



В.І. Петренко, С.Б. Норейко, Я.В. Бондаренко,
І.О. Галан, О.В. Стополянський

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Сучасний погляд на механізм виникнення та розвиток латентної туберкульозної інфекції. Огляд літератури

Розглянуто сучасну концепцію розуміння латентної туберкульозної інфекції. Проаналізовано 64 літературних джерела із електронних баз медичних публікацій, переважно PubMed.

Близько чверті населення світу інфіковано мікобактерією туберкульозу. Більшість інфікованих осіб здатна стримувати мікобактерії туберкульозу, які перебувають у стані латентної інфекції без будь-яких виявів активного захворювання. Відносно невелика частка (5–10 %) осіб захворіє на туберкульоз протягом життя. На сучасному етапі неможливо виявити латентні мікобактерії туберкульозу, тому немає змоги визначити осіб, які, будучи, імовірно, інфікованими та безсимптомними носіями, позбулися мікобактерій туберкульозу, а також тих, хто залишається латентно інфікованим, або у кого латентне інфікування прогресуватиме до неспроможності контролювати мікобактерії туберкульозу і зрештою розвинується активний туберкульоз. Догма про бінарну природу туберкульозної інфекції (активний туберкульоз або латентна туберкульозна інфекція) є надмірно спрощеною і нині її вважають застарілою концепцією. Розуміння всіх імунних компонентів та реакцій, які є сутністю латентної туберкульозної інфекції або резистентності до неї, до постійного контролю за мікобактеріями туберкульозу або навіть їхньої елімінації з організму господаря має вирішальне значення для розуміння захисного імунітету від мікобактерії туберкульозу.

Дослідження імунної відповіді на мікобактерії туберкульозу в осіб, резистентних до латентної туберкульозної інфекції, можуть дати уявлення про альтернативні механізми захисту від мікобактерій туберкульозу, лікування туберкульозу та підходи до розробки вакцини.

Ключові слова

Латентна туберкульозна інфекція, туберкульоз, контроль за мікобактеріями туберкульозу.

Туберкульоз відомий людству з давніх часів: протягом тисяч років люди інфікуються мікобактерією туберкульозу (МБТ). Однак, незважаючи на всі досягнення в різних галузях медицини, спрямованих на завзяту боротьбу зі сухотами, туберкульоз залишається основною інфекційною причиною смерті, тимчасово поступившись першим місцем COVID-19 [23, 60]. Близько чверті населення світу інфіковано МБТ, тобто близько 2 млрд осіб, з них майже 70 млн дітей і підлітків віком до 15 років [46–48, 60]. Однак 90 % інфікованих осіб залишаються без-

симптомними носіями МБТ. Отже, більшість інфікованих осіб здатна стримувати МБТ, тобто перебувають у стані латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ) без будь-яких виявів активного захворювання, а деякі навіть можуть позбутися інфекції. Відносно невелика частка (5–10 %) осіб захворіє на туберкульоз протягом життя. Оскільки МБТ використовує механізми внутрішньоклітинного виживання та ухилення від імунітету, успішний контроль за туберкульозною інфекцією передбачає залучення всіх ланок імунної системи [3, 8, 47, 62].

Захворювання поширюється, коли хворі на туберкульоз виділяють МБТ у повітря (наприклад, при кашлі). Зазвичай хвороба вражає леге-

ні (легеневий туберкульоз), але також може вражати інші локалізації (позалеженевий туберкульоз) [60]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у 2020 р., на туберкульоз захворіло 9,9 млн осіб та 1,5 млн померли від нього. Нині туберкульоз разом із COVID-19 залишається найсмертоноснішою інфекцією у світі [60].

Деякі невдачі програм боротьби з туберкульозом і відсутність високоефективної вакцини проти туберкульозу привернули увагу до найперших подій у патогенезі туберкульозу, а саме — потрапляння МБТ в організм і контроль за МБТ у легенях людини. Хоча МБТ не є облігатними внутрішньоклітинними патогенами, вони проводять більшу частину свого інфекційного циклу всередині фагоцитів господаря, а гранульома — відповідь тканини на туберкульозну інфекцію є надзвичайно багатого на макрофаги структурою [3, 18].

Завдяки здатності інфікувати макрофаги та виживати в них МБТ можуть персистувати і спричиняти у більшості осіб клінічно неявну інфекцію, яку називають ЛТБІ. На сучасному етапі неможливо виявити латентні МБТ, тому немає змоги визначити осіб, які, будучи, імовірно, інфікованими та безсимптомними носіями, позбулися МБТ [3, 22, 61], а також тих, хто залишається латентно інфікованим, або у кого латентне інфікування прогресуватиме до неспроможності контролювати МБТ і зрештою розвинується активний туберкульоз.

Нині можливе виявлення імунної клітинної відповіді на антигени МБТ у вигляді позитивного туберкулінового шкірного тесту (ТШТ) та/або аналізу вивільнення інтерферону- γ (ІФН- γ) у крові (IGRA-тест) як маркер виявлення ймовірної ЛТБІ [3, 11, 14, 22, 29, 30, 35, 58, 61]. Отже, термін ЛТБІ не відповідає механізму виникнення [3].

Для проведення огляду літератури проаналізовано 64 літературних джерела з електронних баз медичних публікацій, переважно PubMed.

