

## Ю. І. Фещенко, Л. Д. Тодоріко, М. М. Кужко, М. І. Гуменюк ПАТОМОРФОЗ ТУБЕРКУЛЬОЗУ — РЕАЛІЇ СЬОГОДЕННЯ, ХІМІОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ЯК ОЗНАКА ПРОГРЕСУВАННЯ

ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ  
ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

### ПАТОМОРФОЗ ТУБЕРКУЛЕЗА — СОВРЕМЕННЫЕ РЕАЛИИ, ХИМИОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК ПРИЗНАК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Ю. И. Фещенко, Л. Д. Тодорико, М. М. Кужко, Н. И. Гуменюк

Резюме

С начала 90-х годов во всем мире начала расти доля медикаментозной резистентности возбудителя ТБ к активным противотуберкулезным препаратам (ПТП) — изониазиду и рифампицину, что привело к резкому снижению эффективности лечения, увеличению смертности от туберкулезной инфекции и способствовало росту основных эпидемиологических показателей до уровня эпидемических масштабов, что побудило к активным действиям, направленных на борьбу с этим недугом.

В статье представлены результаты анализа сведений литературы об эволюции патоморфоза туберкулеза и основных причинах формирования химиорезистентных форм в современных условиях. Рассмотрены новейшие теории о причинах эволюции и трансформации микобактерий туберкулеза с формированием мультирезистентных форм и форм с расширенной резистентностью.

**Ключевые слова:** патоморфоз, микобактерия туберкулеза, резистентность, молекулярно-генетические аспекты, мультирезистентный туберкулез.

Укр. пульмонолог. журнал. 2018, № 2, С. 6–10.

Фещенко Юрій Іванович

Директор ДУ «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України»  
Академік НАМН України, професор  
10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,  
Тел.: 380 44 275-04-02, факс: 380 44 275-21-18, admin@ifp.kiev.ua

### PATHOMORPHOSIS OF TUBERCULOSIS - THE REALITIES OF THE DAY AND CHEMIORESISTANCE AS A SIGN OF IT'S PROGRESSION

Yu. I. Feshchenko, L. D. Todoriko, M. M. Kuzhko, N. I. Gumeniuk

Abstract

Since early 1990s the rate of drug-resistant *M. tuberculosis* to major drugs such as isoniazid and rifampicin began rapidly increase worldwide. This led to dramatic decrease of treatment effectiveness, increase of mortality and stimulated the rise of morbidity up to epidemic level, requiring urgent actions in tuberculosis fight.

The analysis of literature data considering the pathomorphosis of tuberculosis and the causes of drug resistance development is presented in current report. The article addresses the new theories about the evolution and transformation of *M. tuberculosis* into multi- and extended drug-resistant forms.

**Key words:** pathomorphosis, mycobacterium tuberculosis, resistance, molecular-genetic aspects, multi-resistant.

Ukr. Pulmonol. J. 2018; 2:6–10.

Yurii I. Feshchenko

Director of National Institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovskii National Academy of medical sciences of Ukraine  
Academician of NAMS of Ukraine, professor  
03680, Kyiv, 10, M. Amosova str.  
Tel.: 380 44 275 0402, fax: 380 44 275 2118, admin@ifp.kiev.ua

Як засвідчують оприлюднені у міжнародних фахових виданнях статистичні дані, туберкульоз (ТБ) активно крокує по планеті [15, 34, 35]. На сьогодні, на жаль, практично немає країни на мапі світу, яка була б вільна від ТБ і, навпаки, більшість країн світу, за даними ВООЗ, звітують про появу випадків туберкульозу з розширеною резистентністю (РРТБ). У країнах, що розвиваються, у 75 % випадків ТБ вражає економічно продуктивну вікову групу (18–64 роки) населення, а серед летальних випадків, що пов'язані з цією недугою, майже 25 % можна було б попередити при своєчасному виявленні і лікуванні [1, 18].

З другої половини ХХ сторіччя спостерігалася тенденція до зменшення тягаря ТБ (позитивний патоморфоз), яка закінчилася у 1985 році, коли було зафіксовано приріст захворюваності. Причини невдачі у досягненні глобального контролю за поширенням туберкульозу пов'язують, у першу чергу, з унікальними властивостями збудника і особливостями перебігу інфекційного процесу. Результати останніх епідеміологічних досліджень [9, 24, 34] припускають вагомий вплив на зростання захворюваності наступних чинників: початок епідемії ВІЛ/ТБ, зниження рівня життя у зв'язку з урбанізацією (погір-

шення соціально-економічної і екологічної ситуації, а ТБ значною мірою є соціально зумовленим захворюванням). З часом долучаються і інші чинники, зокрема такі, як міграція населення з країн, що розвиваються і мають високий тягар ТБ, поява форм туберкульозу з лікарською і множинною лікарською стійкістю, що реєструються у третини пацієнтів, політична нестабільність і нестача ресурсів у багатьох країнах, що не дозволяє підтримувати вимоги інфекційного контролю [35]. З огляду на достатньо високу міграційну активність, особливо в останні роки, та враховуючи, що лівова частка лікарсько-стійкого туберкульозу (ЛСТБ) реєструється в Індії, Росії, Китаї, можна передбачити негативний вплив міграційних процесів на основні епідеміологічні показники щодо ТБ в Україні, оскільки ми знаходимося на перетині міжнародних шляхів.

