этом процессе. В этой статье мы хотим проанализировать функциональную активность иммунокомпетентных клеток детского организма в процессе противостояния *Mycobacterium tuberculosis*.

**Ключевые слова:** туберкулез, иммунный статус, дети.

### Introducere.

Tuberculoza (TB) pediatrică este o problemă de sănătate publică, fiind în aspectul epidemiologic o cauză majoră de mortalitate la nivel mondial. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că tuberculoza pediatrică reprezintă 11% din toate cazurile de tuberculoză în a.2020. În condițiile actuale, condiționate de pandemia cu virusul SARS Cov-2 există riscul subdiagnosticării TB atât la copii cât și la adulți. Copiii sunt mai susceptibili către infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* (MT), astfel progresia infecției către TB boală, depinde de un șir de factori: virulența mycobacteriană, factorii de mediu, susceptibilitatea și imaturitatea răspunsul imun [12]. Tuberculoza ganglionilor limfatici intratoracici, forma extrapulmonară de TB diagnosticată în 75% cazuri la copii, este deasemenea condiționată de funcționarea la copii a verigilor statusului imun – Inelul limfatic Waldayer, de obicei neactiv la adulți [19, 26].

Din punct de vedere patogenetic, TB pediatrică are un caracter primar: răspunsul macroorganismului la primul contact. Infectarea primară poate duce la TB boală cu sau fără manifestări clinice sau la o stare de latență – Infecția TB Latentă (ITBL). În majoritatea cazurilor la copii infecția rămâne latentă, iar în anumite condiții evoluează către TB boală [15, 23]. Factorii implicați sunt: vârsta corelată cu imaturitatea sistemului imun (copii până la 3 ani posedă risc ma-

jor de progresie către TB activă), statutul nutrițional, imunizarea cu vaccin BCG, defectele genetice ale sistemului imun. În acest context, un răspuns imun eficient, atât înăscut cât și dobândit (adaptiv), către infecția cu *MT* este decisiv [5, 18].

Odată ce *MT* intră în contact cu celulele efectoare ale sistemului imun înăscut (celule dendritice sau macrofage alveolare) interacțiunea lor implică mai întâi recunoașterea de către acestea a tiparelor moleculare asociate patogenilor (PAMPS) prin receptori de recunoaștere a modelului (PRRS) aflați pe suprafața celulei sau în citosol [2]. Răspunsul imun înăscut este mediat de Toll-like receptori (TLR): TLR2, TLR4, TLR9 și NOD-like receptori (NLR): DOD1, NOD2, care joacă un rol vital în inducerea citokinelor proinflamatorii și răspunsul antimicrobian prin recunoașterea agentului patogen. După captarea mycobacteriilor, fagocitele mononucleare produc interleukina 12 (IL-12), care stimulează producerea interferonului  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) de către limfocitele T (LT), acționând pe receptorii IL-12 (IL-12R) de pe un limfocit Th0 CD4+. În continuare, IFN $\gamma$  se leagă de receptorul său și reglează transcripția genelor responsabile de secreția IFN $\gamma$ . Acest proces de transcripție permite activarea macrofagilor, diferențierea lor și producerea factorului de necroză tumorală- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), care controlează infecția intracelulară și producerea granulomului, astfel se obține o recrutare eficientă a celulelor competente ale sistemului imun adaptiv. Funcționalitatea acestor mecanisme este necesară pentru eradicarea infecției, iar deteriorarea oricăruia dintre ele se poate asocia cu susceptibilitate la TB [2, 10].

În acest articol va fi analizată o revistă a literaturii ce ține de aspectele TB la copii în raport cu răspunsul imun.

### ***Mycobacterium tuberculosis (MT): factori de virulență și patogenitate.***

Tuberculoza umană este cauzată de *MT*, bacterie ce aparține genului *Mycobacterium*, din care fac parte mai mult de 50 de specii și au caracteristici comune: acidorezistență, structura chimică a acizilor micolici și structură antigenică. Genului *Mycobacterium* îi aparțin patru specii mycobacteriene cu creștere lentă: *Mycobacterium tuberculosis* – agentul etiologic al tuberculozei umane, *Mycobacterium bovis* – bacilul tuberculozei bovine, *Mycobacterium microti* și *africanum*. *MT* face parte din grupul mycobacteriilor cu dezvoltare facultativ intracelulară și „in vivo” se localizează exclusiv în interiorul macrofagelor organismului gazdă, implicând un răspuns imun complex [15].

