

come on top of this record high. [Electronic resource] <https://www.unicef.org/press-releases/nearly-37-million-children-displaced-worldwide-highest-number-ever-recorded>. [access date 28.11.2022]

5. Z-pocatku-vtorgnenna-rosijska-armia-poskodila-v-ukraini-324-likarni. [Since the beginning of the invasion, the Russian army has damaged 324 hospitals in Ukraine]. [Electronic resource] <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/3458441-z-pocatku-vtorgnenna-rosijska-armia-poskodila-v-ukraini-324-likarni.html> [access date 28.11.2022] (in Ukrainian).

6. Zabolot'ko VM. Medychni kadry ta merezha zakladiv okhorony zdorov'ya systemy MOZ Ukrayiny za 2020-2021 roky [Medical staff and the network of health care facilities of the Ministry of Health of Ukraine for 2020-2021]. [Electronic resource] Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine. Kyiv. 2022. <http://medstat.gov.ua/ukr/MMXIX.html> [access date 28.11.2022] (in Ukrainian).

7. Volosovets O.P., Zabolot'ko V.M., Volosovets A.O. Kadrove zabezpechennya haluzi okhorony zdorov'ya v Ukrayini ta sviti: suchasni vyklyky [Human resources in the field of healthcare in Ukraine and in the world: current challenges.]. Ukrainian medical news. 2020;13 (1):S.21-26 10.32471/umv.2709-6432.84.57 [in Ukrainian].

УДК 616.24-002.5-036.1-007.1

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА КОНЦЕПЦІЮ ЛАТЕНТНОЇ ТУБЕРКУЛЬОЗНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Петренко В.І., Бондаренко Я.В., Пікас О.Б., Норецько С.Б.,
Казімі С., Декалюк А.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м. Київ)

Туберкульоз (ТБ) – одна з найбільш смертоносних інфекційних хвороб у світі. До пандемії COVID-19 туберкульоз був провідною причиною смерті від одного інфекційного агента [1]. Тисячі років людство інфікується *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ), однак у більшості ймовірно інфікованих осіб не розвиваються симптоми захворювання, деякі люди навіть можуть елімінувати МБТ з організму. У понад 90 % осіб, які ймовірно інфіковані МБТ, розвивається латентна туберкульозна інфекція (ЛТБІ).

За оцінкою ВООЗ чверть населення земної кулі латентно інфікована МБТ [1], що свідчить про великий резервуар, з якого може розвинути ТБ. Розуміння всіх ланок імунних реакцій, які призводять до ЛТБІ, і постійного контролю за інфікованістю МБТ має ключове значення для захисту від розвитку активного ТБ.

Мета роботи – розглянути сучасну концепцію контролю за МБТ.

Матеріали та методи. Було проаналізовано 50 літературних джерел, використовуючи електронні бази медичних публікацій, головним чином PubMed.

Результати та обговорення. У більшості людей, які не мають явного імунодефіциту, адаптивні імунні реакції контролюють реплікацію МБТ, в першу чергу через Т-клітини, які за допомогою секреції цитокінів, (інтерферон гама (IFN- γ) та фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α)), сприяють здатності макрофагів контролювати зростання МБТ [6, 10]. У людей без імунодефіциту (близько 90 %) не відбувається прогресування ТБ інфекції в активне захворювання [3, 5, 18]. Доказом того, що дані особи зазнали впливу МБТ і, ймовірно, інфіковані, є позитивна туберкулінова шкірна проба (ТШП) та / або IGRA-тест (тест вивільнення гамма-інтерферону), що відповідає критеріям наявності ЛТБІ [3, 5, 7, 8, 17, 18].