За останнє десятиліття завдяки технологічним досягненням у транскрипційному профілюванні, візуалізації *in vivo* та інноваційним і всебічним клінічним дослідженням, які дали змогу отримати повніше уявлення про патогенез туберкульозу, широкого визнання отримала концепція, що туберкульозна інфекція має спектр виявів і широкий діапазон наслідків, зокрема резистентність (відсутність ознак інфекції, незважаючи на повторний вплив МБТ); спочатку інфікування, але здатність до ерадикації МБТ; інфікованість, але безсимптомність та стабільність; латентна інфікованість з високим ризиком реактивації;

активний туберкульоз із хронічними симптомами; блискавичне тяжке захворювання на туберкульоз. Догма про бінарну природу МБТ-інфекції (активний туберкульоз або ЛТБІ) є надмірно спрощеною і нині її вважають застарілою концепцією [1, 3, 15, 40, 41].

Оскільки, за оцінками ВООЗ, чверть населення світу латентно інфікована МБТ, існує великий резервуар туберкульозної інфекції, з якого може виникнути захворювання на туберкульоз, що спричинить розвиток його всесвітньої пандемії [26]. Розуміння всіх імунних компонентів та реакцій, які є сутністю ЛТБІ або резистентності до неї, до постійного контролю за МБТ або навіть їхньої елімінації з організму господаря, має вирішальне значення для уявлення про захисний імунітет від МБТ та виявлення осіб з високим ризиком розвитку туберкульозу [21]. Генетичні дослідження виявили, що МБТ мають різні чинники, які призвели до еволюційного успіху збудника туберкульозу. Імовірно, МБТ еволюціонувала разом із людиною понад 6000 років, набувши способи уникнення вродженого та адаптивного імунного захисту, що сприяло її успішному виживанню всередині клітини [3, 5, 12, 21, 34, 37, 45].

Моделі на тваринах важливі для розуміння як патогенезу, так і імунітету до туберкульозу. Такі моделі дали уявлення про основні механізми патогенезу туберкульозу, особливо під час ранніх реакцій господаря, спрямованих на контроль і стримування МБТ у дихальних шляхах. Однак лише деякі з них відображують різноманітність реакції людини на туберкульозну інфекцію. Дослідники дійшли висновку, що жодна модель на тварині повністю не відтворює людського туберкульозного синдрому із різноманітним стадій. Крім того, інфікування МБТ є гетерогенним явищем на рівні як патогенезу, так і імунітету [3, 10, 38, 42, 49, 64].

Моделі на мишах не відтворюють стану ЛТБІ. Миші здатні контролювати початкову туберкульозну інфекцію, яка згодом переходить у хронічний стан та повільно прогресує аж до смерті тварини. Миша не є моделлю ЛТБІ. Гранульоми миші та людини відрізняються за організаційними характеристиками. Гранульоми у людей мають упорядкованішу архітектуру, часто з казеозним некрозом у центрі, який може бути оточений периферичним валом фіброзу. Моделі на морських свинках та кроликах виявили більш подібні до людських гранульоми, але ЛТБІ не була продемонстрована в жодній із цих моделей тварин [3, 42].

У яванських макак, інфікованих малими дозами МБТ, розвивається як активний туберкульоз, так і ЛТБІ, подібна до такої у людей, що дає змогу

вивчити клінічно безсимптомні ранні вияви інфекції [64]. За даними літератури нелюдські примати, особливо макаки, були безцінними моделями МБТ-інфекції легень. Макаки демонструють дивовижну подібність до людей практично в усіх аспектах анатомії та фізіології [10, 36, 38, 39].

У літературі показано, що макаки та люди мають загальні клінічні вияви туберкульозу, зокрема легеневі та позалегеневі ознаки і симптоми [9, 10, 24, 36, 38]. Таким чином вони відображують повний спектр реакцій господаря та клінічних виявів, які найбільше нагадують такі, як у людини [10, 36]. Макаки розрізняються за сприйнятливістю до МБТ: близько 90 % макак-резусів та 60 % макак-крабоїдів хворіють на туберкульоз після інфекції дихальних шляхів малими дозами [10, 24, 36]. Обидві моделі макак використовують для вивчення патогенезу туберкульозу та реакцій на протитуберкульозну вакцину, а також дають важливу інформацію про імунні кореляти захисту, опосередковані Т-клітинами і В-клітинами, та механізми захисту від МБТ і прогресування до захворювання на туберкульоз в умовах імуносупресії (наприклад, Simian Immunodeficiency Virus) та виснаження Т-клітин і В-клітин [4, 9, 10, 31, 36, 38, 42, 49, 64]. Модель яванського макака має вищий рівень контролю МБТ і більше підходить для дослідження перших подій у легенях, що призводять до розвитку гранульоми та ЛТБІ або прогресування до активного захворювання [10, 24, 36, 42, 49]. Моделі гранульоми людини дають змогу аналізувати ранні взаємодії господаря і патогену під час інфекції МБТ [6]. Вони поєднують такі клітини, як мононуклеарні фагоцити, лімфоцити, фібробласти та епітеліальні клітини, і дають змогу досліджувати вплив різних імунних компонентів людини на раннє формування гранульоми. Тести на пригнічення росту мали певний успіх у таких моделях захворювань, як малярія, вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), менінгіт, туберкульоз [17, 54, 55, 59].