На теперішній час ТБ є однією із найпоширеніших інфекцій у світі, що становить серйозну небезпеку для здоров'я населення всієї планети. ТБ випередив СНІД у якості найбільш смертоносного інфекційного захворювання у світі; так у 2016 році від ТБ померли 1,8 млн осіб, у той час, як від СНІДу — 1,2 млн. Близько 1,9 млрд осіб планети інфіковано микобактеріями туберкульозу (МБТ), з них близько 60 млн хворих на ТБ. Кожну секунду виникає новий випадок ТБ [34]. Тобто, ми спостерігаємо від'ємний патоморфоз ТБ, що означає:

- погіршення клінічної структури ТБ, почастищення випадків поширених і деструктивних форм; останнім часом у фтизіатрію увійшло таке поняття, як гостро-протікаючий перебіг захворювання, почастишали випадки діагностики казеозної пневмонії; гостре прогресування може протікати і по типу гематогенного генералізованого ТБ, у тому числі і міліарного;
- збільшення питомої ваги ТБ у поєднанні з факторами ризику;
- підвищення частоти діагностики лікарсько-стійкого ТБ і, зокрема, мультирезистентних його форм (МРТБ); Україна входить у п'ятірку країн світу, де реєструється висока питома вага МРТБ;
- низький приріст показника ефективності лікування.

Згідно з останніми визначеннями ВООЗ, резистентність до антибіотиків — одна з 3-х основних загроз для здоров'я людей. З початку 90-х років у всьому світі почала зростати частка медикаментозної резистентності збудника ТБ до найактивніших протитуберкульозних препаратів (ПТП) — ізоніазиду й рифампіцину, що призвело до різкого зниження ефективності лікування, зростання показника смертності від туберкульозної інфекції і сприяло зростанню основних епідеміологічних показників до отримання епідемічних масштабів, що спонукало до активних дій, направлених на боротьбу з цією недугою [7, 14].

За оцінкою ВООЗ, близько 750 тисяч жителів планети інфіковано МРТБ, при якому стандартна терапія неефективна, а РРТБ, стійкий практично до всіх відомих препаратів, як відзначають фахівці [35] і має найбільш високий рівень смертності, становить 35% від усіх хіміорезистентних форм. Україна посідає друге місце в Європі за темпами зростання МРТБ та четверте місце за його поширеністю у вперше виявлених хворих [4, 13, 17, 29].

За оціночними даними ВООЗ, в Україні МРТБ мають 16 % хворих, яким вперше встановили діагноз туберкульозу (від 5 % у західних регіонах до 16 % у східних), і 44 % хворих з рецидивом захворювання. Загальна кількість хворих із вперше зареєстрованим випадком МРТБ та РРТБ в Україні за 2016 р. склала 7778 випадків, проти 8440 за 2015 р. (18,3 на 100 тис. населення проти 19,7). Низький рівень виявлення випадків МРТБ в Україні (показник зареєстрованих випадків на 14% є нижчим за розрахункову кількість), ймовірно, пов'язаний з порушеннями алгоритму діагностики та виявлення. Викликає тривогу зростання частки хворих на РРТБ: з 14,0 % у 2015 р. до 14,7 % у 2016 р. Середня тривалість життя неефективно лікованих хворих становить 2,9 року. Ймовірність успішного лікування зменшується з появою нових стійких штамів МБТ із тотальною резистентністю [5, 15, 34].

У зв'язку з вищезазначеним питанням щодо аналізу молекулярно-генетичних аспектів патоморфозу туберкульозу з формуванням резистентності мікобактерій є актуальним.

З часу ідентифікації *M. tuberculosis* як збудника туберкульозу Р. Кохом відбувається постійна еволюція його морфологічних, біохімічних і генетичних властивостей. Чисельні дослідження, оприлюднені останніми роками, доводять значимість біологічних факторів ризику як чинників щодо глобального поширення МРТБ. Під дією

загальнобіологічних законів, зокрема мутації та селекції, відбувається постійна трансформація геному збудника, що сприяє не тільки появі різних варіантів резистентності, а й посиленню вірулентності. Сукупність штамів МБТ, які циркулюють у популяції, характеризується значною варіабельністю з наявністю високо- і маловірулентних штамів, об'єднаних у різні сімейства на основі генетичних особливостей. Сучасні штами МБТ характеризуються відсутністю можливості горизонтального переносу генів, але на сьогоднішній день є дослідження, які показали наявність рідкісних генних рекомбінацій [3, 19, 23, 30].