Результати дослідження показують, що ризик прогресування ЛТБІ до активного ТБ становить близько 5–10 % і є найвищим у перші 1–2 роки після конверсії ТШП / IGRA-тесту [12–14]. В осіб, у яких нещодавно відбулися конверсія ТШП / IGRA-тесту та прогресування ЛТБІ до активної хвороби, наявний недостатній контроль за первинною ТБ інфекцією, що уможлиблює підтримку повільної реплікації МБТ до того часу, поки не контрольована інфекція стане клінічно явною. Дуже високі та надзвичайно низькі відповіді на IGRA-тест можуть диференціювати ризик прогресування до ТБ у дітей. Для дорослих величина відповіді має обмежене значення [12–14, 16–18] та не відображає мікобактеріальне навантаження або стан активації імунного захисту при ЛТБІ. У деяких людей прогресування від ЛТБІ до ТБ відбувається через багато років, але оцінка цього періоду дуже відрізняється [1, 4, 12, 16].

Епідеміологічні дослідження впливу факторів імуносупресії (ВІЛ-інфекції, анти-ФНП-терапії, трансплантації органів або кісткового мозку) на людей з ЛТБІ показують, що тільки у незначній кількості осіб розвивається ТБ [1]. В умовах низького тягара ТБ ризик повторного зараження МБТ є низьким, але і в цих умовах спостерігається прогресування до захворювання.

Ці дані дозволяють припустити:

- в осіб, у яких ТБ інфекція прогресувала до активного захворювання, були наявні життєздатні МБТ,
- в осіб, у яких цього не сталося, МБТ могли елімінуватись з організму.

Дослідження імунних корелятивів захворювання та ризику ТБ виявляють, що гени, які презентують певні імунні шляхи, можуть бути захисними, шкідливими або надмірними у контролі за ТБ інфекцією. Одночасно вони розширяють уявлення про моделювання захворювання на ТБ та імунологічну основу його прогресування. Тобто є можливість визначити тих осіб, у яких є ризик прогресування ЛТБІ до ТБ [1, 2, 9]. При цьому необхідні певні дослідження для визначення здатності цих біомаркерів оцінювати експозицію МБТ і ТБ інфекцію, розмір мікобактеріального навантаження та рівень захисного імунітету.

ЛТБІ свідчить про те, що в гранульомах організму господаря наявна невелика кількість латентних, але життєздатних МБТ, які можуть реактивуватись та викликати ТБ [15]. Наразі неможливо виявити латентні МБТ *in vivo*, тобто не можна розділити людей з ЛТБІ на тих, які мають латентні МБТ та на таких, які, можливо, позбулися МБТ. Проте відомо, що в більшості випадків клітинна імунна відповідь

на МБТ (визначається як ЛТБІ), відображає контроль впливу за МБТ та (або) інфікування ними [1, 11]. ЛТБІ включає спектр імунних реакцій господаря, які, ймовірно, впливають на потенційний кліренс або ступінь стійкого тягаря персистуючих МБТ [1, 19].

Хоча МБТ не вимірюються безпосередньо, але дослідження з використанням позитронно-емісійної комп'ютерної томографії можуть дати уявлення про цей спектр імунної активації та її кореляцію з контролем за МБТ або прогресуванням у ТБ.

Висновки. На сучасному етапі не існує можливості виявляти персистуючі (латентні) МБТ:

- що перешкоджає виявленню тих осіб, які ймовірно інфіковані, та безсимптомних носіїв, які позбулися МБТ,

- тих осіб, які залишаються латентно інфікованими або у яких латентне інфікування буде прогресувати до неспроможності контролювати МБТ і в кінцевому результаті розвинеться активне захворювання на ТБ.

Положення про двокомпонентну природу ТБ інфекції (активний ТБ або ЛТБІ) є надмірно спрощеною і в даний час застарілою концепцією. Розуміння всіх імунних компонентів та реакцій, які відіграють важливу роль у розвитку ЛТБІ або резистентності до неї, до постійного контролю за МБТ чи їх елімінації з організму-господаря, має вирішальне значення для розуміння захисного імунітету від МБТ.

Список літератури

1. Boom W. Henry, Schaible E. Ulrich, Achkar M. Jacqueline. The knowns and unknowns of latent Mycobacterium tuberculosis infection. *J Clin Invest.* 2021 (Feb. 1). № 131 (3). P. 136222. doi: 10.1172/JCI136222.