Pentru caracterizarea patogenității bacteriene sunt utilizați termeni ca: virulența (capacitatea unei bacterii de a pătrunde, a se adapta, multiplica și răspândi în țesuturile gazdei) și toxicitatea (capacitatea

de eliberare a toxinelor). Patogenitatea *MT* se bazează aproape în exclusivitate pe virulență, datorită modului de viață intracelular ce presupune conviețuirea cu celula gazdă, în timp ce proprietatea de toxicitate este scăzută. Astfel, patogenitatea mycobacteriilor cuprinde două aspecte importante [13]: pătrunderea și supraviețuirea în interiorul macrofagelor și perturbarea răspunsului imun al organismului gazdă prin inducerea reacțiilor de hipersensibilitate întârziată.

Răspunsul imun către infecția cu *MT* este mediat de antigenele (Ag) mycobacteriene, care condiționează gradul de virulență și, respectiv, patogenitatea. Acestea se clasifică în funcție de [17]: localizare (în citoplasmă - solubile și ale peretelui celular - insolubile); structura chimică (proteine și carbohidrați); gradul de răspândire la speciile genului *Mycobacterium*.

Deși majoritatea studiilor imunologice s-au făcut cu Ag derivate din fragmentarea peretelui mycobacterian, totuși proteinele secretate activ de către mycobacterii sunt mult mai importante în ceea ce privește răspunsul imun protector, cât și pentru reacții imunopatologice. Proteinele secretate de *MT* se împart în trei grupe principale în funcție de eliberarea lor în supernatantul de cultură: proteine excretate, secretate și Ag citoplasmatic [18].

Țintele cheie recunoscute specific de celulele sistemului imun în cursul etapelor timpurii ale infecției cu *MT* au fost identificate ca fiind MPT59 (Ag85B) și AgESAT-6 (6-kDa early secretory antigenic target) [27].

Datorită capacității de legare la fibronectină, Ag85B este implicat în recunoașterea și apoi endocitarea bacilului tuberculozei în macrofagele organismului gazdă, precum și în stimularea sintezei de citokine proinflamatorii ca INF $\gamma$  și TNF $\alpha$ . De asemenea, rolul important pe care îl deține acest Ag în răspunsul imun antituberculos este dovedit și prin faptul că indivizii sănătoși infectați cu *MT*, spre deosebire de pacienții cu forme active de TB, dezvoltă un răspuns imun adaptiv intens față de Ag85B [21].

AgESAT-6 este o țintă de importanță majoră pentru răspunsul imun al LT de memorie și, la fel cu Ag85B, pare a avea un rol semnificativ în activarea răspunsului imun adaptiv în apărarea antituberculoasă. Studii efectuate cu o gamă variată de Ag aparținând *MT*, au demonstrat că Ag recunoscut cel mai frecvent de celulele mononucleare periferice izolate din sângele venos al pacienților cu TB este ESAT-6, parametrii utilizați pentru aprecierea răspunsului imun fiind proliferarea celulară și sinteza de INF $\gamma$  [9].

### **Reperle imunității antituberculoase la copii**

Infecția cu *MT* este un model clasic de infecție cu un patogen intracelular, față de care organismul se protejează elaborând un răspuns adaptiv mediat celu-

lar; de fapt, este vorba despre un răspuns al limfocitor T (LT) orientat împotriva macrofagelor încărcate cu agentul patogen. Imaginea „consacrată” a infecției tuberculoase, în care Ag stimula limfocitul T pentru a sintetiza de citokine, precum  $INF\gamma$ , care apoi să stimuleze activitatea bactericidă a macrofagelor, a fost înlocuită, în ultimii ani, pe baza numeroaselor studii efectuate, de o imagine mult mai complexă, unde alături de LT CD4+ (esențiale pentru realizarea unui răspuns imun protector), au fost evidențiate LT CD8+ și LT  $\gamma\delta$ . De asemenea, esențiale în acest mecanism sunt: acțiunea citotoxică a LT asupra macrofagelor infectate și sinteza unei game variate de citokine la nivelul macrofagelor (IL-10, IL-12, IL-15, IL-18,  $TNF\alpha$ , IL-1, IL-6,  $TGF\beta$ ) [18, 24].