Тести на пригнічення росту мікобактерій (MGIA) є ще одним інструментом для оцінки імунних відповідей *in vitro/ex vivo* на МБТ у людей [27, 55]. Імунні механізми, що беруть участь в інгібуванні росту мікобактерій MGIA, є цінним інструментом для з'ясування механізмів, що лежать в основі імунного контролю за ростом мікобактерій, зокрема захисту від МБТ *in vivo*. Такі системи контролюються та ними легко маніпулювати, наприклад, за допомогою виснаження або додавання певних типів клітин чи імунних медіаторів. Однак ці системи *in vitro* мають обмеження, такі як коротка тривалість інфекції, обме-

жена різноманітність типів клітин і нездатність моделювати кінетику рекрутування імунних клітин. З огляду на повільно зростаючий, примхливий характер мікобактерій, складність моделей зараження та прогалини у розумінні імунології туберкульозу розробка успішного MGIA є актуальним завданням. Ці моделі, ймовірно, будуть дедалі складнішими та сприятимуть розумінню формування гранульоми людини. Однак, оскільки імунний біомаркер захисту від туберкульозу не виявлено, такий аналіз може змінити правила гри у цій галузі [3, 9, 12, 27, 31].

Згідно з дослідженнями на тваринах, після вдихання деякі МБТ досягають дистальних відділів альвеол, де поглинаються альвеолярними макрофагами, резидентними дендритними клітинами (DC) і рекрутованими мононуклеарними фагоцитами [2, 3, 27, 49, 51, 57]. Інфіковані клітини переміщуються в місцеві лімфоїдні тканини (наприклад, лімфоїдну тканину бронхів або медіастинальні лімфатичні вузли), де антигени МБТ піддаються процесингу і презентуються DC для ініціації адаптивної імунної відповіді. У більшості випадків це призводить до формування легеневої гранульоми, яка контролює або усуває МБТ [22, 63]. Нездатність адаптивних, переважно клітинно-опосередкованих імунних відповідей на контроль за МБТ, як, наприклад, у новонароджених та на пізніх стадіях ВІЛ-інфекції, призводить до прямого прогресування від інфекції до легеневого або дисемінованого (поширеного) туберкульозу [2, 3, 27, 51, 57].

Гранульома, яка становить собою організовану сферичну структуру, є патогістологічною ознакою туберкульозу. Класична гранульома має некротичне (казеозне) ядро, оточене епітеліоїдними макрофагами, із зовнішньою манжеткою з лімфоцитів і макрофагів. Існують різновиди гранульом, зокрема не некротичні, гнійні (нейтрофільні), фіброзні та мінералізовані. Ці моделі гранульом виявлено на ранніх етапах досліджень туберкульозу людини та у макак [3, 28, 52]. Гранульома стримує та запобігає поширенню туберкульозної інфекції, а також створює імунне мікросередовище, в якому макрофаги активуються для знищення або стримування росту МБТ. Тим не менш, бактерія еволюціонувала, щоб зберігатися в деяких гранульомах, часто — протягом багатьох років або навіть упродовж усього життя господаря. Фактичний метаболічний стан МБТ у гранульомах у довгостроковій перспективі невідомий, ймовірно, відбувається реплікація, хоча досить повільна чи уривчаста. Існує значна гетерогенність гранульом навіть в одного господаря за реакціями господаря, ростом і знищенням бактерій, дисемінацією та реактивацією.

Це ілюструють серійні позитронно-емісійні комп'ютерні томограми гранульом, в яких окремі гранульоми видаються динамічними та незалежними, збільшуючись або зменшуючись у розмірі (вимірюваному за допомогою комп'ютерної томографії), з різною метаболічною активністю (вимірюваною за авідністю F-фтордезоксиглюкози) в одній макаки і навіть в одній і тій самій частці легені [3, 12, 18, 40, 52].

Дослідження на макаках розширили уявлення про імунні механізми при ЛТБІ [5, 9, 10, 24, 34, 36, 38, 42, 49, 64]. Ці дослідження показують, що гранульоми можуть бути ініційовані однією МБТ, вони гетерогенні та розвиваються незалежними шляхами, деякі стають стерильними, інші містять невелику кількість МБТ, треті прогресують з некрозом і неконтрольованим бактеріальним ростом або природним шляхом, або за наявної імуносупресії. Дослідження на нелюдських макаках також допомогли встановити, що до складу контрольованих гранульом входять ядро макрофагів і нейтрофіли/поліморфноядерні клітини, оточені Т-клітинами та В-клітинами, що експресують збалансований набір прозапальних (наприклад, ІФН- γ , інтерлейкін-17 (ІЛ-17), фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α)) та проти-запальних (наприклад, ІЛ-10, трансформувальний фактор росту- β (TGF- β)) цитокінів [18], і що первинна туберкульозна інфекція, яка триває, забезпечує надійний захист при вторинному впливі МБТ [7]. Виявлення відмінностей між гранульомами, які контролюють та не контролюють МБТ, є важливим напрямом досліджень [3].

