

ЧТО ТАКОЕ ЛАТЕНТНАЯ ТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ: ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

В.И. Литвинов

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

Латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) называют диагностированное с помощью иммунологических тестов инфицирование микобактериями туберкулеза без клинико-рентгенологического и бактериологического подтверждения наличия заболевания туберкулезом.

Известно, хотя и не полностью, какие изменения происходят в микобактериях при их латентном (дормантном) состоянии и какими генетическими системами они определяются [1, 4, 5, 11, 18, 24, 28, 31, 32].

Имеются работы, свидетельствующие о том, что *M. tuberculosis*, в первую очередь в макрофагах, могут под влиянием внешних воздействий существенно менять свой «метаболический репертуар» и впадать в **нереплицирующееся состояние**, что связано с гипоксией (конечно, в сочетании с целым рядом других метаболических изменений). Такую ситуацию называют «выживанием в дормантном состоянии» (*DOS-dormancy survival*), кодируемым Dos-регулоном. Затем следует индукция целого ряда генов, в первую очередь *Enduring Hypoxic Response* (EHR) – регулона длительной гипоксии; они усиливают и пролонгируют гипоксию [6, 18, 38, 44].

Регуляторная система DosR-DosS (DosRST), состоящая из двух сенсорных киназ DosS (Rv3132c) и DosT (Rv2027c) и регулятора ответа DosR (Rv3133c), является регулоном дормантности. Он насчитывает до 50 генов: семь основных, так называемых *кóровых групп* и десять дополнительных генов, включенных в цепочку анаэробного метаболизма микобактерий. Регулятор ответа DosR и DosR-регулон играют ключевую роль в адаптации микобактерий к гипоксии. Впоследствии при нарастании негативных воздействий на микобактерию включается более сложный регулон длительного гипоксического ответа EHR (*enduring hypoxic response*), который насчитывает порядка 230 генов. EHR обеспечивает микобактерии продолжительное существование вне клеточного цикла (т.е. без репликации с последующим делением) в агрессивных условиях макрофагальной фаголизосомы [7].

M. Serra-Vidal и соавт. [47] изучили 60 рекомбинантных антигенов, связанных с латентной инфекцией – их действие на продукцию ИФН- γ лейкоцитами крови больных туберкулезом, лиц с ЛТИ и не инфицированных *M. tuberculosis*. Антигены

были сгруппированы, исходя из предполагаемой (или известной) функции, связанной с латентностью: дормантность, клеточное «голодание», реактивация и т.д. Было показано, что в каждой группе хотя бы один антиген индуцировал различия в продукции интерферона (статистически значимые). Наиболее выраженный иммунный ответ (*in vitro*) в зависимости от статуса обследуемого вызывал антиген Rv1733, относящийся к регулону дормантности.

С фазами жизненного цикла *M. tuberculosis* связаны разные изменения в микро- и макроорганизме, в том числе и появление различных «продуктов жизнедеятельности» микобактерий, которые могут быть идентификаторами латентной инфекции. В литературе имеются некоторые косвенные данные о морфологических проявлениях латентной туберкулезной инфекции, полученные на экспериментальных моделях [16, 53].

Эти данные явились основанием для предположения о том, что для разных стадий туберкулезной инфекции (в том числе латентной) характерны количественные и качественные различия вида и числа иммунокомпетентных (и «вспомогательных») клеток и продуцируемых ими медиаторов [28]. Исследования, выполненные на обезьянах, показали, что активное заболевание связано с большим количеством казеозных гранул, высокими показателями CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток и увеличением доли Т-клеток, экспрессирующих рецепторы хемокинов (CCR5 и CXCR3), а также с увеличением в легких числа Т-клеток, продуцирующих ИФН- γ в реакциях на белки *M. tuberculosis* (ESAT6 и CFP-10), по сравнению с латентной инфекцией [29, 30]. Известно, что Т-клетки-эффекторы продуцируют преимущественно ИФН- γ , эффекторы памяти одновременно ИФН- γ и ИЛ-2, а клетки центральной памяти – ИЛ-2 [33].

При туберкулезе большинство антигенспецифических Т-клеток является эффекторами, а при ЛТИ – относятся к клеткам центральной памяти [19, 46]. Однако только недавно появились возможности на основании их определения различать туберкулез как болезнь и ЛТИ, которая болезнью не является, или обнаруживать следы перенесенного туберкулеза, при которых велик риск развития туберкулеза (его рецидива) [22, 23, 32, 36, 37, 48].