**Macrofagele** sunt celule cu importanță majoră în răspunsul imun antituberculos înăscut și adaptiv prin activitatea de procesare și apoi prezentare a Ag, totodată având funcția de celule efector cu potențial microbicid prin acțiunea enzimelor lizozomale eliberate în fagozom după fuziunea fagozom-lizozom, sintezei de radicali toxici de oxigen în cadrul reacțiilor oxidative intracelulare, producerii de intermediari azotați și activării apoptozei [24, 18].

**Fagocitoza** joacă un rol esențial în apărarea ne-specifică. Pătrunderea în interiorul macrofagelor organismului gazdă reprezintă o condiție esențială pentru supraviețuirea sau eliminarea mycobacteriilor prin mecanisme bactericide. Modul în care se produce endocitoza – prima etapă a procesului de fagocitoză poate influența activitatea bactericidă ulterioară a macrofagelor. Spre exemplu, dacă endocitoza se produce prin intermediul receptorilor CR1/CR3 – se împiedică generarea de radicali de oxigen în interiorul macrofagelor, astfel se anulează potențialul bactericid [2, 7]. De asemenea, capacitatea macrofagelor de a distruge patogenii fagocitați uneori poate fi depășită prin mecanismele adaptative proprii mycobacteriilor ceea ce le permite a supraviețui în interiorul celulei și a institui o infecție intracelulară [7, 14].

**Apoptoza** este un alt mecanism de apărare față de infecția cu *MT*, declanșată prin următoarele interacțiuni: legarea receptorului Fas, sinteza  $TNF\alpha$ , acțiunea ATP4 - la nivelul receptorului macrofagic purinergic P2Z (P2X7) sau a acidului picolinic. Tulpinile virulente de *MT* dispun de mecanisme de blocare a apoptozei prin sinteza crescută de receptori TNFR2 care formează cu  $TNF\alpha$  complexe inactivate [17].

**Limfocitele T** asigură răspunsul imun protector față de infecția cu *MT* prin sinteza de  $INF\gamma$  și prin acțiuni citotoxice care au drept ținte macrofagele infectate cu bacili tuberculoși, acțiuni care definesc un răspuns imun tip Th1 (T helper 1). Ag mycobacteriene (proteice și ne-proteice) reprezintă posibili

activatori ai fagocitelor mononucleare, celule care în urma activării sintetizează o gama variată de citokine proinflamatorii (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 și  $TNF\alpha$ ) și inhibitorii (IL-10,  $TGF\beta$ ). Clasele de citokine secretate de fagocitele mononucleare după expunerea la Ag mycobacteriene sânt implicate în reglarea răspunsului imun al limfocitelor T. Limfocitele T au o importanță majoră în realizarea protecției antituberculoase prin recunoașterea peptidelor Ag prezentate de moleculele MHC, fiind rezultatul proteolizei proteinelor mycobacteriene în interiorul celulelor prezentatoare de Ag (macrofage, cm celule dendritice), dar și prin îmbunătățirea fagocitozei și distrugerea intracelulară de către macrofage [2, 8].

**Formarea granulomului** reprezintă un mecanism de protecție al organismului față de infecția cu bacterii facultativ intracelulare, rezultat din îmbinarea răspunsului imun înăscut cu răspunsul adaptiv (dominat de calea Th1), rolul său fiind de a limita replicarea bacteriană și de a localiza procesul infecțios. Aceste deziderate sunt realizate prin: activarea macrofagelor, celule care au capacitatea de a inhiba creșterea bacteriei; încapsularea leziunii prin fibroză și calcificare; procese de necroză care duc la reducerea nutrienților și a aportului de oxigen [2, 18, 25].

Totuși, în cele mai multe cazuri, reacțiile imune de la nivelul leziunii granulomatoase nu reușesc eradicarea patogenilor care vor supraviețui în stare de latență. Între bacteria persistentă în focar și mecanismele de apărare ale gazdei se stabilește un echilibru labil, care poate fi menținut perioade îndelungate de timp [14]. Orice dereglare a echilibrului imun în anii următori, după infectare, creează condiții pentru reactivarea formelor “dormante” de *MT* și dezvoltarea formelor clinice avansate de TB [18, 25].