У більшості осіб, які не мають явного імунodefіциту, адаптивні імунні реакції контролюють ріст МБТ, насамперед завдяки Т-клітинам, що за допомогою секреції цитокінів, таких як ІФН- γ і ФНП- α , сприяють здатності макрофагів контролювати ріст МБТ [33, 49]. У багатьох осіб без імунodefіциту (близько 90 %) не відбувається прогресування туберкульозної інфекції до активного захворювання [3, 18, 22]. Доказом того, що ці особи зазнали впливу МБТ і, ймовірно, інфіковані, є позитивний ТШТ і/або ІГРА-тест, що відповідає критеріям наявності ЛТБІ [18, 22, 29, 30, 61]. ТШТ ґрунтується на реакції гіперчутливості уповільненого типу на суміш із 100–200 денатурованих білків і пептидів МБТ, яку називають очищеним білковим похідним (PPD). Оскільки багато білків із PPD також виявлено в інших мікобактеріях, зокрема у вакцинному штамі *M. bovis* бацिला Кальметта–Герена (БЦЖ) [42], реакції на PPD можуть бути неспецифічними для МБТ. Більш МБТ-специфічний ІГРА-тест, який становить собою вимірювання в крові реакції CD4⁺ Т-клітин на пептиди МБТ-

специфічних білків, таких як ESAT6, CFP10 і TB10.4, що не продукуються більшістю нетуберкульозних мікобактерій і БЦЖ [3, 18].

Дослідження показують, що ризик прогресування від ЛТБІ до активного туберкульозу становить близько 5–10 % і є найвищим у перших 1–2 роки після конверсії ТШТ/ІГРА-тесту [43, 44, 50]. В осіб, у яких недавно відбулася конверсія ТШТ/ІГРА-тесту і прогресування від ЛТБІ до активної хвороби, наявний поганий контроль за первинною туберкульозною інфекцією, що підтримує повільну реплікацію МБТ доти, доки неконтрольована інфекція стане клінічно явною. Дуже високі та дуже низькі відповіді на ІГРА-тест можуть диференціювати ризик прогресування до туберкульозу у дітей, але для дорослих величина відповіді має обмежене значення [32, 43, 44, 50, 52] та не відображує мікобактеріального навантаження або стану активації імунного захисту при ЛТБІ. У деяких осіб прогресування від ЛТБІ до туберкульозу відбувається через роки, але оцінка цього періоду дуже відрізняється [3, 20, 43, 52]. Епідеміологічні дослідження впливу імуносупресії (наприклад, ВІЛ-інфекції, анти-ФНП-терапії та трансплантації органів або кісткового мозку) на осіб з ЛТБІ показали, що лише у меншій кількості осіб розвивається туберкульоз [56]. В умовах низького тягаря туберкульозу ризик повторного зараження МБТ є низьким, але і в цих умовах спостерігається прогресування до захворювання. Ці дані дають підставу припустити, що в осіб, у яких туберкульозна інфекція прогресувала до захворювання, були наявні життєздатні МБТ, тоді як у тих, у кого цього не відбулося, МБТ могли елімінуватися з організму. Дослідження імунних корелятив захворювання та ризику туберкульозу у різних видів виявили, що гени, які презентують певні імунні шляхи, можуть бути захисними, шкідливими або надмірними щодо контролю за туберкульозною інфекцією і водночас дають уявлення про моделювання захворювання на туберкульоз та імунологічну основу прогресування захворювання на туберкульоз, тобто є можливість визначити осіб з ризиком прогресування від ЛТБІ до туберкульозу [3, 9], але необхідні наступні дослідження, щоб визначити здатність цих біомаркерів оцінювати експозицію МБТ та ТБ-інфекцію, розмір мікобактеріального навантаження та рівень захисного імунітету.

Цікаво, що є особи, які зазнали значного впливу МБТ та, ймовірно, резистентні до ЛТБІ [31], тоді як багато осіб із ЛТБІ, в яких вона прогресує до захворювання на туберкульоз, не мають набутого імунodefіциту або чинника ризику, тому можна припустити наявність потенційних неви-

значених генетичних чинників ризику. Вища частота туберкульозу у монозиготних близнюків порівняно із дизиготними свідчить про роль генетичних чинників [4]. Крім того, Менделівська сприйнятливості до мікобактеріальних захворювань (MSMD) визначила важливість осі ІФН- γ /Stat1/ІЛ-12 для захисту господаря від мікобактерій, зокрема МБТ [47]. MSMD — це рідкісний стан, що характеризується схильністю до клінічного захворювання, спричиненого слабо вірулентними мікобактеріями, такими як вакцини БЦЖ та мікобактерії з довкілля, у здорових осіб без явних відхилень у рутинних гематологічних та імунологічних тестах. Термін MSMD не відображує всіх клінічних ознак, оскільки хворі також схильні до сальмонельозу, кандидозу і туберкульозу, рідше до інфекцій, спричинених іншими внутрішньомacroфагальними бактеріями, грибами чи паразитами і, можливо, деякими вірусами [19]. Дослідження генетичної асоціації мають безпосередньо пов'язати ген, локус або генну мережу з конкретним механізмом, який пояснює стійкість або сприйнятливості до туберкульозу [13]. Необхідно провести додаткові дослідження більш ранніх фаз патогенезу туберкульозу, зокрема сприйнятливості до туберкульозної інфекції та розвитку ЛТБІ.

Під ЛТБІ розуміють, що в грануломах організму господаря наявна невелика кількість латентних, але життєздатних МБТ, які можуть реактивуватись та спричинити туберкульоз [47]. Нині неможливо виявити латентні МБТ *in vivo*, тобто не можна виділити серед осіб з ЛТБІ тих, які мають латентні МБТ чи, можливо, позбулися МБТ. Проте відомо, що в більшості випадків клітинна імунна відповідь на МБТ, що визначається як ЛТБІ, відображує контроль впливу за МБТ і/або інфікування ними [3, 37]. Також відомо, що ЛТБІ включає спектр імунних реакцій господаря, які, ймовірно, впливають на потенційний кліренс або ступінь стійкого тягаря МБТ, що персистують [3, 63]. Хоча МБТ не вимірюють безпосередньо, дослідження з використанням позитронно-емісійної комп'ютерної томографії можуть дати уявлення про цей спектр імунної активації та її кореляцію з конт-

ролем МБТ або прогресуванням до туберкульозу. Нині є потреба у поліпшенні розуміння всіх імунних компонентів, що призводять до резистентності, елімінації чи збереження ЛТБІ, що розширить уявлення про захисний імунітет до МБТ [3, 20].