Еволюція *M. tuberculosis complex* здійснюється у більшості випадків шляхом делецій та дублікацій, що зумовлює клональний патерн еволюції збудника і в поєднанні з відсутністю рекомбінацій може стати причиною патогенетичних особливостей перебігу окремих штамів. Генетично різні штами МБТ стимулюють відмінні між собою імунні відповіді (за рахунок переважання концентрацій тих чи інших цитокінів), які визначають не тільки різницю в патогенезі, але й у клінічних проявах захворювання. У цілому, як визнає більшість дослідників, патогенність МБТ залежить від їх здатності виживати в макрофагах, які їх поглинули і індукували імунну відповідь гіперчутливості сповільненого типу [3, 12, 34]. Зміна імунного статусу населення України, що останніми роками проживає у стані хронічного стресу, з переважанням вторинного імунодефіциту на тлі зростання вірулентності МБТ призводить до збільшення циркуляції у популяції не просто високовірулентних штамів МБТ, а й стійких до найбільш ефективних сучасних антимікобактеріальних препаратів (АМБП) [10, 13, 16].

До прикладу, одним із важливих патогенетичних механізмів гостропротікаючих форм ТБ є першопочаткова глибока морфо функціональна неспроможність клітин мононуклеарної фагоцитарної системи, що призводить до депресії природної резистентності організму до ТБ. Морфологічно це проявляється уже на топічному рівні у вигляді пошкодження альвеолярних макрофагів. Переважають світлі пінисті клітини з блідим ядром і великою кількістю піноцитозних включень. Творожистий некроз дуже швидко (іноді упродовж 2–3 тижнів) поширюється на все більші ділянки легеневої тканини. Переважання в морфологічній картині ексудативно-некротичної тканинної реакції різної протяжності з обширним казеозно-деструктивним компонентом є основним патоморфологічним критерієм, що найбільш повно відображає сутність такого клінічного поняття як казеозна пневмонія (КП) [2, 6].

Характерною особливістю сучасної КП є посилений приток сегментоядерних нейтрофілів у зону казеозного некрозу, його швидке гнійне розплавлення. При такому перебігу туберкульозної інфекції знижується здатність до загоєння вражених легень аж до повної відсутності гранульоматозної реакції, серед фібробластів спостерігаються поодинокі нитки колагенових волокон, що свідчить про зрив адаптаційних можливостей організму. По периферії казеозно-некротичних фокусів можуть формуватися незрілі гранульоми, що не мають типової, характерної для туберкульозного запалення епітеліоїдно-клітинної будови і складаються з лімфоцитів і макро-

фагів [12, 27]. Незрілість гранульом свідчить про імунодефіцит, що пов'язаний з підвищеним апоптозом імунокомпетентних клітин. Відсутність обмеження вогнищ зумовлює гостре прогресування туберкульозного процесу. Наростання творожистого некрозу супроводжується формуванням гострих пневмоніогенних каверн, стінки яких утворені казеозно-некротичними секвестрами і обширними фокусами ексудативно-некротичного специфічного запалення з нагноєнням. Звичайно такий перебіг туберкульозної інфекції супроводжується високим рівнем летальності [22, 27].

Слід зауважити, що ТБ, як і інші інфекції, характеризується циклічним перебігом, пов'язаним з певною періодичністю розмноження, ступенем вірулентності і змінами імунного статусу населення [28]. Наводиться аналіз з висновком, що у період мінімуму сонячної активності зменшується захворюваність і смертність від ТБ, що пов'язують із впливом цього фактору як на людину, так і на МБТ (космогеліофізичні чинники, зокрема, 11-річний цикл активності ТБ інфекції) [32].

Аналіз літературних джерел показав [33], що виникнення стійкості до протитуберкульозних препаратів (ПТП) — закономірне явище, основний біологічний закон пристосування видів до навколишнього середовища.

Має місце ціла плеяда теорій щодо формування та сутності лікарської стійкості МБТ. Так, *теорія адаптації* припускає еволюційні зміни властивостей мікроорганізму, що адекватні навколишньому середовищу, тобто розвиток лікарської стійкості МБТ вважають проявом однієї з форм мінливості бактеріальної клітини під впливом хіміопрепаратів [27]. Мова йде про те, що виникнення стійкості МБТ до ПТП зумовлено самим лікуванням, оскільки співвідношення популяцій чутливих і стійких форм МБТ становить 90 % чутливих і 10 % стійких, але в процесі лікування, у разі підбору неадекватної схеми хіміотерапії значна кількість чутливих МБТ гине, внаслідок чого порушується співвідношення в мікробній популяції, і кількість стійких МБТ перевищує таку у чутливих.

*Теорія спонтанних мутацій* [8] ґрунтується на твердженні, що у популяції МБТ існують стійкі мутанти. При цьому ПТП можуть виконувати роль чинника подальшої селекції резистентних видів, або мутантів. Однак високою частотою спонтанного мутагенезу не завжди можна пояснити швидкість поширення мутацій, що сприяє розвитку резистентності збудників до ПТП.

