

**Л.Д. Тодоріко, д.м.н., професор,**  
зав. кафедри фізіотрії та пульмонології  
Буковинський державний медичний університет,  
м. Чернівці



Д.м.н., професор  
Л.Д. Тодоріко

## Молекулярно-генетичні аспекти формування резистентності мікобактерій туберкульозу

**Т**уберкульоз (ТБ), збудником якого є *Mycobacterium tuberculosis*, – значно поширена в усьому світі патологія. Так, у 2012 р. було виявлено 8,8 млн нових випадків інфекції, 1,6 млн осіб померли від цього захворювання [10, 15]. Крім звичайного різновиду туберкульозної інфекції у світі значно поширені мутантні форми мікобактерій туберкульозу (МБТ), які стійкі до багатьох основних антимікобактеріальних препаратів (АМП) і спричинюють мультирезистентний туберкульоз (МРТБ; multy-drug resistant – MDR) і туберкульоз із розширеною резистентністю (РРТБ; extensively drug resistance – XDR). За оцінкою ВООЗ, близько 500 тис. жителів планети страждають на МРТБ, при якому стандартна антимікобактеріальна терапія неефективна, а РРТБ, як відзначають фахівці, стійкий практично до всіх відомих АМП [1, 13] і супроводжується найвищим рівнем летальності – 85%. За оцінними даними ВООЗ, в Україні МРТБ визначають у 16% хворих з уперше діагностованим ТБ (від 5% у західних регіонах до 16% – у східних) і 44% пацієнтів з рецидивом захворювання.

**Україна посідає друге місце в Європі за темпами зростання частоти МРТБ та четверте місце – за його поширеністю у вперше виявлених хворих [8, 12].**

В Україні головну роль в етіології та епідеміології ТБ відіграє *M. tuberculosis* (понад 90% випадків), значно рідше – *M. bovis* (3–5%). Ці два види МБТ є основними збудниками ТБ. У жителів Африки туберкульозні ураження зумовлює *M. africanum*. При зараженні *M. bovis*

здебільшого розвиваються **позалегенові форми ТБ**: ТБ лімфатичних вузлів, кісток і суглобів, сечової та статеві систем, мозкових оболонок.

МБТ людського та бичачого типів можуть бути збудниками ТБ не тільки у людей, а й у великої рогатої худоби, кіз, свиней, рідше – у коней, собак, кішок. На ТБ хворіють практично всі хребетні тварини.

Одночасно з типовими патогенними видами МБТ (*M. tuberculosis*, *M. bovis*) виділено і вивчено умовно-патогенні **амунгові МБТ**. За певних умов, особливо при зниженні імунітету, вони можуть спричинювати в людини захворювання, подібні до ТБ, які об'єднують поняттям «мікобактеріоз». Від збудників ТБ вони відрізняються за виглядом колоній, швидкістю росту та чутливістю до туберкулостатичних препаратів [14].

В епідеміологічних дослідженнях важливе місце посідає вивчення схильності людини до ТБ. Організм людини чинить сильний природний опір ТБ-інфекції. Опірність упродовж життя є неоднаковою; на рівень захворюваності на ТБ впливають стать, вік людини, супутні захворювання, умови життя тощо.

**Існує генетично зумовлена стійкість до ТБ. Доведено зв'язок видової резистентності з генами імунної відповіді і головним комплексом гістосумісності (HLA).**

Людина може бути схильна до ТБ за наявності на лейкоцитах периферичної крові таких HLA-антигенів, як DR2, B7, B14 [22].

**Сучасні аспекти подолання епідемії ТБ в Україні [10, 15]:**

- зберігається прогрес у досягненні глобальних завдань зі зниження захворюваності на ТБ та смертності від нього;
- глобальний тягар ТБ залишається надзвичайно високим;
- доступ до протитуберкульозної медичної допомоги значно розширився;
- повільним залишається прогрес в галузі боротьби із МРТБ;
- спостерігається позитивна динаміка у здійсненні спільних заходів боротьби з ТБ/ВІЛ-інфекцією;
- впроваджуються інноваційні підходи до діагностики;
- успішно впроваджується розробка нових лікарських засобів та нових вакцин;
- дефіцит фінансування програм лікування ТБ і боротьби з ним, наукових досліджень і розробок.