**Efectul protector al vaccinării BCG** este indiscutabil. Tipul de răspuns imun dezvoltat este influențat de expunerea anterioară a populației la diferite mycobacterii din mediu. Aceasta expunere induce o hipersensibilizare de tip întârziat față de Ag mycobacteriene, declanșând un răspuns imun protector. Prin vaccinarea BCG răspunsul imun celular specific este amplificat, reflectat în două mecanisme efectorii, protectoare: secreție de  $INF\gamma$  și activarea mecanismelor citotoxice [16, 19].

#### **Imunodeficiențele primare (IDP) subiacente TB pediatrice.**

Imunodeficiențele primare (IDP), sunt cauzate de mutații monogenetice specifice cu defecte ale unuia sau câtorva componente ale sistemului imun și se manifestă cu o susceptibilitate crescută către maladiile infecțioase, precum și cele autoimune, autoinflamatorii, alergice și/sau malignități [3, 26].

Conform ultimei actualizări a clasificării IDP elaborată în a.2019 de către IUIS (International Union of Immunological Societies) se cunosc 406 maladii distincte raportate la 430 diferite defecte genetice, reunite în grupe [20, 22].

Corelațiile genetice subiacente susceptibilității la TB derivă din funcționalitatea mecanismelor de protecție antituberculoasă. În context, anumite mutații în genele responsabile de statusul imun pot provoca IDP care predispun selectiv la TB și alte boli mycobacteriene. Astfel, identificarea persoanelor, mai ales a copiilor, cu un risc crescut de a dezvolta TB, de a prezenta TB severă sau diseminată din cauza susceptibilității genetice este esențială [6, 20].

În cadrul grupului de IDP - defecte ale imunității intrinseci și înăscute se definește susceptibilitatea mendeliană la maladii cauzate mycobacterii (Mendelian susceptibility to Mycobacterial Disease - MSMD) – manifestată atât față de speciile slab virulente (mycobacterii non-tuberculoase și tulpina de vaccin BCG – bacilul Calmette–Guérin), cât și pentru speciile virulente (*M. tuberculosis*) în cadrul TB pediatrică [4, 6, 9].

Până în prezent, anumite mutații (IFNGR1, IFNGR2, STAT1, IRF8, CYBB, IL12RB1, IL12RB2, IL12B, NEMO și ISG15) au fost asociate cu MSMD. Acestea sunt implicate în calea de semnalizare a IFN- $\gamma$ , evidențiind rolul crucial al acestei molecule în imunitatea antimycobacteriană. Defectele genetice corespunzătoare conduc la o afectare fie a răspunsului la INF $\gamma$  sau a producției de INF $\gamma$ , iar unele s-au dovedit

fi responsabile pentru TB pediatrică. Axa INF $\gamma$  - IL-12 este implicată în răspunsul gazdei la infecția cu anumiți agenți patogeni, inclusiv bacterii intracelulare, cum ar fi mycobacteriile. Axa INF $\gamma$  - IL-12 și mutațiile asociate MSMD din această cale sunt ilustrate în Figura 1 [11, 23].

La recunoașterea agentului patogen (indicat cu roșu), fagocitele (cum ar fi macrofagele și celulele dendritice) secretă IL-12 care se leagă de receptorii săi de pe limfocitele T și celulele NK, inducând producerea de INF $\gamma$ . Producția de IL-12 este îmbunătățită de o cale declanșată de CD40, dependentă de NEMO/NF $\kappa$ B. Proteinele codificate de gene care au fost asociate cu MSMD sunt indicate cu albastru. Mutațiile în IFNGR1, IFNGR2, CYBB, STAT1 și IRF8 afectează acțiunea INF $\gamma$ , în timp ce mutațiile în IL12B, IL12RB1, IL12RB2, ISG15, NEMO și IRF8 afectează funcția INF $\gamma$  [6, 11].

Pe de altă parte, în cadrul altor grupe de IDP, câteva sunt asociate cu o susceptibilitate mai restrânsă mycobacterii. Aceste IDP includ, în special, cele care implică deficiența limfocitelor T – imunodeficiențele severe combinate (SCID); deficiența fagocitelor - boala granulomatoasă cronică (CGD); a celulelor dendritice (*GATA2 deficiency*); a macrofagelor (CYBB deficiency); deficiențe predominant de anticorpi – sindromul hiper - IgM (X-HIGM) [1, 25].