У дослідженні Cohort for TB Research with Indo-US Medical partnership (C-TRIUMPH) [32] виявлено, що деякі особи, які контактували із випадком заразного туберкульозу легень, ніколи не заражаються МБТ, у них відсутня позитивна відповідь на тести на ЛТБІ, тобто вони не мають ЛТБІ. Характеристика цих резистентних до ЛТБІ осіб може вказати напрям подальших імунологічних досліджень для розробки протитуберкульозних вакцин.

Дослідження TB contacts for retracing [52] показало, що у частини дорослих, які мали тісний контакт із хворими на легеневий туберкульоз, виявлена стійкість до ЛТБІ, яка виявлялася повторними негативними результатами ТШТ і IGRA-тесту.

Відомо, близько 10 % південноафриканських золотошукачів залишаються негативними за ТШТ після багатьох років роботи в шахтах [25].

За оцінками дослідників, 5–10 % дорослих, які мали тісний домашній контакт з хворими на туберкульоз в ендемічних на туберкульоз міських умовах, таких як Індія, Уганда, Південна Африка, залишаються негативними за результатами ТШТ і/або IGRA-тесту та клінічно благополучними після тривалого спостереження [53].

Відсутність реакції у вигляді традиційної ЛТБІ в осіб, які зазнали значного впливу МБТ, спричиняє кілька цікавих питань щодо імунопатогенезу. Чи мають особи, які стійкі до туберкульозної інфекції (резистентні), унікальну імунну відповідь слизової оболонки дихальних шляхів, що виводить МБТ з дихальних шляхів до того, як вони досягнуть альвеол? Чи здатні вроджені чи навчені макрофаги контролювати МБТ без допомоги Т-клітин? Чи мають резистентні пацієнти альтернативну Т-клітинну відповідь, невимірювану за допомогою ТШТ і IGRA-тесту, яка очищує та/або контролює МБТ? Яка роль генетичних чинників?

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — І.В. Петренко, С.Б. Норейко, Я.В. Бондаренко; збір матеріалу — Я.В. Бондаренко, І.О. Галан, О.В. Стополянський; обробка матеріалу та написання тексту — С.Б. Норейко, Я.В. Бондаренко, І.О. Галан; редагування тексту — В. І. Петренко, С.Б. Норейко, Я.В. Бондаренко, І.О. Галан, О.В. Стополянський.

