

«ДРЕМЛЮЩИЕ» МИКОБАКТЕРИИ, ДОРМАНТНЫЕ ЛОКУСЫ, ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ

В.И. Литвинов

*ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом
Департамента здравоохранения города Москвы»*

«DORMANT» MYCOBACTERIA, DORMANT LOCI, LATENT TUBERCULOSIS INFECTION

V.I. Litvinov

Обзор посвящен описанию исследований, характеризующих современное состояние проблемы латентной туберкулезной инфекции. Особое внимание уделено описанию особенностей возбудителя в латентном («дремлющем») состоянии и реакции макроорганизма на «дремлющие» микобактерии (дормантные локусы, реакции макрофагов и др.).

Ключевые слова: латентная туберкулезная инфекция, «дремлющие» микобактерии, дормантные локусы

The review is dedicated to the description of studies that characterized the current state of the problem of latent TB infection. Particular attention is paid to the description of features of the pathogen in a latent («dormant») state and response of host organism to «dormant» mycobacteria (dormant loci, the reaction of macrophages and others).

Keywords: latent TB infection, dormant mycobacteria, dormant loci

Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) сегодня едва ли не самая обсуждаемая во фтизиатрии проблема. Частично это обусловлено представлениями о том, что ЛТИ – практически значимое состояние, опасное в плане развития полноценного (манифестного активного) туберкулеза, а частично просто красивым термином, который используют люди, мало понимающие, о чем идет речь.

Для того чтобы говорить о наличии латентной туберкулезной (да и любой другой) инфекции, надо как минимум иметь в организме инфект (возбудитель). Но сколь скоро мы имеем дело с полноценным возбудителем – в данном случае *M. tuberculosis*, то это никакая не латентная, а обычная инфекция, и если мы его не находим в период обследования, то найдем позже или по крайней мере обнаружим проявления его жизнедеятельности. И, действительно, например, у детей с «проявлениями» такой «латентной» инфекции часто при использовании компьютерной томографии обнаруживают изменения, характерные для туберкулеза [6].

Однако вполне вероятно, что существуют ситуации, когда никаких подобных изменений не обнаруживают, а диагноз

латентной туберкулезной инфекции ставят на основании признаков, о соответствующей трактовке которых фтизиатры более или менее дружно договорились.

Дремлющие микобактерии, дормантные локусы. Предполагается, что латентная туберкулезная инфекция может быть связана с «дормантным» (дремлющим) состоянием микобактерий. Однако что это такое?

Разные исследователи высказывали различные мнения о природе «дремлющих» микобактерий. Некоторые считали, что эти микобактерии персистируют в особых L- или фильтрующихся формах, другие – что это «полноценные» микобактерии, но в так называемом латентном (дормантном) состоянии, не размножающиеся или слабо размножающиеся, третьи – что присутствуют самые обычные туберкулезные микобактерии (но в незначительном количестве), не способные ни вызвать патологию, ни индуцировать полноценный иммунный ответ [1, 2, 3, 8, 30, 31, 33, 34, 35].

В литературе широко обсуждается физическая и метаболическая природа того, что происходит в таких персистирующих (латентных) микобактериях.

M. tuberculosis «отдают» большую часть своего генома функциям, направленным на внутриклеточное выживание при проникновении в клетки млекопитающих, в том числе (а скорее, в первую очередь – *авт.*¹) макрофаги [7, 30].

Имеется много работ, в какой-то мере свидетельствующих о том, что *M. tuberculosis* может под влиянием внешних (в первую очередь в макрофагах) воздействий существенно менять свой «метаболический репертуар» и впадать в нереплицирующее состояние [14, 30, 41].

После попадания в фагосому патогенные бактерии оказываются под воздействием ряда факторов, направленных на их уничтожение. К таким факторам можно отнести слияние фагосомы с лизосомами, синтез реактивных радикалов кислорода и азота, в особенности оксида азота. Гибель микобактерии внутри макрофага может осуществляться с помощью нескольких механизмов, в результате сложных, опосредованных цитокинами взаимодействий между лимфоцитами и фагоцитами. Возможно, что умение микобактерий избегать токсических действий реактивных радикалов кислорода и азота является ключевым этапом перехода к латентной стадии инфекции. В ситуации, способствующей развитию дормантного состояния микобактерий, замедляется внутриклеточный метаболизм, редуцируется напряжение кислорода (гипоксия), ограничивается потребление железа, происходит потеря питательных веществ, определяется низкая рН и отмечается усиление продукции окисей азота и монооксида углерода [10, 22, 30, 33, 56].

Есть также некоторые данные, свидетельствующие о том, что *M. tuberculosis*, благодаря оксидации миколовых кислот клеточной стенки, стимулируют дифференциацию макрофагов в пенистые макрофаги, в которых через дисрегуляцию поглощения липопротеинов низкой плотности развивается множество внутриклеточных липидных телец, обеспечивающих микобактерии углеродом и энергией. Кроме того, у пенистых макрофагов повреждена фагоцитарная бактерицидная функция, и, следовательно, обеспечивается ниша для персистенции микобактерий [23, 42, 47].

Способность макрофагов подавлять рост *M. tuberculosis* зависит от стадии активации клетки и от баланса цитокинов. Так, Т-клетки-эффекторы продуцируют преимущественно ИФН- γ , эффекторы памяти – одновременно ИФН- γ и ИЛ-2, а клетки центральной памяти – ИЛ-2. В связи с этим необходимо подчеркнуть, что при активном туберкулезе большинство антигенспецифических Т-клеток являются эффекторами, а при ЛТИ – клетками центральной памяти [13, 19, 30, 34, 37, 49].