### Concluzii

TB pediatrică reprezintă peste 10% din toate cazurile de tuberculoză, iar țara noastră rămâne cu risc epidemiologic crescut față de această infecție. Sus-

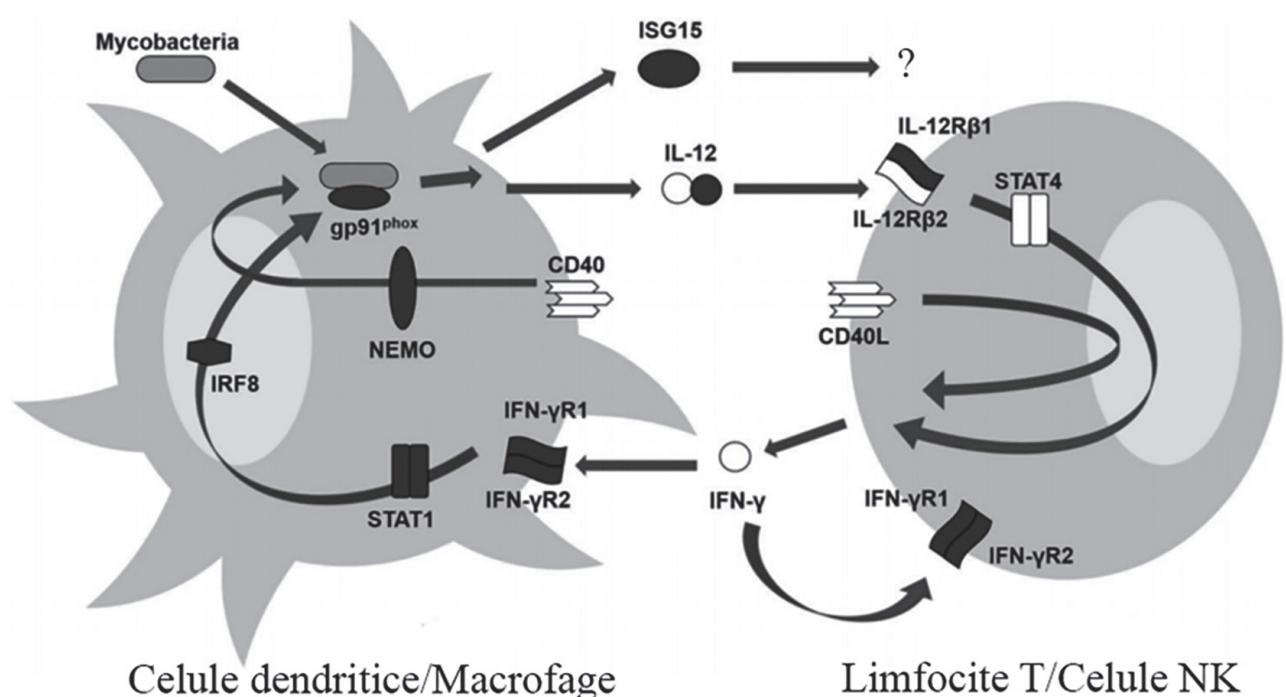


Figura 1. Axa INF $\gamma$  - IL-12.



ceptibilitatea copiilor către infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* depinde de: virulența mycobacteriană, factorii de mediu, susceptibilitatea și imaturitatea raspunsului imun.

Reperetele imunității antituberculoase la copii țin de un răspuns al limfocitelor T orientat împotriva macrofagelor încărcate cu agentul patogen, care reprezintă o condiție esențială pentru supraviețuirea sau eliminarea mycobacteriilor prin mecanismele bactericide.

Imunodeficiențele primare astăzi numite ca defecte ale imunității înăscute, datorită progresului științific (geneticii), includ în rândurile sale un număr tot mai mare de entități nozologice. Ține de viitor să diagnosticăm copiii cu TB care au asociate și defecte înăscute ale imunității. TB mai frecvent poate afecta un copil, în special, cu deficiența limfocitelor T: *SCID*, *CGD*, *GATA2 deficiency*, *CYBB deficiency*, *X-HIGM*.