Список літератури

1. Barry C.E., Boshoff H., Dartois V. et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the goals of prophylaxis // *Nat. Rev. Microbiol.*— 2009.— Vol. 7 (12).— P. 845–855. doi: 10.1038/nrmicro2236.
2. Boisson-Dupuis S., Bustamante J., El-Baghdadi J. et al. Inherited and acquired immunodeficiencies underlying tuberculosis in childhood // *Immunol. Rev.*— 2015.— Vol. 264 (1).— P. 103–120. doi: 10.1111/imr.12272.
3. Boom W.H., Schaible U.E., Achkar J.M. The knowns and unknowns of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // *J. Clin. Invest.*— 2021.— Vol. 131 (3).— P. e136222. doi: 10.1172/JCI136222.
4. Bucşan A.N., Chatterjee A., Singh D.K. et al. Mechanisms of reactivation of latent tuberculosis infection due to SIV coinfection // *J. Clin. Invest.*— 2019.— Vol. 129 (12).— P. 5254–5260. doi: 10.1172/JCI125810.
5. Bucşan A.N., Mehra S., Khader Sh.A., Kaushal D. The current state of animal models and genomic approaches towards identifying and validating molecular determinants of *Mycobacterium tuberculosis* infection and tuberculosis disease // *Pathog. Dis.*— 2019.— Vol. 77 (4).— P. ftz037. doi: 10.1093/femspd/ftz037.
6. Cadena A.M., Fortune S.M., Flynn J.L. Heterogeneity in tuberculosis // *Nat. Rev. Immunol.*— 2017.— Vol. 17 (11).— P. 691–702. doi: 10.1038/nri.2017.69.
7. Cadena A.M., Hopkins F.F., Maiello P. et al. Concurrent infection with *Mycobacterium tuberculosis* confers robust protection against secondary infection in macaques // *PLoS Pathog.*— 2018.— Vol. 14 (10).— P. e1007305. doi: 10.1371/journal.ppat.1007305.
8. Call to Action for Childhood TB; Stop TB Partnership: Geneva, Switzerland, 2011. http://www.stoptb.org/getinvolved/cta_cta.asp (accessed on 12 October 2021).
9. Capuano 3rd S.V., Croix D.A., 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 (10).— P. 5831–5844. doi: 10.1128/IAI71.10.5831-5844.2003.
10. Carlsson H.-E., Schapiro S.J., Farah I., Hau J. Use of primates in research: a global overview // *Am. J. Primatol.*— 2004.— Vol. 63 (4).— P. 225–237. doi: 10.1002/ajp.20054.
11. Castillo-Barrientos H.D., Centeno-Luque G., Untiveros-Tello A. et al. Clinical presentation of children with pulmonary tuberculosis: 25 years of experience in Lima, Peru // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 2014.— Vol. 18 (9).— P. 1066–1073. doi: 10.5588/ijtld.13.0458.
12. Coleman M.T., Maiello P., Tomko J. et al. Early Changes by (18) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography coregistered with computed tomography predict outcome after *Mycobacterium tuberculosis* infection in cynomolgus macaques // *Infect. Immun.*— 2014.— Vol. 82 (6).— P. 2400–2404. doi: 10.1128/IAI.01599-13.
13. Diedrich C.R., Rutledge T., Maiello P. et al. SIV and *Mycobacterium tuberculosis* synergy within the granuloma accelerates the reactivation pattern of latent tuberculosis // *PLoS Pathog.*— 2020.— Vol. 16 (7).— P. e1008413. doi: 10.1371/journal.ppat.1008413.
14. Donald P.R. The North American contribution to our knowledge of childhood tuberculosis and its epidemiology // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 2014.— Vol. 18 (8).— P. 890–898. doi: 10.5588/ijtld.13.0915.
15. Dutta N.K., Karakousis P.C. Latent Tuberculosis Infection: Myths, Models, and Molecular Mechanisms // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*— 2014.— Vol. 78 (3).— P. 343–371. doi: 10.1128/MMBR.00010-14.
16. Ehrh S., Schnappinger D., Rhee K.Y. Metabolic principles of persistence and pathogenicity in *Mycobacterium tuberculosis* // *Nat. Rev. Microbiol.*— 2018.— Vol. 16 (8).— P. 496–507. doi: 10.1038/s41579-018-0013-4.
17. Elkington P., Lerm M., Kapoor N. et al. In Vitro Granuloma Models of Tuberculosis: Potential and Challenges // *J. Infect. Dis.*— 2019.— Vol. 219 (12).— P. 1858–1866. doi: 10.1093/infdis/jiz020.
18. Flynn J.L., Gideon H.P., Mattila J.T., Philana Ling Lin. Immunology studies in non-human primate models of tuberculosis // *Immunol. Rev.*— 2015 Mar.— Vol. 264 (1).— P. 60–73. doi: 10.1111/imr.12258.
19. Foreman T.W., Mehra S., LoBato D.N. et al. CD4⁺ T-cell-independent mechanisms suppress reactivation of latent tuberculosis in a macaque model of HIV coinfection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2016.— Vol. 113 (38).— P. E5636–4644. doi: 10.1073/pnas.1611987113.
20. Fox G.J., Nhung N.V., Sy D.N. et al. Household-Contact Investigation for Detection of Tuberculosis in Vietnam // *N. Engl. J. Med.*— 2018.— Vol. 378 (3).— P. 221–229. doi: 10.1056/NEJMoa1700209.
21. Gagneux S. Ecology and evolution of *Mycobacterium tuberculosis* // *Nat. Rev. Microbiol.*— 2018.— Vol. 16 (4).— P. 202–213. doi: 10.1038/nrmicro.2018.8.
22. Getahun H., Matteelli A., Chaisson R.E., Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection // *N. Engl. J. Med.*— 2015.— Vol. 372(22).— P. 2127–35. doi: 10.1056/NEJMra1405427.
23. Graham S.M., Marais B.J., Farhana Amanullah. Tuberculosis in Children and Adolescents: Progress and Perseverance // *Pathogens.*— 2022.— Vol. 11 (4).— P. 392. doi: 10.3390/pathogens11040392.
24. Guirado E., Schlesinger L.S. Modeling the *Mycobacterium tuberculosis* Granuloma – the Critical Battlefield in Host Immunity and Disease // *Front Immunol.*— 2013.— Vol. 4.— P. 98. doi: 10.3389/fimmu.2013.00098.
25. Hanifa Y., Grant A.D., Lewis J. et al. Prevalence of latent tuberculosis infection among gold miners in South Africa // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 2009.— Vol. 13 (1).— P. 39–46.
26. Houben R.M.G.J., Dodd P.J. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling // *PLoS Med.*— 2016.— Vol. 13 (10).— P. e1002152. doi: 10.1371/journal.pmed.1002152.
27. Jasenosky L.D., Scriba Th.J., Hanekom W.A., Goldfeld A.E. T cells and adaptive immunity to *Mycobacterium tuberculosis* in humans // *Immunol. Rev.*— 2015.— Vol. 264 (1).— P. 74–87. doi: 10.1111/imr.12274.
28. Leong F.J., Dartois V., Dick Th. A Color Atlas of Comparative Pathology of Pulmonary Tuberculosis.— eBook Published 25 August 2010. doi: 10.1201/EBK1439835272.
29. Lewinsohn D.M., Leonard M.K., LoBue P.A. et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children // *Clin. Infect. Dis.*— 2017.— Vol. 64 (2).— P. 111–115. doi: 10.1093/cid/ciw778.
30. Mack U., Migliori G.B., 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 (5).— P. 956–973. doi: 10.1183/09031936.00120908.
31. Maiello P., DiFazio R.M., Cadena A.M. et al. Rhesus Macaques Are More Susceptible to Progressive Tuberculosis than Cynomolgus Macaques: a Quantitative Comparison // *Infect. Immun.*— 2018.— Vol. 86 (2).— P. e00505–17. doi: 10.1128/IAI.00505-17.
32. Mave V., Chandrasekaran P., Chavan A. et al. Infection free «resisters» among household contacts of adult pulmonary tuberculosis // *PLoS One.*— 2019.— Vol. 14 (7).— P. e0218034. doi: 10.1371/journal.pone.0218034.
33. Mayer-Barber K.D., Barber D.L. Innate and Adaptive Cellular Immune Responses to *Mycobacterium tuberculosis* Infection // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*— 2015 17:5 (12).— P. a018424. doi: 10.1101/cshperspect.a018424.
34. Menardo F., Duchêne S., Brites D., Gagneux S. The molecular clock of *Mycobacterium tuberculosis* // *PLoS Pathog.*— 2019.— Vol. 15(9).— P. e1008067. doi: 10.1371/journal.ppat.1008067.
35. Moscibrodzki P., Enane L.A., Hodinott G. et al. The Impact of Tuberculosis on the Well-Being of Adolescents and Young Adults // *Pathogens.*— 2021.— Vol. 10 (12).— P. 1591. doi: 10.3390/pathogens10121591.