Т-клеточный иммунный ответ на определенные антигены (АГ) ассоциируется с дормантной стадией *M. tuberculosis*, и он может быть важным, если не основным, в развитии и течении

латентной инфекции (и в ее диагностике) [9, 20, 26, 27, 30, 33, 43, 46].

Многие исследования по сопоставлению различных параметров ЛТИ и активного туберкулеза были выполнены в эксперименте (на мышах и обезьянах). Но у мышей развивается скорее хроническая, чем латентная инфекция, а что касается обезьян, то у них инфекция действительно может быть сходной с таковой у человека. Экспериментальные исследования на обезьянах в значительной мере позволили охарактеризовать структуру гранулем и изменения в процессе прогрессирования заболевания. ЛТИ у них, как правило, ассоциируется с небольшим количеством ограниченных гранулем, с минимальным (или без) вовлечением внутригрудных лимфатических узлов. Активное заболевание характеризуется большим количеством диссеминированных казеозных гранулем, которые инвазируют сосуды и бронхи/бронхиолы. В гранулемах (часто с казеификацией) при активном туберкулезе определяется большее количество CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов (100-кратное увеличение) и большая пропорция Т-клеток с экспрессией хемокиновых рецепторов (CCR5 и CXCR). Различия также касаются антигенспецифического иммунного ответа. Так, число Т-клеток, продуцирующих ИФН- γ в ответ на антигены ESAT-6 и CFP-10, существенно выше в легких обезьян с активной, чем латентной инфекцией [10, 12, 33, 56, 59].

Геном *M. tuberculosis* был секвенирован и расшифрован S. Cole и соавт. [15], он состоит из 4 411 532 пар азотистых оснований, насчитывает 4012 генов, функция большинства из которых установлена.

Как уже было сказано выше, выживание *M. tuberculosis* в дормантном состоянии (DOS – *dormancy survival*) обусловлено гипоксией (конечно, в сочетании с целым рядом других метаболических изменений). Нахождение микобактерий в этом состоянии кодируется Dos-регулоном [41], затем следует индукция целого ряда генов, в первую очередь *Enduring Hypoxic Response* (EHR) – регулона длительной гипоксии; они усиливают и пролонгируют гипоксию и, вероятно, выживание в дормантном состоянии [48].

Регуляция экспрессии генов необходима для рационального использования ресурсов клетки. Для организации микобактериальных генов, впрочем, как и для всех прокариот, характерна оперонная модель. Оперон – это транскрипционная единица, с которой считывается информация о ферментах, структурных и регуляторных белках и т. д. В свою очередь несколько оперонов, находящихся в разных частях кольцевой хромосомы и управляемых одним и тем же регулятором объединяют в регулон. Активация регулона включает координированную работу нескольких оперонов, выполняющих общую функцию [5].

¹ Здесь и далее: *авт.* – замечания автора настоящего обзора.

Регуляторная система DosR-DosS (DosRST), состоящая из двух сенсорных киназ DosS (Rv3132c) и DosT (Rv2027c) и регулятора ответа DosR (Rv3133c), является регулоном дормантности [5, 41, 53].

Обе киназы – DosS и DosT – чувствительны к оксиду азота. В то же время показано, что функция DosT наиболее значима на ранних стадиях гипоксии, а при нарастании дефицита кислорода только DosS индуцирует регулон дормантности. Как и другие двухкомпонентные системы, оперон *dosRS* авторегулируется. В геноме *M. tuberculosis* этот регулон представлен геном *dosR*, а также *dosS* и *dosT*, кодирующими DosR-киназы (DosS/DosT-киназы), *asc* (Rv3131) и Rv3130 (продуктами которых являются нитроредуктаза и диацилглицерол ацилтрансфераза), гены, кодирующие UPS-белки, и т. д. Регулон дормантности насчитывает до 50 генов и включает в себя семь основных, так называемых коровых групп (регуляторы, киназы, UPS-белки, диацилглицерол ацилтрансферазы, нитроредуктазы, ферредоксины, белки теплового шока) и десять дополнительных генов, включенных в цепочку анаэробного метаболизма микобактерий. Потеря жизнеспособности *M. tuberculosis* мутантов по гену *dosR* подтверждает, что регулятор ответа DosR и DosR-регулон играют ключевую роль в адаптации *M. tuberculosis* к гипоксии. В то же время активация DosR-регулона является первичным краткосрочным ответом на изменения внешней среды микобактерии за счет процессов, происходящих в электронно-транспортной цепи клетки (окислительно-восстановительном потенциале). Эти изменения скорее адаптационные, нежели специфические. Уже после того, как было установлено, что экспрессию Rv3133c индуцирует гипоксия, и была определена его регуляторная функция, этот ген получил свое современное название – *dosR* [5, 41, 53].

В микобактериях, находящихся в активированных макрофагах, главным образом после экспозиции с окисью азота, индуцируется большинство генов DosR регулона. Их транскрипция влияет на метаболизм жирных кислот, а также интенсифицирует «удаление» железа, анаэробное дыхание и ремоделирование клеточной стенки [51].