### Bibliografie

1. Boisson-dupuis S, Bustamante J, El-Baghdadi J, Camcioglu Y, Parvaneh N, El AS, et al. *Inherited and acquired immunodeficiencies underlying tuberculosis in childhood*. In: *Immunol Rev*. 2015;264(1):103–120.
2. Botnaru V., Brocovschii V., Cemîrtan S., Țîmbală D. *Elemente de imunologie*. Chișinău, 2020, 332p.
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. *Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS Phenotypical Classification*. In: *J Clin Immunol*. 2020;40(1):66–81.
4. Bustamante J, Boisson-dupuis S, Abel L, Casanova J-L. *Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- $\gamma$  immunity*. In: *Semin Immunol*. 2014;26(6):454–470.
5. Carreto-Binaghi LE, Juárez E, Guzmán-Beltrán S, et al. *Immunological evaluation for personalized interventions in children with tuberculosis: should it be routinely performed?* In: *J Immunol Res*. 2020.
6. Casanova JL. *Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity*. In: *Proc Natl. Acad. Sci. USA*. 2015;112:E7128–7137.
7. S. de Martino Maurizio., Galli Luisa., Chiappini Elena. *Reflections on the immunology of tuberculosis: will we ever unravel the skein?*. In: *BMC Infectious Diseases*, 2014; 14(1 Supplement).
8. Dreesman A, Corbière V, Dirix V, et al. *Age-Stratified T cell responses in children infected with Mycobacterium tuberculosis*. In: *Front Immunol*. 2017; 8: 1059.
9. Ernst J.D. *The immunological life cycle of tuberculosis*. In: *Nature Rev*. 2012;14:581–591.
10. Ferluga J., Yasmin H., Al-Ahdal MN., Bhakta S., Kishore U. *Natural and Trained Innate Immunity against Mycobacterium tuberculosis*. In: *Immunobiology*, 2020, May; 225(3):151951.
11. Glanzmann B., Uren C., de Villiers N., et al. *Primary immunodeficiency diseases in a tuberculosis endemic region: challenges and opportunities*. In: *Genes and Immunity*. 2019;20(6):447–454.
12. *Global tuberculosis report 2021*. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
13. Gutiérrez-González L.H., Juárez E., Carranza C., et al. *Immunological Aspects of Diagnosis and Management of Childhood Tuberculosis*. In: *Infect Drug Resist* 2021 Mar 8; 14:929-946.
14. Hunter, Robert L. (2020). *The Pathogenesis of Tuberculosis. The Koch Phenomenon Reinstated*. In: *Pathogens*, 9(10), 813.
15. *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management*. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
16. Mangtani P., Abubakar I., Ariti C., Beynon R., Pimpin L., Fine P.E.M., et al. *Protection by BCG Vaccine Against Tuberculosis: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials*. In: *Clin Infect Dis* (2014) 58(4):470–80.
17. Nowag, A., Hartmann, P. *Immunität gegen Mycobacterium tuberculosis*. In: *Der Internist*, 2016, 57(2), 107–116.
18. Padureanu L., Cozmei C., Carasevici E. *Imunopatologia infecției tuberculoase*. Disciplina de Imunologie, Facult. de Medicină, UMF Iasi, 2015, 40p.
19. Protocol clinic național „Tuberculoza la copil”, Chișinău, 2020, 180 p.
20. Protocol clinic național „Imunodeficiențele primare”, Chișinău, 2018, 54 p.
21. Roy R.B., Whittaker E., Kampmann B. *Current understanding of the immune response to tuberculosis in children*. In: *Curr Opin Infect Dis*. 2012; 14:250–257.
22. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. *Human inborn errors of immunity: 2019 update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee*. In: *J Clin Immunol*. 2020;40(1):24–64.
23. van Coller A., Glanzmann B., Cornelissen H., et al. *Phenotypic and immune functional profiling of patients with suspected Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease in South Africa*. In: *BMC Immunol*. 2021; 22: 62.
24. Vanden Driessche K, Persson A, Marais BJ, Fink PJ, Urdahl KB. *Immune Vulnerability of Infants to Tuberculosis*. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013:781320.
25. Vilc V., Alexandru S., Crudu V., Ignat R. *Controlul tuberculozei la nivelul asistenței medicale primare*. Ghid. Elaborat în cadrul proiectului „Fortificarea controlului tuberculozei în Moldova”, finanțat de către Fondul Global de combatere a SIDA, Tuberculozei și Malariei. Chișinău, 2015, 97 p.
26. Корсунский И.А., Гордукова М.А., Мунблит Д.Б., Козлов И.Г., Продеус А.П., Корсунский А.А. *Клинические и эпидемиологические аспекты первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения*. В: *Медицинская иммунология*. 2017;19(5):505-512.
27. Мордовская Л.И. *Иммунодиагностика и иммунотерапия туберкулезной инфекции у детей и подростков*. Автореферат, Москва, 2010, 220с.