36. O'Neil R.M., Ashack R.J., Goodman F.R. A comparative study of the respiratory responses to bronchoactive agents in rhesus and cynomolgus monkeys // *J. Pharmacol. Methods.*— 1981.— Vol. 5 (3).— P. 267–273. doi: 10.1016/0160-5402(81)90094-2.
37. Orgeur M., Brosch R. Evolution of virulence in the Mycobacterium tuberculosis complex // *Curr. Opin. Microbiol.*— 2018.— Vol. 41.— P. 68–75. doi: 10.1016/j.mib.2017.11.021.
38. Peñab J.C., Wen-Zhe Ho. Monkey Models of Tuberculosis: Lessons Learned // *Infect. Immun.*— 2015.— Vol. 83 (3).— P. 852–862. doi: 10.1128/IAI.02850-14.
39. Philana Ling Lin, Flynn J.L. CD8 T cells and Mycobacterium tuberculosis infection // *Semin. Immunopathol.*— 2015.— Vol. 37 (3).— P. 239–349. doi: 10.1007/s00281-015-0490-8.
40. Philana Ling Lin, Flynn J.L. The End of the Binary Era: Revisiting the Spectrum of Tuberculosis // *J. Immunol.*— 2018.— Vol. 201 (9).— P. 2541–2548. doi: 10.4049/jimmunol.1800993.
41. Philana Ling Lin, Flynn J.L. Understanding latent tuberculosis: a moving target // *J. Immunol.*— 2010.— Vol. 185 (1).— P. 15–22. doi: 10.4049/jimmunol.0903856.
42. Philana Ling Lin, Rodgers M., Smith L. et al. Quantitative comparison of active and latent tuberculosis in the cynomolgus macaque model // *Infect. Immun.*— 2009.— Vol. 77 (10).— P. 4631–4642. doi: 10.1128/IAI.00592-09.
43. Reichler M.R., Khan A., Sterling T.R. et al. Risk and Timing of Tuberculosis Among Close Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis // *J. Infect. Dis.*— 2018.— Vol. 218 (6).— P. 1000–1008. doi: 10.1093/infdis/jiy265.
44. Reichler M.R., Khan A., Sterling T.R. et al. Risk Factors for Tuberculosis and Effect of Preventive Therapy Among Close Contacts of Persons With Infectious Tuberculosis // *Clin. Infect. Dis.*— 2020.— Vol. 70 (8).— P. 1562–1572. doi:10.1093/cid/ciz438.
45. Saelens J.W., Viswanathan G., Tobin D.M. Mycobacterial Evolution Intersects With Host Tolerance // *Front. Immunol.*— 2019.— Vol. 10.— P. 528. doi: 10.3389/fimmu.2019.00528.
46. Snow K.J., Cruz A.T., Seddon J.A. et al. Adolescent tuberculosis // *Lancet Child. Adolesc. Health.*— 2020.— Vol. 4 (1).— P. 68–79. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30337-2.
47. Snow K.J., Sismanidis Ch., Denholm J. et al. The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate // *Eur Respir J.*— 2018.— Vol. 51 (2).— P. 1702352. doi: 10.1183/13993003.02352-2017.
48. Seddon J.A., Chiang S.S., Esmail H., Coussens A.K. The Wonder Years: What Can Primary School Children Teach Us About Immunity to Mycobacterium tuberculosis? // *Front Immunol.*— 2018.— Vol. 9.— P. 2946. doi: 10.3389/fimmu.2018.02946.
49. Sia J.K., Rengarajan J. Immunology of Mycobacterium tuberculosis Infections // *Microbiol. Spectr.*— 2019.— Vol. 7 (4).— P. 10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018.
50. Sloot R., Schim M.F. van der Loeff, Kouw P.M. et al. Risk of tuberculosis after recent exposure. A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 2014.— Vol. 190 (9).— P. 1044–1052. doi: 10.1164/rccm.201406-1159OC.
51. Srivastava S., Ernst J.D., Desvignes L. Beyond macrophages: the diversity of mononuclear cells in tuberculosis // *Immunol. Rev.*— 2014.— Vol. 262 (1).— P. 179–192. doi: 10.1111/imr.12217.
52. Stein C.M., Nsereko M., LaShaunda Malone L. et al. Long-term Stability of Resistance to Latent Mycobacterium tuberculosis Infection in Highly Exposed Tuberculosis Household Contacts in Kampala, Uganda // *Clin. Infect. Dis.*— 2019.— Vol. 68 (10).— P. 1705–1712. doi: 10.1093/cid/ciy751.
53. Stein C.M., Zalwango S., LaShaunda Malone L. et al. Resistance and Susceptibility to Mycobacterium tuberculosis Infection and Disease in Tuberculosis Households in Kampala, Uganda // *Am. J. Epidemiol.*— 2018.— Vol. 187 (7).— P. 1477–1489. doi: 10.1093/aje/kwx380.
54. Tanner R., Hoogkamer E., Bitencourt J. et al. The in vitro direct mycobacterial growth inhibition assay (MGIA) for the early evaluation of TB vaccine candidates and assessment of protective immunity: a protocol for non-human primate cells. Version 2 // *F1000Res.*— 2021.— Vol. 10.— P. 257. doi: 10.12688/f1000research.51640.2.
55. Tanner R., O'Shea M.K., Fletcher H.A., McShane H. In vitro mycobacterial growth inhibition assays: A tool for the assessment of protective immunity and evaluation of tuberculosis vaccine efficacy // *Vaccine.*— 2016.— Vol. 34 (39).— P. 4656–4665. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.07.058.
56. The Stop TB Strategy: Building on and Enhancing DOTS to Meet the TB-Related Millennium Development Goals; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2006.
57. Tornheim J.A., Dooley K.E. Tuberculosis Associated with HIV Infection // *Microbiol. Spectr.*— 2017.— Vol. 5 (1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0028-2016.
58. Weber H.C., Beyers N., Gie R.P. et al. The clinical and radiological features of tuberculosis in adolescents // *Ann. Trop. Paediatr.*— 2000.— Vol. 20 (1).— P. 5–10. doi: 10.1080/02724930091995.
59. Wessler T., Joslyn L.R., Borish H.J. et al. A computational model tracks whole-lung Mycobacterium tuberculosis infection and predicts factors that inhibit dissemination // *PLoS Comput. Biol.*— 2020.— Vol. 16 (5).— P. e1007280. doi: 10.1371/journal.pcbi.1007280.
60. WHO. Global Tuberculosis Report 2021.— 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>.
61. WHO. Latent Tuberculosis Infection: Updated and Consolidated Guidelines for Programmatic Management. Geneva: World Health Organization, 2018.
62. WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents.— 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>.
63. Zawedde-Muyanja S., Reuter A., Tovar M.A. et al. Provision of Decentralized TB Care Services: A Detect-Treat-Prevent Strategy for Children and Adolescents Affected by TB // *Pathogens.*— 2021.— Vol. 10 (12).— P. 1568. doi: 10.3390/pathogens10121568.
64. Zumla A., Raviglione M., Hafner R. et al. Tuberculosis // *N. Engl. J. Med.*— 2013.— Vol. 368 (8).— P. 745–755. doi: 10.1056/NEJMra1200894.