При нарастании негативных воздействии на микобактерию включается более сложный регулон длительного гипоксического ответа EHR, который насчитывает около 230 генов. EHR обеспечивает микобактерии продолжительное существование вне клеточного цикла (без репликации) в агрессивных условиях макрофагальной фаголизосомы [5].

Были охарактеризованы также гены, имеющие отношение к контролю выхода из дормантного состояния – ресусцитации (Rpf) [21] и потере питательных веществ (депривации) (TVE-TB) [16].

Таким образом, сегодня с достаточной определенностью можно сказать, что *M. tuberculosis* могут находиться в дормантном состоянии. Для этого существует «материальная база»: со

стороны *M. tuberculosis* – это гены, определяющие состояние дормантности, а со стороны микроорганизма – конкретные изменения, в первую очередь в макрофагах.

Дормантные локусы, кодируемые ими антигены и диагностика ЛТИ. Имеются данные о специфическом и «предпочтительном» для ЛТИ эффекте генов локусов DosR, EHR, Rpf (и др.), в частности, более высоком уровне продукции под действием кодируемых ими АГ ряда цитокинов, что указывает на перспективность их использования в иммунодиагностике ЛТИ [18, 25, 38, 52, 53, 57].

Так, M. Serra-Vidal и соавт. [53] изучили 60 рекомбинантных АГ, связанных с латентной инфекцией – их действие на продукцию ИФН-γ лейкоцитами крови больных туберкулезом, лиц с ЛТИ и не инфицированных микобактериями туберкулеза. АГ были сгруппированы, исходя из предполагаемой (или известной) функции, связанной с латентностью: дормантность, реактивация, ресусцитация, клеточное «голодание» и т.д. Было показано (табл. 1), что в каждой группе хотя бы один АГ индуцировал различия в продукции интерферона (статистически значимые). При этом авторы подчеркивают, что наиболее выраженный иммунный ответ (*in vitro*) в зависимости от статуса обследуемого вызывал АГ Rv1733, относящийся к регулону дормантности.

После того как были приведены некоторые (основные) факты, свидетельствующие о вероятном наличии «дормантных» локусов и кодируемых ими антигенов, возможности отличить с их помощью ЛТИ и о событиях, происходящих при нахождении в макроорганизме микобактерий в «дормантном» состоянии, можно попытаться сформулировать современные представления о сущности латентной туберкулезной инфекции.

В справочной литературе, в частности в ряде изданий Большой Советской энциклопедии, латентную инфекцию определяют как форму (или фазу) инфекционного процесса, наблюдаемую преимущественно при затяжных или хронических инфекционных заболеваниях и характеризующуюся длительным сохранением возбудителя в организме без клинических, бактериологических (и морфологических? – авт.) проявлений болезни. Такие проявления могут возникать под воздействием факторов, вызывающих ослабление организма (суперинфекция, стресс и т. п.).

В соответствии с наиболее широко принятыми «фтизиатрическим сообществом» представлениями, ЛТИ – это один из вариантов «бессимптомного туберкулеза», когда при положительных результатах туберкулинового теста и продукции ИФН-γ (IGRA) на специфические для *M. tuberculosis* АГ отсутствуют клинические, бактериологические и рентгенологические проявления активности заболевания [2, 3, 20, 31, 35].

Латентная инфекция: ее основные признаки. Латентная туберкулезная инфекция и активный туберкулез могут «независимо» развиваться (при попадании в организм *M. tuberculosis*):

в одних случаях – активный туберкулез, а в других – ЛТИ. Помимо «массивности» инфекта, состояния «входных ворот» и ряда других факторов, выбор макроорганизма зависит от состояния иммунной системы, все компоненты которой находятся под генетическим контролем. Так, при развитии ЛТИ макроорганизм «выбирает»: элиминировать ли *M. tuberculosis* через некоторое время, позволить сохраняться (и как долго) или разрешить им перейти в такое количественное и/или качественное состояние, чтобы процесс трансформировался в активный туберкулез.

Возможно, что отличия распознавания микобактерий Т-клетками при активном и латентном туберкулезе связаны со свойствами антигенов, экспрессируемых *M. tuberculosis* на разных стадиях роста и размножения, и особенностями реагирующих на них иммунокомпетентных клеток и их «продуктов».

На рисунке схематически представлены варианты течения и исходов взаимодействия возбудителя (*M. tuberculosis*) и организма «хозяина». Пунктиром обозначены «точки», в которых по разным причинам может возникать ситуация, которую называют ЛТИ.

Для того чтобы сформулировать более или менее реальное представление об ЛТИ, имеет смысл коротко описать ее основные характеристики («природа», «субстрат»):

- эпидемиологические;
- клинические;
- бактериологические;
- морфологические.