Мають місце окремі дослідження, які свідчать про можливість *генетичної транслокації мутантних генів* від однієї клітини до іншої і навіть міжродовий обмін генетичною інформацією. Такий шлях поширення генетичної інформації описаний щодо бактерій, але для *M. tuberculosis* і деяких субштамів *E. coli* визначено лише непрямі ознаки міжродового передавання генів, що кодують резистентність до лікарських препаратів [3, 24].

На думку окремих зарубіжних фахівців, причиною виникнення і поширення резистентних до ПТП штамів є *природні біохімічні та генетичні механізми життєдіяльності* бактеріальної клітини, обговорюються шляхи поширення генетичної інформації, яка призводить до розвитку стійкості МБТ [3,8]. Із 3,8–4,2 тис. генів МБТ більше половини забезпечує синтез клітинної стінки і в

несприятливих умовах змінює її структуру і переводить обмінні процеси на альтернативні дублюючі шляхи. Це, у більшості випадків, пояснює існування морфологічно змінених форм МБТ, які розглядають як закономірні стадії життєвого циклу.

Опубліковані результати нещодавніх досліджень [31] дозволяють стверджувати, що *трансформація форми і структури клітинної стінки МБТ* супроводжується змінами антигенного складу, їх спостерігали при імунолюмінесцентній індикації L-форм. За допомогою туберкуліну, виготовленого з L-форм *M. bovis*, виявлено значно більше тварин з латентною туберкульозною інфекцією, аніж у разі використання препарату з «бацилярного» штаму. Ймовірно, персистенція змінених (трансформованих) форм МБТ індукує імунну відповідь, що відрізняється від реакції на комплекс антигенів (АГ) кислотостійкої бактерії, хоча наскільки значною є різниця в їх антигенному складі, фактично до сьогодні невідомо [19, 21, 25].

Феномен лікарської стійкості фактично сформувався з самого початку застосування антибіотикотерапії. Парадокс у тому, що мікобактерія не має плазмід, а популяційна стійкість мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів традиційно описувалася в мікробній клітині наявністю R-плазмід (від англ. *resistance* – стійкість). Однак, незважаючи на цей факт, зазначалася поява або зникнення лікарської стійкості у одного штаму МБТ. У результаті з'ясувалося, що за активацію або дезактивацію генів, які відповідають за резистентність, є IS-послідовності [26].

Сучасні генетичні дослідження доводять, що геном *M. tuberculosis complex* дуже консервативний, містить велике число повторюваних послідовностей ДНК. Його представники мають гомології ДНК в межах 85–100 %, тоді як ДНК інших представників даного роду гомологічних *M. tuberculosis* лише в межах 5–29 %. Так, у хромосомі *M. tuberculosis* H37Rv налічують до 56 копій IS-елементів, які забезпечують ДНК-поліморфізм МБТ (цю особливість використовують в ПЛР-діагностиці). Більшість з них, за винятком елемента IS6110, незмінні [13, 14, 26].

Геном *M. tuberculosis* менший, ніж у інших мікобактерій. У класичного збудника ТБ людини *M. tuberculosis* більше генів, ніж у *M. africanum* і *M. bovis*, які втратили частину генетичного матеріалу в ході еволюції [19, 24]. У складі хромосоми різних штамів МБТ, як правило, присутні від 5 до 20 копій IS6110, однак зустрічаються штами, що не мають даного елемента. Відмінності в кількості копій і локалізації на хромосомі цих генетичних елементів використовують для диференціації штамів МБТ у молекулярній епідеміології. Найбільш досконалі схеми генотипування мікобактерій засновані на виявленні геномного поліморфізму, обумовленого елементом IS6110. Характерно, що дивергенція виду *M. tuberculosis* відбувається, як правило, за рахунок рекомбінацій між копіями елемента IS6110, які фланкують різні гени [8, 14].

Цитуючи слова молекулярного генетика Ервіна Шурра (Erwin Schurr), «МБТ (*Mycobacterium tuberculosis*) заражений кожний третій житель планети, але лише 5–10 % із цієї величезної кількості носіїв дійсно можуть захворіти на ТБ. Іншим якось вдається втримувати хворобу у «сплячому» стані». Що сприяє цьому? Учені зупи-



нили свій погляд на гені NRAMP1, про який уже відомо, що він має відношення до багатьох хвороб, включаючи такі несхожі, як системний червоний вівчак й ревматоїдний артрит. Було показано, що варіанти (алелі) гена NRAMP1 контролюють швидкість розвитку ТБ, а також те, чи розвіється взагалі ця хвороба [25]. Ервін Шурр у своїх публікаціях вказує на те, що він вперше зіштовхується з тим, що ген може управляти часом, що проходить від моменту зараження до початку хвороби (робота опублікована у свіжому номері видання Proceedings of the National Academy of Science).