2. Capuano V. Saverio 3rd, Croix A. Denise, Pawar Santosh, et al. Experimental Mycobacterium tuberculosis infection of cynomolgus macaques closely resembles the various manifestations of human M. tuberculosis infection. *Infect Immun.* 2003 Oct;71 (10):5831-44. doi: 10.1128/IAI.71.10.5831-5844.2003.

3. Flynn L. JoAnne, Gideon P. Hannah, Mattila T. Joshua, Philana Ling Lin. Immunology studies in non-human primate models of tuberculosis. *Immunol Rev. Author manuscript*; available in PMC 2016 Mar 1. Published in final edited form as: *Immunol Rev.* 2015 Mar; 264 (1): 60–73. doi: 10.1111/imr.12258.

4. Fox J. Greg, Nhung V. Nguyen, Dinh N. Sy et al. Household-Contact Investigation for Detection of Tuberculosis in Vietnam. *N Engl J Med.* 2018 Jan 18;378 (3):221-229. doi: 10.1056/NEJMoa1700209.

5. Getahun Haileyesus, Matteelli Alberto, Chaisson E Richard, Raviglione Mario. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2015 May 28;372 (22):2127-35. doi: 10.1056/NEJMra1405427.

7. Jonathan Kevin Sia, Jyothi Rengarajan. Immunology of Mycobacterium tuberculosis Infections. *Microbiol Spectr.* 2019 Jul;7 (4):10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018. doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018.

8. Lewinsohn M David, Leonard K Michael, LoBue A Philip, 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 Jan 15;64 (2):111-115. doi: 10.1093/cid/ciw778.
9. Mack U, Migliori G B, Sester M et al.; TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009 May;33 (5):956-73. doi: 10.1183/09031936.00120908.
10. Mave Vidya, Chandrasekaran Padmapriyadarshini, Chavan Amol, et al. CTRIUMPH RePORT India Study Team. Infection free «resisters» among household contacts of adult pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2019 Jul 18;14 (7):e0218034. doi: 10.1371/journal.pone.0218034.
11. Mayer-Barber D Katrin, Barber L Daniel. Innate and Adaptive Cellular Immune Responses to *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Jul 17;5 (12):a018424. doi: 10.1101/cshperspect.a018424.
12. Mickael Orgeur, Roland Brosch. Evolution of virulence in the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Curr Opin Microbiol*. 2018 Feb;41:68-75. doi: 10.1016/j.mib.2017.11.021.
13. Reichler R. Mary, Khan Awal, Sterling R. Timothy, et al. Risk and Timing of Tuberculosis Among Close Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis. *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 218, Issue 6, 15 September 2018, P. 1000–1008, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy265>.
14. Reichler R. Mary, Khan Awal, Sterling R. Timothy, et al. Risk Factors for Tuberculosis and Effect of Preventive Therapy Among Close Contacts of Persons With Infectious Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 70, Issue 8, 15 April 2020, P. 1562–1572, <https://doi.org/10.1093/cid/ciz438>.
15. Sloot Rosa, Schim F Maarten van der Loeff, Kouw M Peter, 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 Nov 1;190 (9):1044-52. doi: 10.1164/rccm.201406-1159OC.
16. Snow J. Kathryn, Sismanidis Charalambos, Denholm Justin, et al. The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate. *European Respiratory Journal* 2018 51: 1702352; DOI: 10.1183/13993003.02352-2017.
17. Stein M. Catherine, Nsereko Mary, Malone L. LaShaunda, 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 May 2;68 (10):1705-1712. doi: 10.1093/cid/ciy751.
18. WHO. Global Tuberculosis Report 2021. World Health Organization; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
19. WHO. Latent Tuberculosis Infection: Updated and Consolidated Guidelines for Programmatic Management. Geneva: World Health Organization; 2018. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
20. Zawedde-Muyanja Stella, Reuter Anja, Tovar A Marco, et al. Provision of Decentralized TB Care Services: A Detect-Treat-Prevent Strategy for Children and