Говоря об эпидемиологии ЛТИ, можно отметить, что наиболее известными, но все-таки косвенными доказательствами существования латентной инфекции на протяжении многих десятилетий были положительные результаты кожной

Таблица 1. Антигены *M. tuberculosis*, использованные для оценки продукции *in vitro* ИФН-γ (главным образом) (по M. Serra-Vidal и соавт. [53], с рядом сокращений и дополнений)

Антигены	Локусы и функции	Оценка <i>in vitro</i>	Продукция выше при ЛТИ (авторы)
PPD (очищенный дериват туберкулина)	Локусы не изучены, функции многообразны	Продукция ИФН-γ и другие тесты (а также особенно широко используют в кожных туберкулиновых пробах)	Большое число противоречивых работ
ESAT-6 – ранний секреторный антиген / CFP10 – антиген культурального фильтрата	RD1	Продукция ИФН-γ и другие тесты	Большое число противоречивых работ (скорее, выше при активном туберкулезе)
Ряд других «контрольных» антигенов (TB10.4, Ag85a и др.) широко используют в тестах <i>in vitro</i> для диагностики туберкулеза (в т. ч. ЛТИ)			
Rv1733	DosR	Продукция ИФН-γ	[53]
Rv1471, Rv2662, Rv3862	Локусы (антигены) реактивации	Продукция ИФН-γ	[53]
Rv2389	Rpf – локус (антигены) – выход микобактерий из дормантного состояния (ресусцитация)	Продукция ИФН-γ	[53]
Rv2660	Локусы (антигены) – метаболизм в условиях пониженного поступления питательных веществ (старваия)	Продукция ИФН-γ	[53]
Rv0244, Rv1909, Rv2913	Локусы (антигены) – стресс-индуцируемые функции <i>M. tuberculosis</i>	Продукция ИФН-γ	[53]
Rv0847, Rv0967, Rv1806, Rv2380M, Rv2435n, Rv2642	Локусы (антигены), экспрессируемые <i>M. tuberculosis in vivo</i> (IVE)	Продукция ИФН-γ	[53]
α-кристаллин (16kDa-R2031c, hspX)	«Латентность»	Продукция ИФН-γ	[11, 18]
Rv3407	«Латентность»	Продукция ИФН-γ	[52]
Rv2660, Rv2659	RD11 – локус (антигены) старваии	Продукция ИФН-γ	[24]
Нативный гепарин-связывающий гемагглютинин (ГСГА)	«Латентность»	Продукция ИФН-γ	[17, 58]
PPD, CFP-10, ESAT-6, Rv3879c, Rv3878, Rv3873, α-кристаллин	Разные, в том числе DosR	Продукция ИФН-γ	[27] (нет различий при ЛТИ и активном туберкулезе)

РАЗВИТИЕ, ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

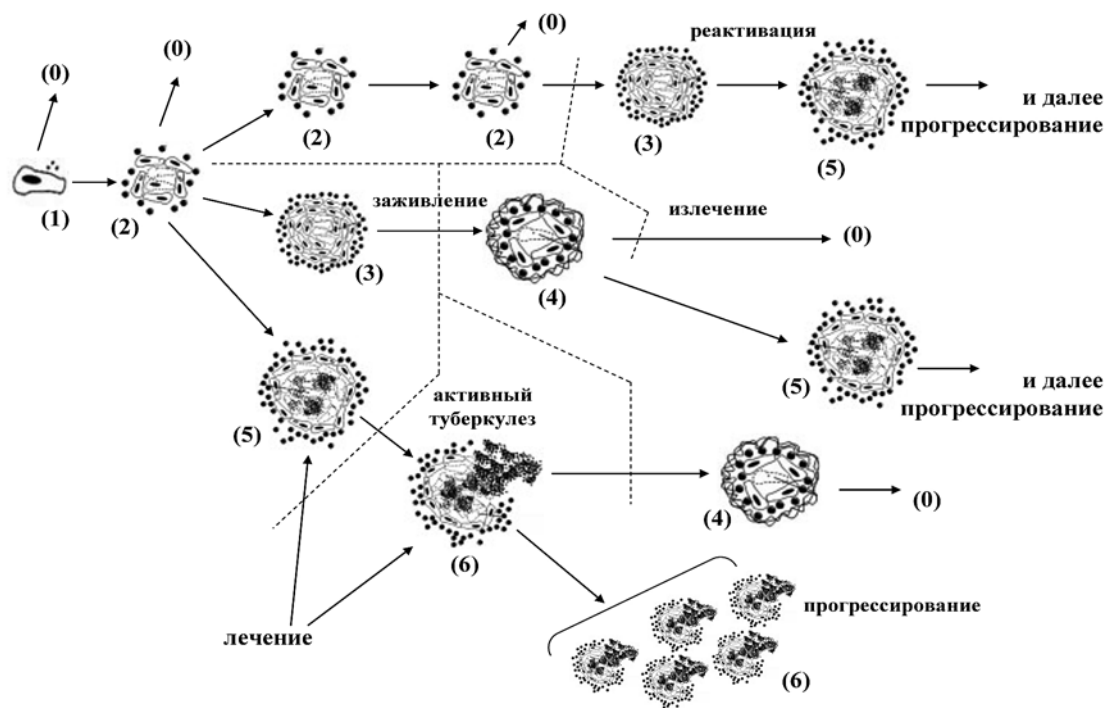


Рисунок. Схема вариантов развития, течения и исходов туберкулезной инфекции

- (1) заражение
- (2), (3) образование гранулемы
- (4) заживление гранулемы
- (5) размножение микобактерий, образование казеоза (активный туберкулез)
- (6) деструкция гранулемы — развитие и прогрессирование «манифестного» (активного) туберкулеза
- (0) элиминация микобактерий
- этапы, на которых возможно развитие латентной туберкулезной инфекции

туберкулиновой пробы в странах с невысокой инфицированностью *M. tuberculosis* (и, соответственно, заболеваемостью), в которых не проводят вакцинацию (БЦЖ). А в странах с высокой заболеваемостью «отражением ЛТИ» считали наличие гиперергических туберкулиновых проб или переход отрицательной реакции Манту в положительную («вираж»), в первую очередь у детей (без связи с предшествующей вакцинацией). Сегодня об этом могут свидетельствовать и положительные результаты тестов оценки продукции ИФН-γ и проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ® (со специфическими для *M. tuberculosis* антигенами) у лиц с высоким риском развития туберкулеза [2, 3, 4, 7, 8, 20, 31, 32, 34, 35, 36, 55].