Практично нещодавно американські вчені з Техаського університету виявили точну причину того, чому інфікування *Mycobacterium tuberculosis* не завжди приводить до розвитку ТБ. Раніше вважалося, що винна в цьому спадкова схильність. Вивчаючи генотип двох груп пацієнтів з Мексики та Кореї, американські вчені встановили, що наявність мутації в гені, розташованому на 17-й хромосомі, збільшує сприйнятливості до ТБ у п'ять разів. Якщо змінюється лише один-єдиний нуклеотид у гені, відразу збільшується продукція моноцитарного хемоатрактантного білку1 (MCP-1). Він повертає клітини імунної системи до зон запалення. Мутантний людський MCP-1 має більшу спорідненість щодо зв'язування з глікозаміногліканами (GAG) і понижену активність відносно до трансмембранних, зв'язаних з G-білком рецепторів (GPCR), порівняно з білком MCP-1 дикого типу. Характеризується тим, що MCP-1 білок модифікований (зі збереженням структури) шляхом вставки, принаймні одного основного і/або електрон-донорного амінокислотного залишку або заміщення, двох амінокислотних залишків, або двома основними і/або електрон-донорними амінокислотними залишками.

Установлено, що MCP-1 (моноцитарний хемотоксичний протеїн) — це дуже важлива ланка первинної імунної відповіді при попаданні *M. tuberculosis* в організм, але якщо він виробляється в надмірних кількостях, зменшується продукція іншого чинника імунітету — інтерлейкіну-12 (ІЛ-12), який потрібен для активації імунних клітин, що прибули до інфікованої зони для боротьби з бактеріями. На сьогоднішній день це найбільше відкриття в генетиці ТБ [25, 29]. Учені сподіваються, що воно зіграє свою роль у боротьбі зі зниженням розповсюдженості цього небезпечного інфекційного захворювання.

Нещодавно проведені лабораторні дослідження пов'язують виникнення резистентності в МБТ нуклеотидними замінами (мутаціями) у генах, що кодують різні ферменти, які безпосередньо взаємодіють з лікарськими засобами. Наприклад, мутації гена *gro*, що кодує бета-субодиницю РНК-полімерази (у фрагменті довжиною 81 пара нуклеотидів), у 96 % випадків призводять до стійкості *M. tuberculosis* до рифампіцину. Мутації в гені *kat* при-

зводять до заміни деяких амінокислот у ферментах каталаза і пероксидаза, які відповідають за формування протіоксидантного захисту в оксидативному стресі. Нуклеотидні заміни в регуляторній і суміжній кодуючих областях локусу *inh* асоційовані з резистентністю деяких штамів мікобактерій до ізоніазиду. Установлено, що нечутливість *M. tuberculosis* до стрептоміцину пов'язана з мутацією у гені *gpc*, що кодує S12 мітохондріальний білок або з нуклеотидними замінами в гені *rrs*, що кодує 16S РНК. Антигенний склад змінених форм МБТ спрощується із втратою як мінімум 33,3–37,5 % АГ, переважно асоційованих з клітинною стінкою. Понад те, змінені МБТ відносно слабше індукують синтез антитіл. Ймовірно ці особливості дають змогу уникати контролю імунної системи і сприяють їх персистенції в організмі. Трансформація МБТ у кислотонестійкі форми супроводжується зниженням концентрації АГ у клітині, спрощенням антигенного складу зі збереженням не більше 62,6–66,7 % АГ, у тому числі специфічних для комплексу *M. bovis* — *M. tuberculosis* [3, 8, 20, 27].

Перспективними є окремі генетичні дослідження, в яких намагаються використовувати експресію генів хазяїна в клітинах крові хворих на ТБ для визначення гена, специфічного для цієї недуги, який згодом можна було б застосувати для створення діагностичного тесту і, можливо, диференціації стадій захворювання. Виявлено набір з 4 генів, які, можливо, допоможуть відрізнити пацієнтів із активною формою ТБ, осіб із латентною інфекцією і тих, хто раніше отримував антимікобактеріальну терапію, а також набір із трьох різних генів, за допомогою якого можна відрізнити пацієнтів з активним ТБ від інфікованих і здорових [21]. Альтернативним методом є вивчення генної експресії в клітинах, що вперше стимулюються специфічними антигенами МБТ. За цим методом можна відрізнити осіб з латентною туберкульозною інфекцією від пацієнтів з активним ТБ, визначивши експресію всього лиш 3 генів.

Таким чином, останніми роками збільшилися інвестиції в наукові дослідження у сфері ТБ, проте цього недостатньо для прискорення наукових досліджень з метою ліквідації згаданої хвороби. Надзвичайно важливими є подальші епідеміологічні дослідження медичних і соціальних чинників ризику захворювання, оцінка ефективності та рентабельності нових стратегій для поліпшення раннього виявлення, лікування і профілактики недуги, що дасть змогу не лише ефективно боротися з ТБ, а й домогтися контролю над цією недугою, а в подальшому — її елімінації в усьому світі. Для забезпечення успіху цієї безпрецедентної дослідницької діяльності потрібні участь широкого кола вчених, достатнє фінансування і політична підтримка.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Александріна ТА. Особливості епідемії туберкульозу в Україні. Туберкульоз, легенева хвороба, ВІЛ-інфекція. 2012; 2(9):7-13.
2. Варченко ЮА. Вплив інтерферону на динаміку закриття порожнин розпаду у хворих з інфільтративним вперше діагностованим туберкульозом легень. Туберкульоз, легенева хвороба, ВІЛ-інфекція. 2013; 1(12):26-9.
3. Антоненко ПБ, Кресюк ВІ, Бажора ЮІ. Генотипування *Mycobacterium tuberculosis* за шістьма локусами. Укр. пульмон. журн. 2010; 3(3):15-18.
4. Дзюблик ЯО. Антибіотикорезистентність збудників інфекцій дихальних шляхів: огляд