V.I. Petrenko, S.B. Noreiko, Y.V. Bondarenko, I.O. Galan, O.V. Stopolyanskyi
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

A modern view on the mechanism of occurrence and development of latent tuberculosis infection. Literature review

Consider the modern concept of understanding of latent tuberculosis infection. To conduct this review, 64 literature sources were analyzed using electronic databases of medical publications, mainly PubMed.

About a quarter of the world's population is infected with *M. tuberculosis*. Most of those infected are able to contain *M. tuberculosis*, that is, they are in a state of latent tuberculosis infection without any manifestations of active disease. At the present stage, it is impossible to detect persistent (latent) *M. tuberculosis*, which makes it impossible to identify those individuals who among likely infected and asymptomatic hosts cleared of *M. tuberculosis*, and those who remain latently infected or latent infected will progress to failure to control *M. tuberculosis* and eventually develop tuberculosis. The dogma of the binary nature of *M. tuberculosis* infection (active tuberculosis or latent tuberculosis infection) is an oversimplified and now outdated concept. Understanding all the immune components and responses that are the essence of latent tuberculosis infection or resistance to it, to the constant control of *M. tuberculosis* or even their elimination from the host is crucial for understanding protective immunity from *M. tuberculosis*.

Studies of the immune response to *M. tuberculosis* in people resistant to latent tuberculosis infection may provide insight into alternative mechanisms of protection against *M. tuberculosis*, treatment of tuberculosis, and approaches to vaccine development.

Keywords: Latent tuberculosis infection, tuberculosis, *M. tuberculosis* control.

Контактна інформація:

Бондаренко Ярослава Валеріївна, асист. кафедри фтизіатрії та пульмонології
02000, м. Київ, вул. Харківське шосе, 121/3
E-mail: bondarenko1yaruslava@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 26 серпня 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Петренко В.І., Нореїко С.Б., Бондаренко Я.В., Галан І.О., Стополянський О.В. Сучасний погляд на механізм виникнення та розвитку латентної туберкульозної інфекції. Огляд літератури // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2022.— № 3— С. 60—67. doi: 10.30978/TB-2022-3-60.
- Petrenko VI, Noreiko SB, Bondarenko YV, Galan IO, Stopolyanskyi OV. A modern view on the mechanism of occurrence and development of latent tuberculosis infection. Literature review. Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2022;3:60-67. doi:10.30978/TB-2022-3-60.