По обобщенным данным, которые приводят M. Serra-Vidal и соавт. [53], высоковероятным развитие ЛТИ является у следующих лиц: 1) находящихся в контакте с больными туберкулезом – при положительной кожной туберкулиновой пробе и с положительным результатом пробы на высвобождение ИФН-γ (IGRA+); 2) имевших интенсивный контакт с больными туберкулезом – при отрицательной пробе на высвобождение ИФН-γ (IGRA-) и папулой при кожной туберкулиновой пробе более 5 мм (если пациенты вакцинированы БЦЖ – источник инфекции должен быть бактериовыделителем, а при контакте с боль-

ным без бактериовыделения – при папуле 15 мм и более); 3) при IGRA- с нарастанием кожной туберкулиновой пробы с папулы размером менее 10 мм до более чем 10 мм (разница не менее 6 мм); 4) при IGRA- и положительной кожной туберкулиновой пробе (папула более 10 мм у не вакцинированных БЦЖ и недавних мигрантов и 15 мм и более – у вакцинированных БЦЖ).

Косвенным доказательством, что «латентная инфекция» существует, является то, что в вышеописанных ситуациях более высокой является частота развития манифестных форм туберкулеза. На возможность развития такой инфекции указывают также высокая вероятность инфицирования лиц, находящихся в тесном контакте с больными туберкулезом, например, в семье или в производственном коллективе, и то, что в этих группах лиц также более высокой (впоследствии) является частота развития манифестных форм туберкулеза. Однако данные на эту тему достаточно противоречивы, особенно потому, что в случаях масштабного проведения вакцинации БЦЖ трактовка туберкулиновых проб и прогноз на их основании затруднены. Сегодня подобные же сообщения «о прогнозе» имеются в отношении лиц, у которых положительными являются пробы, оценивающие продукцию ИФН-γ [2, 3, 4, 31, 34, 35].

Таблица 2. Факторы риска инфицирования и перехода латентной туберкулезной инфекции в активный туберкулез (по G. Mazurek и соавт., [35], с дополнениями)

Группы риска инфицирования <i>M. tuberculosis</i> (развития ЛТИ)	Группы риска прогрессирования ЛТИ с переходом в активный туберкулез
<ul style="list-style-type: none"> • лица, находящиеся в тесном контакте с больными активным туберкулезом; • выходцы из регионов с высокой заболеваемостью туберкулезом (Африка, Азия, Восточная Европа, Латинская Америка, Россия); • посещающие страны с высокой заболеваемостью туберкулезом, особенно если визиты частые и/или продолжительные; • лица, чья профессиональная деятельность связана с нахождением в местах скопления пациентов с активным туберкулезом (исправительные учреждения, дома для бездомных, лечебные учреждения для хронических больных); • медицинские работники, контактирующие с лицами с повышенным риском развития активного туберкулеза; • лица с низким доходом, низким уровнем медицинского обслуживания, злоупотребляющие наркотиками и алкоголем; • новорожденные и дети раннего возраста; • ВИЧ-инфицированные и лица с другими серьезными нарушениями иммунитета (применение иммунодепрессантов при трансплантации и в ряде других ситуаций). 	<ul style="list-style-type: none"> • лица с ВИЧ-инфекцией; • новорожденные; • лица, получающие иммуносупрессивную терапию (ингибиторы ФНО-α, большие дозы кортикостероидов и др.); • лица, инфицированные <i>M. tuberculosis</i> в течение последних двух лет; • лица с «недолеченным» активным туберкулезом в анамнезе и/или с фиброзными изменениями на рентгенограмме, свидетельствующими о «перенесенном» активном туберкулезе; • больные силикозом, сахарным диабетом, с хронической почечной недостаточностью, лейкемией, лимфомой, раком головы, шеи или легких (и др. – авт.); • лица, злоупотребляющие курением, наркотиками, алкоголем; • лица, имеющие недостаточное медицинское обслуживание или малообеспеченные; • лица с «существенным» снижением массы тела.

Сведения об основных факторах риска развития ЛТИ и перехода ЛТИ в активный туберкулез представлены в таблице 2.

Предполагается, что в странах с низким уровнем эндемии туберкулеза определяется небольшое количество случаев ЛТИ ($\approx 0,3\%$), причем независимо от вакцинации БЦЖ. В «промежуточных» в отношении эндемии туберкулеза странах число таких случаев в популяции – менее 4%, и оно выше (до 20%) среди пациентов, находившихся в контакте с больными туберкулезом – бактериовыделителями. В регионах с высокой эндемией туберкулеза число случаев ЛТИ достигает 30%, и оно выше (до 60–70%) при домашних контактах с больными туберкулезом [29, 39, 55] (большой частью эти «конкретные проценты» – фантазия – авт.).

По данным многих авторов (это переходит из обзора в обзор, из статьи в статью), в первые два года после первоначального инфицирования 5–10% таких лиц (с ЛТИ) заболевают активным туберкулезом и в течение нескольких десятилетий – до конца жизни при нормальном иммунитете – еще 5–10%, большая часть в течение ближайших пяти лет [8, 10, 17, 22, 28, 31, 36, 45, 50].