Сегодня опубликован целый ряд работ об эпидемиологии ЛТИ, основанных на результатах постановки кожных туберкулиновых проб. 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 [34, 36, 37, 41, 43, 51]¹.

Диагностика латентной туберкулезной инфекции основана на иммунологических тестах, выполняемых как *in vivo* (кожная туберкулиновая проба, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – ATP), так и *in vitro* – сегодня это в основном тесты IGRA (*Interferon-Gamma Release Assay* – анализ высвобождения гамма-интерферона), имеющие разные коммерческие наименования.

Особое значение иммунодиагностика латентной инфекции имеет в группах риска развития туберкулеза – социальных (лица из контакта с больными туберкулезом, мигранты, лица БОМЖ и др.) и медицинских (ВИЧ-инфицированные, больные, получающие иммунодепрессанты при ревматологической патологии, трансплантации и др.) [1, 5, 11, 13, 15, 35, 40, 42, 43, 53].

Проба с ATP превосходит туберкулиновые пробы при дифференциальной диагностике инфицирования *M. tuberculosis* (первоначально латентной инфекции) и вакцинного эффекта у детей. Этот тест сегодня также незаменим для выявления ЛТИ как в социальных, так и «медицинских» группах особого риска заболеть туберкулезом [2, 3, 8, 10].

Проба с ATP и тесты IGRA (QuantiFERON-TB Gold In Tube и T-SPOT.TB) имеют примерно одинаковую информативность при выявлении латентного и активного туберкулеза [2, 10]. Однако проба с ATP существенно дешевле. Имеются также проблемы, связанные с нежеланием пациентов или их родителей (при обследовании детей) производить забор крови из вены (для тестов IGRA), или, наоборот (что однако бывает реже), для ряда пациентов нежелательным является повторное посещение медицинского учреждения для оценки пробы с введением аллергена внутрикожно.

Важнейшей проблемой также является идентификация раннего выявления перехода ЛТИ в локальную форму туберкулеза, или, по-другому, заболевание туберкулезом (хотя были охарактеризованы гены, имеющие отношение к контролю выхода микобактерий из дормантного состояния –

ресусцитации – *Rpf* [21, 24]). Однако сегодня практическое применение имеющихся методов не дает возможности дифференцировать болезнь от латентной инфекции только по иммунологическим пробам [14, 17, 22, 23, 26, 36, 37, 39, 51]. Сложными остаются вопросы оптимальных схем предотвращения клинической манифестации туберкулеза (превентивное лечение) [12, 20, 25, 27, 32, 36, 37, 45, 49, 50].

Таким образом, несмотря на многочисленные разноплановые публикации, в названиях которых имеется словосочетание «латентная туберкулезная инфекция», сегодня начинают выкристаллизовываться реальные представления по этой проблеме.

Что самое главное – создается впечатление, что такая инфекция имеется. Об этом свидетельствует в **теоретическом** плане обнаружение конкретных «дормантных» локусов микобактерий, а в **практическом** – возможность перехода выявляемой иммунологическими тестами инфекции в «манифестную» – активную.

Разумеется, остаются многие нерешенные или лишь частично решенные вопросы:

- Необходимо глубже изучить, как и в какие сроки реверсируют в «полноценные» микобактерии дремлющие особи, что при этом происходит в микро- и макроорганизмах.
- Следует разработать иммунологические методы выявления перехода латентной инфекции в активную. Сегодня только иммунология ответа на этот вопрос не дает, требуется комплексное обследование пациентов.
- Необходимо дальнейшее совершенствование выявления ЛТИ как в «широком плане» – с помощью специфических тестов, подобных пробе с ATP или тестов IGRA, так и более конкретно – на «дормантные» антигены.
- Следует более широко и вместе с тем целенаправленно использовать разработанные и испытываемые в настоящее время методы для выявления такой инфекции у вакцинированных детей и в группах высокого риска развития туберкулеза. При этом важно точно установить, какие тесты следует применять в каждой клинической и эпидемиологической ситуации.
- Сегодня также нельзя сказать, что превентивная терапия латентной инфекции окончательно разработана. Для того чтобы оценить ее эффективность у разных групп пациентов необходимы длительные контролируемые исследования.

В итоге можно констатировать, что, несмотря на многочисленные перегибы и неразбериху, создаваемые многими лабораторными работниками и клиницистами, желающими приобщиться к проблеме латентной инфекции, дело движется и довольно успешно.