#### REFERENCES

1. Aleksandrina TA. Osoblyvosti epidemiyi tuberkulozu v Ukraini (Features of the TB epidemic in Ukraine). Tuberkuloz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya. 2012; 2(9):7-13.
2. Varchenko YuA. Vplyv interferonu na dynamiku zakryttya porozhnyh rozpadu u khvorykh z infiltratyvnyym vperше diagnostovanyym tuberkulozom legen (Influence of interferon on the dynamics of closure of cavities of decay in patients with infiltrative first diagnosed pulmonary tuberculosis). Tuberkuloz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya. 2013; 1(12):26-9.
3. Antonenko PB, Kresyuk VI, Bazhora Yul. Henotypuvannya *Mycobacterium tuberculosis* za shistma lokusamy (Genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* for six loci). Ukr. pulmon. zhurn.

- результатів дослідження SOAR та перспективи мікробіологічного моніторингу в Україні. Укр. пульмон. журн. 2010;(3):33–35.
5. Закон України № 4565-VI від 22.03.2012 «Про протидію захворюванню на туберкульоз». Київ; 2012.
  6. Карачунський МА. Молекулярна епідеміологія туберкульозу. Проблеми туберкульозу і болезней легких. 2007;4:3–7.
  7. Мельник ВМ, Приходько АМ, Ареф'єва ЛВ. Історія виникнення і розвитку хіміорезистентного туберкульозу. Укр. пульмон. журн. 2012;2:59–61.
  8. Бажора ЮМ. Молекулярно-генетичні механізми туберкульозної інфекції. Одеса: Одеський державний медичний університет; 2005. 259 с.
  9. Москаленко ВФ, Петренко ВІ, Радіш ГВ. Досягнення та перспективи розвитку фізіотерапії. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2013;1(12):5–13.
  10. Радіш ГВ. Потенційний прорив у лікуванні хіміорезистентного туберкульозу. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2012;2(9):106–107.
  11. Плиєва СЛ, Сельцовський ПП. Особливості ранніх і поздніх рецидивів туберкульозу органів дихання. Probl. tub. i boleznay legkikh. 2011;6:23–27.
  12. Тодоріко ЛД. Імунопатогенез лікарсько-стійкого туберкульозу з позицій сьогодення. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017;3(30):92–98.
  13. Тодоріко ЛД, Петренко ВІ, Гришин ММ. Резистентність мікобактерій туберкульозу — міфи та реальність. Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2014;1(16):60–67.
  14. Тодоріко ЛД. Молекулярно-генетичні аспекти формування резистентності мікобактерій туберкульозу. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2013;4:7–11.
  15. Туберкульоз в Україні. Аналітично-статистичний довідник. Відповідальні редактори: Нізова НМ, Заболотко ВМ. Київ:ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», ТОВ «Агенство «Україна»; 2017. 216 с.
  16. Фещенко ЮІ, Гуменюк МІ, Денисов ОС. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: стан проблеми та шляхи її вирішення. Укр. хіміотерапевт. журн. 2011;1(2):4–10.
  17. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Матусевич ВГ, Новожилова ІО, Тарасенко ОР, Бушура ІВ, Приходько АМ. Ефективність і недоліки функціонування протитуберкульозної служби в Україні. Укр. пульмон. журн. 2016;(2):5–8.
  18. Фещенко ЮІ, Мельник ВМ, Турченко ЛВ. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні. Укр. пульмон. журн. 2016;(3):5–10.
  19. Actor JK, Hunter R, Jagannath C. Immunopathology of tuberculosis. Molecular pathology of lung diseases. New York. Springer New York. 2008;419–428.
  20. Crane M, Iser D, Lewin SR. Human immunodeficiency virus infection and the liver. World J. Hepatol. 2012;4(3):91–98.
  21. Ho MM, Southern J, Kang H, et al. WHO Informal Consultation on standardization and evaluation of BCG vaccines Geneva, Switzerland 22–23 September 2009. Vaccine. 2010;28(43):6945–6950.
  22. Ejele OA. A comparative study of CD4 positive lymphocyte count and the ESR of HIV seropositive patients at University of Port Harcourt Teaching Hospital. Pmjumu Pioneer Med. J. Umuahia. 2012;2(1):13–21.
  23. Ieremenchuk I, Todoriko L. Characteristic heterocyclic compounds and their effect on mycobacterium tuberculosis. Укр. журн. гематології та трансфузіології. 2012;4:473.
  24. Kozlov R. Current and future issues in resistance of respiratory pathogens: is the horizon still bright. 20<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease. Vienna, Austria. 2010;10–13:173.