В принципе, для газет и телевидения все это нормально (чтобы запугать публику), но:

– самое близкое к истине допущение – это 5% в течение двух лет, что, конечно, мало доказано (но это не так важно – бойтесь заболеть и все); другое дело лица из контактов с больными туберкулезом (семейный, медработники в противотуберкулезных учреждениях и др.) – в этих случаях риск заболеть существенно выше [2, 3, 4, 40, 44, 50, 55];

– особая проблема – ВИЧ-инфицированные: в этой ситуации можно ожидать до 10% заболевших туберкулезом в первый год и затем еще до 20–50% [43, 44, 54]; в развитых странах любые допущения не очень страшны – все ВИЧ-инфицированные находятся под наблюдением, но в развивающихся – ситуация не ясна; – сколько заболеет туберкулезом лиц с ЛТИ среди получающих иммунодепрессанты и из других групп риска?

О микробиологическом «субстрате» ЛТИ было сказано выше – им могут быть «дремлющие» микобактерии или какие-то «особые» формы *M. tuberculosis*. Но точно неизвестно, как происходит их «оживление» и, соответственно, восстановленные способности вызывать полноценное заболевание. Их пребывание в дормантном состоянии контролируется особыми «дормантными» антигенами [30, 53].

Что касается клинических признаков, то, кроме «туберкулезной интоксикации» у детей и подростков, нет ничего хотя бы относительно реального. Можно, конечно, рассуждать о наличии активности в так называемых «кальцинатах», но даже по данным компьютерной томографии часто не ясно – есть или нет в них проявления активного туберкулезного процесса (а если есть – ЛТИ ли это? – авт.).

Ну а с морфологическим «субстратом» совсем сложно, Как только что-то такое обнаруживают – это уже скорее не латентный, а настоящий туберкулез.

Заключение

Латентная туберкулезная инфекция сегодня находится в центре внимания фтизиатрии и ряда других отраслей медицины (вероятно, в первую очередь иммунологии). В принципе,

представления о том, что это такое, можно считать сформированными. Описаны некоторые особенности иммунного ответа, которые при ЛТИ частично отличаются от таковых при активном туберкулезе. В какой-то мере эти особенности зависят от отличий генетической структуры (наличия так называемых дремлющих микобактерий и ее генетического контроля приобрели некоторые реальные очертания. И сразу появился ряд работ, в которых диагностика ЛТИ и дифференциация этой «формы» туберкулеза от клинически манифестированного стала основываться на их использовании. Что касается методической «оснащенности» соответствующих диагностических тестов – то она есть. Сегодня это – тесты на высвобождение ИФН- γ , а возможно, и кожные пробы (типа туберкулиновых, например, проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ®) с использованием соответствующих АГ. Эти пробы должны послужить для выявления ЛТИ (в том числе в эпидемиологических исследованиях), ее дифференциации от последствий вакцинации БЦЖ (это удается уже сегодня с помощью проб на высвобождение ИФН- γ и пробы с ДИАСКИНТЕСТОМ®, использующими антигены RD1-локуса), а также прогноза перехода ЛТИ в активный туберкулез и диагностики последнего.

Вполне можно согласиться с мнением ряда авторов, которые считают, что диагностика и лечение ЛТИ являются «краеугольным камнем» среди всех аспектов туберкулеза, по крайней мере в развитых странах мира [31, 35].

Наверное, это так, если ЛТИ – правильный (отражающий сущность явления) термин. По крайней мере в странах с низкой пораженностью населения туберкулезом и, соответственно, низкой инфицированностью микобактериями (да если еще не вакцинируют детей БЦЖ), есть шансы пытаться (тем или иным способом) выявить произошедшее инфицирование (ЛТИ) и, следовательно, предупредить (? – авт.) развитие активного туберкулеза или хотя бы назначить лечение на ранней стадии заболевания.

Результаты исследований, изложенные в настоящем обзоре, свидетельствуют о том, что сегодня появились реальные перспективы для использования научных разработок в этой области (расшифровка генома *M. tuberculosis*, обнаружение дремлющих локусов) во фтизиатрической практике. Дормантные антигены уже начали применять для выявления ЛТИ, и, вероятно, очень скоро это может приобрести настоящее практическое значение.