¹ По большей части все эти «конкретные проценты» – фантазия. (Прим. авт.)

Литература

1. Борисов С.Е., Лукина Г.В., Слогоцкая Л.В. и др. Скрининг и мониторинг туберкулезной инфекции у ревматологических больных, получающих генно-инженерные биологические препараты // *Туберкулез и болезни легких*. – 2011. – № 6 – С. 42-50.
2. Ванеева Т.В., Куликовская Н.В., Краснова М.А. и др. Результаты применения иммунологических методов диагностики туберкулеза *in vivo* и *in vitro* у больных ВИЧ-инфекцией // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. – 2016. – № 2. – С. 66-71.
3. Кожная проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / под ред. М.И. Пальцева. – М.: ШИКО, 2011. – 256 с.
4. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция – миф или реальность? // *Туберкулез и болезни легких*. – 2011. – № 6. – С. 3-9.
5. Литвинов В.И. Латентная туберкулезная инфекция: свойства возбудителя; реакция макроорганизма; эпидемиология и диагностика (IGRA-тесты, ДИАСКИНТЕСТ® и другие подходы), лечение. – М.: МНПЦБТ, 2016. – 194 с.
6. Литвинов В.И. «Дремлющие» микобактерии, дормантные локусы, латентная туберкулезная инфекция // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. – 2016. – № 2. – С. 5-13.
7. Скорцов Т.А., Ажикина Т.Л. Адаптивные изменения экспрессии генов *Mycobacterium tuberculosis* в ходе инфекционного процесса // *Биоорг. химия*. – 2012. – Т. 38. – С. 391-405.
8. Слогоцкая Л.В., Кочетков Я.А., Сенчихина О.Ю. Эффективность нового кожного теста (Диаскинтест) при выявлении инфицированных и заболевших подростков среди контактировавших с больными туберкулезом // *Вопр. соврем. педиатрии*. – 2011. – Т. 10. – № 3. – С. 70-75.
9. Слогоцкая Л.В., Иванова Д.А., Сенчихина О.Ю. и др. Сравнительное исследование результатов кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и лабораторного теста QuantiFERON-GIT у детей и подростков с туберкулезной инфекцией // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. – 2013. – № 2. – С. 45-50.
10. 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. // *Педиатр. фармакология*. – 2015. – № 1. – С. 99-103.
11. Ahmad S. Pathogenesis, immunology, and diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // *Clin. Dev. Immunol.* – 2011. – P. 814-943.
12. Ai J., Ruan Q., Liu Q., Zhang W. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements // *Emerg. Microbes. Infect.* – 2016. – Vol. 5. – e 10.
13. Al-Oraiey I. Diagnosis of latent tuberculosis: Can we do better? // *Ann. Thorac. Med.* – 2009. – Vol. 4. – N. 1. – P. 5-9.
14. Alsdurf H., Hill P., Matteelli A. et al. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis // *Lancet. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16. – N. 11. – P. 1269-1278.
15. Auguste P., Tsertsvadze A., Court R. et al. A systematic review of economic models used to assess the cost-effectiveness of strategies for identifying latent tuberculosis in high-risk groups // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2016. – Vol. 99. – P. 81-91.
16. 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.
17. Bibbins-Domingo K., Grossman D., Curry S. et al. Screening for latent tuberculosis infection in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation statement // *J. Amer. med. Ass.* – 2016. – Vol. 316. – N. 9. – P. 962-969.
18. Cardona P. A dynamic reinfection hypothesis of latent tuberculosis infection // *Infection*. – 2009. – Vol. 37. – P. 80-86.
19. Casey R., Blumenkrantz D., Millington K. et al. Enumeration of functional T-cell subsets by fluorescence-immunospot defines signatures of pathogen burden in tuberculosis // *PLoSOne*. – 2010. – Vol. 5. – N. 12. – e15619.
20. Chee C., KhinMar K., Gan S. et al. Latent tuberculosis infection treatment and T-cell responses to *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 175. – N. 3. – P. 282-287.
21. Commandeur S., van Meijgaarden K., Prins C. 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.
22. 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(a). – Vol. 37. – N. 1. – P. 88-99.
23. Diel R., Loddenkemper R., Niemann S. et al. Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon- γ release assay for developing active tuberculosis: an update // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011(b). – Vol. 183. – P. 88-95.
24. Ernst J. The immunological life cycle of tuberculosis // *Nat. Rev. Immunol.* – 2012. – Vol. 12. – N. 8. – P. 581-591.
25. Fox G., Dobler C., Marais B., Denholm J. Preventive therapy for latent tuberculosis infection-the promise and the challenges // *Int. J. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 9712 – N. 16. – P. 31223-31231.
26. Higuchi K., Harada N., Fukazawa K. et al. Relationship between whole-blood interferon-gamma responses and the risk of active tuberculosis // *Tuberculosis (Edinb.)*. – 2008. – Vol. 88. – N. 3. – P. 244-248.
27. Kahwati L., Feltner C., Halpern M. et al. Primary care screening and treatment for latent tuberculosis infection in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force // *J. Amer. med. Ass.* – 2016. – Vol. 316. – N. 9. – P. 970-83.
28. Kuhnath-Velayudhan S., Gennaro M. Immunodiagnosis of tuberculosis: a dynamic view of biomarker discovery // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2011. – Vol. 24. – N. 4. – P. 792-805.
29. Lin M., Ottenhoff T. Host-pathogen interactions in latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: identification of new targets for tuberculosis intervention // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. – 2008. – Vol. 8. – P. 15-29.