  25. Kruuner A, Yates MD, Drobniowski FA. Evaluation of MGIT 960-based antimicrobial testing and determination of critical concentrations of first- and second-line antimicrobial drugs with drug-resistant clinical strains of Mycobacterium tuberculosis. J. Clin. Microbiol. 2006;44:811–818.
  26. Miller TI. Metabolic abnormalities and viral replication are associated with biomarkers of vascular dysfunction in HIV-infected children. HIV Med. 2012;5:264–275.
  27. Mi-Sun Koo, Subbian S, Kaplan G. Strain specific transcriptional response in Mycobacterium tuberculosis infected macrophages. Cell Communication and Signaling. 2012;10:2.
  28. Parida SK, Kaufmann SHE. Novel tuberculosis vaccines on the horizon. Curr. Opin. Immunol. 2010;22(3):374–384.
  29. Semianiv I, Todoriko L, Ieremenchuk I. Prevention of adverse reactions due to pharmacotherapy in MRTB considering polymorphism of glutathione-S-transferase M1 and T1 genes. European Respiratory Journal. 2017;49:60.
  30. Ralph AP, Anstey NM, Kelly PM. Tuberculosis into the 2010-s: Is the glass half full? CID. 2009;49:574–583.
  31. Jonna IDH, Mckonnen M, Abate E, et al. Resistance to First-Line Anti-TB Drugs is Associated with Reduced Nitric Oxide Susceptibility in Mycobacterium tuberculosis. PLoSOne. 2012;7(6):39891.
  32. Thais CA, Kaufmann SHE. Toward novel vaccines against tuberculosis: current hopes and obstacles. Yale Journal of Biology and Medicine. 2010;83:209–215.
  33. Todoriko LD, Koloskova OK, Ieremenchuk IV. Dynamic analysis of the role of cytokines and apoptosis in the formation of tubercular inflammation of the lungs. Georgian respiratory journal. 2017;13(3):44–47.
  34. World Health Organization. Global Tuberculosis Control report. WHO report Geneva. Switzerland. 2017;273 p.
  35. Suggested citation. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization. 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
  - 2010;(3):15–18.
  4. Dzubylyk YaO. Antybiotykorezistentnist zbudnykiv infektsiy dykhalnykh shlyakhiv: oglyad rezultativ doslidzhennya SOAR ta perspektyvy mikrobiolohichnogo monitoryngu v Ukraini (Antibiotic resistance of pathogens of respiratory infections: an overview of the results of the SOAR study and the prospects of microbiological monitoring in Ukraine). Ukr. pulmon. zhurn. 2010;(3):33–35.
  5. Zakon Ukrainy № 4565-VI vid 22.03.2012, «Pro protydyu zakhvoryuvannya na tuberkuloz» (Law of Ukraine No.4565-VI dated 22.03.2012, «On TB Response»). Kyiv;2012.
  6. Karachunskyy MA. Molekulyarnaya epidemiologiya tuberkuleza (Molecular epidemiology of tuberculosis). Problemy tuberkuleza i boleznay lehkikh. 2007;4:3–7.
  7. Melnyk VM, Prykhodko AM, Arefyeva LV. Istoriya vynyknennya i rozvytku khimio rezystentnoho tuberkulozu (History of the occurrence and development of drugresistant tuberculosis). Ukr. pulmon. zhurn. 2012;2:59–61.
  9. Moskalenko VF, Petrenko VI, Radysh HV. Dosyagnennya ta perspektyvy rozvytku ftyziatriyi (Achievements and prospects of development of phthysiology). Tuberkuloz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya. 2013;1(12):5–13.
  10. Radysh HV. Potentsiynnyy pryryv u likuvanni khimio rezystentnoho tuberkulozu (Potential breakthrough in the treatment of chemo-resistant tuberculosis). Tuberkuloz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya. 2012;2(9):106–107.
  11. Plyeva SL, Seltsovskiy PP. Osobennosti ranikh i pozdnikh retsidivov tuberkuleza organov dykhaniya (Features of early and late relapse of tuberculosis of the respiratory system). Probl. tub. i boleznay legkikh. 2011;6:23–27.
  12. Todoriko LD. Imunopatogenez likarsko-stiykogo tuberkulozu z pozytsiy sogo dennya (Immunopathogenesis of drugresistant tuberculosis from the point of view of the present). Tuberkuloz, legenevi khvoroby, VIL-infektsiya. 2017;3(30):92–98.
  13. Todoriko LD, Petrenko VI, Hryshyn MM. Rezystentnist mikobakteriy tuberkulozu — mify ta realnist (Mycobacterium tuberculosis resistance — myths and reality). Tuberkuloz. Legenevi khvoroby. VIL-infektsiya. 2014;1(16):60–67.