Литература

1. Земскова З.С., Дорожкова И.Р. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция. // М.: Медицина, 1984. – 224 с.
2. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция – миф или реальность? // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 6. – С. 3-9.
3. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция – свойства возбудителя; реакции макроорганизма; эпидемиология и диагностика (IGRA-тесты, ДИАСКИНТЕСТ® и другие подходы), лечение. – М.: МНПЦБТ. – 2016. – 196 с.
4. Мутинская Л.А. Туберкулез у детей. – М.: ЗАО «Кудесники», 2004. – 196 с.
5. Скворцов Т.А., Ажикина Т.Л. Адаптивные изменения экспрессии генов *Mycobacterium tuberculosis* в ходе инфекционного процесса. // Биоорг. химия. – 2012. – Т. 38. – С. 391-405.
6. Слогоцкая 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. – № 1. – С. 99-103.
7. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. // Clin. Dev. Immunol. – 2011. – P. 814-943.
8. Al-Oraiey I. Diagnosis of latent tuberculosis: Can we do better? // Ann. Thorac. Med. – 2009. – Vol. 4. – N. 1. – P. 5-9.
9. Andersen P., Munk M., Pollock J. et al. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 1099-1104.
10. Barry C., Boshoff H., Dartois V. et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. // Nat. Rev. Microbiol. – 2009. – Vol. 7. – N. 12. – P. 845-855.
11. Belay M., Legesse M., Mihret A. et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines against Rv2031 are elevated during latent tuberculosis: a study in cohorts of tuberculosis patients, household contacts and community controls in an endemic setting. // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – N. 4. – e0124134.
12. Capuano S., Croix D., Pawar S. et al. Experimental *Mycobacterium tuberculosis* infection of cynomolgus macaques closely resembles the various manifestations of human *M. tuberculosis* infection // Infect. Immun. – 2003. – Vol. 71. – N. 10. – P. 5831-5844
13. Casey R., Blumenkrantz D., Millington K. et al. Enumeration of functional T-cell subsets by fluorescence-immunospot defines signatures of pathogen burden in tuberculosis. // PLoS One. – 2010. – Vol. 5. – N. 12. – e15619.
14. Chao M., Rubin E. Letting sleeping dogs lie: does dormancy play a role in tuberculosis? // Ann. Rev. Microbiol. – 2010. – Vol. 64. – P. 293-311.
15. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. // Nature. – 1998. – Vol. 393. – P. 537-544.
16. Commandeur S., van Meijgaarden K., Prins C. et al. An unbiased genome-wide *Mycobacterium tuberculosis* gene expression approach to discover antigens targeted by human T-cells expressed during pulmonary infection // J. Immunol. – 2013. – Vol. 190. – N. 4. – P. 1659-1671.
17. Corbière V., Pottier G., Bonkain F. et al. Risk stratification of latent tuberculosis defined by combined interferon gamma release assays. // PLoS One. – 2012. – Vol. 7. – N. 8. – e43285.
18. Demissie A., Leyten E.M., Abebe M. et al. Recognition of stage-specific mycobacterial antigens differentiates between acute and latent infections with *Mycobacterium tuberculosis* // Clin. Vaccine Immunol. – 2006. – Vol. 13. – N. 2. – P. 179-186.

19. Dheda K, Schwander S, Zhu B. et al. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. // *Respirology*. – 2010. – Vol. 15. – P. 433–450.
20. Diel R., Goletti D., Ferrara G. et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37. – N. 1. – P. 88-99.
21. Ernst J. The immunological life cycle of tuberculosis // *Nat. Rev. Immunol.* – 2012. – Vol. 12. – N. 8. – P. 581-591.
22. Esmail H., Barry E., Wilkinson R. Understanding latent tuberculosis: the key to improved diagnostic and novel treatment strategies. // *Drug. Discov. Today*. – 2012. – Vol. 17. – N. 9-10. – P. 514-521.
23. Garton N., Waddell S., Sherratt A. et al. Cytological and transcript analyses reveal fat and lazy persistor-like bacilli in tuberculous sputum // *PLoS Med.* – 2008. – Vol. 5. – N. 4. – e75.
24. Govender L., Abel B., Hughes E. et al. Higher human CD4 T cell response to novel *Mycobacterium tuberculosis* latency associated antigens Rv2660 and Rv2659 in latent infection compared with tuberculosis disease. // *Vaccine*. – 2010. – Vol. 29. – N. 1. – P. 51-57.
25. Harari A., Rozot V., Bellutti Enders F. et al. Dominant TNF- α (+) *Mycobacterium tuberculosis*-specific CD4+ T cell responses discriminate between latent infection and active disease. // *Nat. Med.* – 2011. – Vol. 17. – N. 3. – P. 372-376.
26. Harboe M., Oettinger T., Wiker H. et al. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG. // *Infect. Immun.* – 1996. – Vol. 64. – N. 1. – P. 16-22.
27. Hinks T., Dosanjh D., Innes J. et al. Frequencies of region of difference 1 antigen-specific but not purified protein derivative-specific gamma interferon-secreting T cells correlate with the presence of tuberculosis disease but do not distinguish recent from remote latent infections. // *Infect. Immun.* – 2009. – Vol. 77. – N. 12. – P. 5486-5495.
28. Horsburgh C. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – N. 20. – P. 2060-2067.
29. Johnson P., Stuart R., Grayson M. et al. Tuberculin-purified protein derivative-, MPT-64-, and ESAT-6-stimulated gamma interferon responses in medical students before and after *Mycobacterium bovis* BCG vaccination and in patients with tuberculosis // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 1999. – Vol. 6. – N. 6. – P. 934-937.
30. Kunnath-Velayudhan S., Gennaro M. Immunodiagnosis of tuberculosis: a dynamic view of biomarker discovery. // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2011. – Vol. 24. – N. 4. – P. 792-805.
31. Lalvani A., Pareek M. A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection. // *Br. Med. Bull.* – 2010. – Vol. 93. – P. 69-84.
32. Lawn S., Wood R., Wilkinson R. Changing concepts of «latent tuberculosis infection» in patients living with HIV infection. // *Clin. Dev. Immunol.* – 2011: pii: 980594.
33. Lin P., Rodgers M., Smith L. et al. Quantitative comparison of active and latent tuberculosis in the cynomolgus macaque model. // *Infect. and Immun.* – 2009. – Vol. 77. – N. 10. – P. 4631-4642.
34. Mack U., Migliori G., Sester M. et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33. – P. 956-973.
35. Mazurek G., Jereb J., Vernon A. et al. Updated guidelines for using interferon gamma release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection. // *MMWR Recomm. Rep.* – 2010. – Vol. 59. – P. 1-25.
36. 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. – Vol. 146. – P. 340-354.
37. Millington K., Innes J., Hackforth S. et al. Dinamic relationship between IFN-gamma and IL-2 profile of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells and antigen load. // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – N. 8. – P. 5217-5226.
38. Millington K., Fortune S., Low J. et al. Rv3615c is a highly immunodominant RD1 (Region of Difference 1)-dependent secreted antigen specific for *Mycobacterium tuberculosis* infection. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108. – N. 14. – P. 5730-5735.
39. Mori T., Sakatani M., Yamagishi F. et al. Specific detection of tuberculosis infection: An interferon-gamma-based assay using new antigens. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 170. – P. 59-64.
40. Pai M., Kalantri S., Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. // *Expert. Rev. Mol. Diagn.* – 2006. – Vol. 6. – P. 413-422.
41. Park H., Guinn K., Harrell M. et al. Rv3133c/dosR is a transcription factor that mediates the hypoxic response of *Mycobacterium tuberculosis*. // *Mol. Microbiol.* – 2003. – Vol. 48. – P. 833-843.
42. Peyron P., Vaubourgeix J., Poquet Y. et al. Foamy macrophages from tuberculous patients' granulomas constitute a nutrient-rich reservoir for *M. tuberculosis* persistence // *PLoS. Pathog.* – 2008. – Vol. 4. – N. 11. – e1000204.
43. Rangaka M., Diwakar L., Seldon R. et al. Clinical, Immunological, and epidemiological importance of antituberculosis T cell responses in HIV-infected Africans. // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 44. – P. 1639-1646.
44. Rangaka M., Wilkinson K., Glynn J. et al. Predictive value of interferon- γ release assay for incident active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 12. – N. 1. – P. 45-55.
45. Rieder H. Socialization patterns are key to the transmission dynamics of tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* – 1999. – Vol. 3. – N. 3. – P. 177-178.
46. Rueda C., Martin N., Garcia L., Rojas M. Characterization of CD4 and CD8 T cells producing INF-gamma in human latent and active tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb).* – 2010. – Vol. 90. – N. 6. – P. 346-353.
47. Russell D., Cardona P., Kim M. et al. Foamy macrophages and the progression of the human tuberculosis granuloma // *Nat. Immunol.* – 2009. – Vol. 10. – N. 9. – P. 943-948.
48. Rustad T., Harrell M., Liao R. Sherman D. The enduring hypoxic response of *Mycobacterium tuberculosis*. In: *The immunological life cycle of tuberculosis* // *Nat. Rev. Immunol.* – 2012. – Vol. 12. – N. 8. – P. 581-591.