30. Lin P., Rodgers M., Smith L. et al. Quantitative comparison of active and latent tuberculosis in the cynomolgus macaque model // *Infection and Immunity*. – 2009. – Vol. 77. – N. 10. – P. 4631-4642.
31. 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.
32. 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.
33. Millington K., Innes J., Hackforth S. et al. Dynamic relationship between IFN-gamma and IL-2 profile of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cell and antigen load // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178. – N. 8. – P. 5217-5226.
34. 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.
35. Mulder C., van Deutekom H., Huisman E. et al. Role of the Quanti-FERON(R)-TB Gold In-Tube assay in screening new immigrants for tuberculosis infection // *Eur. Respir. J.* – 2012. – Vol. 40. – N. 6. – P. 1443-1449.
36. Pai M., O'Brien R. New diagnostics for latent and active tuberculosis: state of the art and future prospects // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2008(a). – Vol. 29. – P. 560-568.
37. Pai M., Zwerling A., Menzies D. Systematic review: T-cell based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // *Ann. Intern. Med.* – 2008(b). – Vol. 149. – N. 3. – P. 177-184.
38. 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.
39. Petruccioli E., Scriba T., Petrone L. et al. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 48. – N. 6. – P. 1751-1763.
40. 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.
41. Ravn P., Munk M., Andersen A. et al. Prospective evaluation of a whole blood test using *Mycobacterium tuberculosis* specific antigen ESAT-6 and CFP10 for diagnosis of active tuberculosis // *Clin. Diagn. Labor. Immunol.* – 2005. – Vol. 12. – N. 4. – P. 491-496.
42. Roth P., Grim S., Gallitani S. et al. Serial testing for latent tuberculosis infection in transplant candidates: a retrospective review // *Transpl. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 18. – N. 1. – P. 14-21.
43. Ruan Q., Zhang S., Ai J. et al. Screening of latent tuberculosis infection by interferon-γ release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis // *Clin. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 35. – N. 2. – P. 417-425.
44. Rustad T., Harrell M., Liao R., Sherman D. The enduring hypoxic response of *Mycobacterium tuberculosis* // *PLoS. One.* – 2008. – Vol. 3. – N. 1. – e1502.
45. Sandgren A., Vonk Noordegraaf-Schouten M., van Kessel F. et al. Initiation and completion rates for latent tuberculosis infection treatment: a systematic review // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 204.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. Sharma S., Sharma A., Kadiravan T., Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB // *Evid. Based. Child. Health.* – 2014. – Vol. 9. – N. 1. – P. 169-294.
50. Stuurman A., Vonk Noordegraaf-Schouten M., van Kessel F. et al. Interventions for improving adherence to treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review // *BMC Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 16. – P. 257.
51. Turetz M., Ma K. Diagnosis and management of latent tuberculosis // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 29. – N. 2. – P. 205-211.
52. 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.
53. 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.
54. Wong S., Gao Q., Tsoi K. et al. Effect of immunosuppressive therapy on interferon γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis // *Thorax.* – 2016. – Vol. 71. – N. 1. – P. 64-72.

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 (495) 268-04-15
 e-mail: mnpbtlv@yandex.ru