  14. Todoriko LD. Molekulyarno-genetychni aspekty formuvannya rezystentnosti mikobakteriy tuberkulozu (Molecular-genetic aspects of the formation of mycobacterium tuberculosis resistance). Klinichna imunolohiya. Alergologiya. Infektologiya. 2013;4:7–11.
  15. Nizova NM, Zabolotko VM. Tuberkuloz v Ukraini. Analitichno-statystychnyy dovidnyk (Tuberculosis in Ukraine. Analytical and statistical guide). Kyiv: DU «Tsentrom hromadskogo zdorovya MOZ Ukrainy». TOV «Agenstvo «Ukrayina». 2017;216 p.
  16. Feshchenko Yul, Gumenyuk MI, Denysov OS. Antybiotykorezistentnist mikroorganizmiv: stan problemy ta shlyakhy yiyi vyirishennya (Antibiotic resistance of microorganisms: the state of the problem and the ways of its solution). Ukr. khimioterapevt. zhurn. 2011;1(2):4–10.
  17. Feshchenko Yul, Melnyk VM, Matusevych VH, Novozhylova IO, Tarasenko OR, Bushura IV, Prykhodko AM. Efektyvnist i nedoliky funktsionuvannya protytuberkuloznoyi sluzhby v Ukraini (Effectiveness and disadvantages of the functioning of the anti-TB service in Ukraine). Ukr. pulmon. zhurn. 2016;(2):5–8.
  18. Feshchenko Yul, Melnyk VM, Turchenko LV. Poglyad na problemu borotybi z tuberkulozom v Ukraini (A look at the problem of tuberculosis control in Ukraine). Ukr. pulmon. zhurn. 2016;(3):5–10.
  19. Actor JK, Hunter R, Jagannath C. Immunopathology of tuberculosis. Molecular pathology of lung diseases. New York. Springer New York. 2008;419–428.
  20. Crane M, Iser D, Lewin SR. Human immunodeficiency virus infection and the liver. World J. Hepatol. 2012;4(3):91–98.
  21. Ho MM, Southern J, Kang H, et al. WHO Informal Consultation on standardization and evaluation of BCG vaccines Geneva, Switzerland 22–23 September 2009. Vaccine. 2010;28(43):6945–6950.
  22. Ejele OA. A comparative study of CD4 positive lymphocyte count and the ESR of HIV seropositive patients at University of Port Harcourt Teaching Hospital. Pmjumu Pioneer Med. J. Umuahia. 2012;2(1):13–21.
  23. Ieremenchuk I, Todoriko L. Characteristic heterocyclic compounds and their effect on mycobacterium tuberculosis. Укр. журн. гематології та трансфузіології. 2012;4:473.
  24. Kozlov R. Current and future issues in resistance of respiratory pathogens: is the horizon still bright. 20<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease. Vienna, Austria. 2010;10–13:173.
  25. Kruuner A, Yates MD, Drobniowski FA. Evaluation of MGIT 960-based antimicrobial testing and determination of critical concentrations of first- and second-line antimicrobial drugs with drug-resistant clinical strains of Mycobacterium tuberculosis. J. Clin. Microbiol. 2006;44:811–818.
  26. Miller TI. Metabolic abnormalities and viral replication are associated with biomarkers of vascular dysfunction in HIV-infected children. HIV Med. 2012;5:264–275.
  27. Mi-Sun Koo, Subbian S, Kaplan G. Strain specific transcriptional response in Mycobacterium tuberculosis infected macrophages. Cell Communication and Signaling. 2012;10:2.
  28. Parida SK, Kaufmann SHE. Novel tuberculosis vaccines on the horizon. Curr. Opin. Immunol. 2010;22(3):374–384.
  29. Semianiv I, Todoriko L, Ieremenchuk I. Prevention of adverse reactions due to pharmacotherapy in MRTB considering polymorphism of glutathione-S-transferase M1 and T1 genes. European Respiratory Journal. 2017;49:60.
  30. Ralph AP, Anstey NM, Kelly PM. Tuberculosis into the 2010-s: Is the glass half full? CID. 2009;49:574–583.
  31. Jonna IDH, Mckonnen M, Abate E, et al. Resistance to First-Line Anti-TB Drugs is Associated with Reduced Nitric Oxide Susceptibility in Mycobacterium tuberculosis. PLoSOne. 2012;7(6):39891.
  32. Thais CA, Kaufmann SHE. Toward novel vaccines against tuberculosis: current hopes and obstacles. Yale Journal of Biology and Medicine. 2010;83:209–215.
  33. Todoriko LD, Koloskova OK, Ieremenchuk IV. Dynamic analysis of the role of cytokines and apoptosis in the formation of tubercular inflammation of the lungs. Georgian respiratory journal. 2017;13(3):44–47.
  34. World Health Organization. Global Tuberculosis Control report. WHO report Geneva. Switzerland. 2017;273 p.
  35. Suggested citation. Global tuberculosis report. Geneva: World Health Organization. 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.