49. Sargentini V., Mariotti S., Carrara S. et al. Cytometric detection of antigen-specific INF-gamma/IL-2 secreting cells in the diagnosis of tuberculosis. // *BMC Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 9. – P. 99.
50. Schluger N., Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB. // *Chest.* – 2010. – Vol. 138. – N. 6. – P. 1456-1463.
51. Schnappinger D., Ehrh S., Voskuil M. et al. Transcriptional adaptation of *Mycobacterium tuberculosis* within macrophages: insights into the phagosomal environment // *J. Exp. Med.* – 2003. – Vol. 198. – N. 5. – P. 693-704.
52. Schuck S., Mueller H., Kunitz F. et al. Identification of T-cell antigens specific for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4. – N. 5. – e5590.
53. Serra-Vidal M., Latorre I., Franken K. et al. Immunogenicity of 60 novel latency-related antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. // *Front. Microbiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 517.
54. Sester M., Sotgiu G., Lanqe C. et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. // *Eur. Respir. J.* – 2011. – Vol. 37. – N. 1. – P. 100-111.
55. Vekemans J., Lienhardt C., Sillah J. et al. Tuberculosis contacts but not patients have higher gamma interferon responses to ESAT-6 than do community controls in The Gambia. // *Infect. Immun.* – 2001. – Vol. 69. – N. 10. – P. 6554-6557.
56. Wallis R., Pai M., Menzies D. et al. Biomarkers and diagnostics for tuberculosis: progress, needs, and translation into practice. // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 1920-1937.
57. Wergeland I., Assmus J., Dyrhol-Riise A. et al. T regulatory cells and immune activation in *Mycobacterium tuberculosis* infection and effect of preventive therapy. // *Scand. J. Immunol.* – 2010. – Vol. 73. – N. 3. – P. 234-242.
58. Wyndham-Thomas C., Corbière V., Dirix V. et al. Key role of effector memory CD4+ T lymphocytes in a short-incubation heparin-binding hemagglutinin gamma interferon release assay for the detection of latent tuberculosis // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2014. – Vol. 21. – N. 3. – P. 321-328.
59. Zhang T., Li S., Williams K. et al. Short-course chemotherapy with TMC207 and rifapentine in a murine model of latent tuberculosis infection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 184. N. 6. – P. 732-737.

Сведения об авторе

Литвинов Виталий Ильич – научный руководитель ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», доктор медицинских наук, профессор, академик РАН
 Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
 Тел. +7 (499) 268-04-15
 e-mail: mnpbtlv@yandex.ru