Для визначення поширення ТБ-інфекції в економічно розвинутих країнах впроваджено метод генотипування МБТ. Цьому сприяло відкриття поліморфних ділянок, які повторюються, у ланцюжку нуклеотидів ДНК *M. tuberculosis*. Це дало змогу вивчити «молекулярні відбитки пальців» – генотип збудника ТБ [28]. З огляду на виклади, активного дослідження та вивчення на сьогодні потребують молекулярно-генетичні аспекти формування резистентності МБТ.

Як стверджують деякі дослідники [10, 31], ТБ, як і інші інфекції, характеризується циклічним перебігом, що пов'язано з певною періодичністю розмноження, ступенем вірулентності збудника та змінами імунітету населення. У період мінімальної сонячної активності зменшується захворюваність і смертність від ТБ, що пов'язується із впливом сонячної активності як на людину, так і на МБТ (космогеліофізичні чинники, зокрема 11-річний цикл активності ТБ-інфекції) [17].

На сьогодні доведено, що розвиток ТБ-процесу залежить від низки медико-біологічних і соціальних чинників [29]. Виникнення стійкості до АМП – закономірне явище, основний біологічний закон, відображення пристосування видів до навколишнього середовища.

Аналіз літературних джерел дає змогу стверджувати [23, 26], що існує плеяда теорій щодо формування та сутності лікарської стійкості МБТ.

**Теорія адаптації** припускає зміни властивостей мікроорганізму, що адекватні змінам навколишнього середовища. Відповідно до цієї теорії, розвиток лікарської стійкості МБТ вважають проявом однієї з форм мінливості бактеріальної клітини під впливом АМП [23]. Тобто виникнення стійкості МБТ до АМП зумовлено самим лікуванням, оскільки співвідношення популяцій чутливих і стійких форм МБТ становить: 90% – чутливих і 10% – стійких, але в процесі лікування, у разі підбору неправильної схеми антимікобактеріальної терапії значна кількість чутливих МБТ гине, унаслідок чого співвідношення порушується і кількість стійких МБТ у мікробній популяції перевищує таку чутливих.

**За теорією спонтанних мутацій** [27], у популяції МБТ існують стійкі мутанти. При цьому АМП можуть виконувати роль чинника подальшої селекції резистентних видів, або, на думку деяких дослідників, мутантів. Однак високою частотою спонтанного мутагенезу не завжди можна пояснити швидкість поши-

рення мутацій, що сприяє розвитку резистентності збудників до АМП.

У численних дослідженнях встановлено 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 *Escherichia coli* встановлено лише непрямі ознаки міжродового передавання генів, які кодують резистентність до лікарських препаратів [14, 21].

Окремі зарубіжні дослідники стверджують, що причиною виникнення і поширення резистентних до АМП штамів є **природні біохімічні та генетичні механізми** життєдіяльності бактеріальної клітини, обговорюють шляхи поширення генетичної інформації, яка призводить до розвитку стійкості МБТ [18]. Із 3,8–4,2 тис. генів МБТ більше половини забезпечують синтез клітинної стінки і в несприятливих умовах змінюють її структуру і переводять обмінні процеси на дублюючі шляхи. Це в більшості випадків пояснює існування морфологічно змінених форм МБТ, які розглядають як закономірні стадії життєвого циклу.

Результати аналізу низки досліджень [19] дають змогу припустити, що **трансформація форми і структури клітинної стінки** супроводжується змінами антигенного складу. Їх спостерігали при імунолюмінесцентній індикації L-форм МБТ. За допомогою туберкуліну, отриманого з L-форм *M. bovis*, виявлено значно більше тварин з латентною ТБ-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 МБТ, хоча наскільки значною є різниця в їх антигенному складі, фактично невідомо.

Формування L-форм є одним із важливих видів мінливості МБТ, вони характеризуються зниженим рівнем метаболізму, ослабленою вірулентністю [20]. Залишаючись життєздатними, вони можуть тривалий час перебувати в організмі й індукувати протитуберкульозний імунітет. L-форми характеризуються вираженими функціональними і морфологічними змінами. Виявлено, що трансформація МБТ у L-форми посилюється при тривалому застосуванні АМП і дії інших факторів, які порушують їхній ріст і розмноження, утворення клітинної мембрани [25].

Установлено, що в мокротинні «абацилярних» хворих з деструктивними формами ТБ можуть міститися L-форми МБТ, здатні за відповідних умов реверсувати (модифікуватися) у паличкоподібний варіант, тим самим зумовлюючи реактивацію ТБ-процесу. Отже, абацилювання каверн таких хворих ще не означає їхню стерилізацію щодо МБТ.

Нові відкриття у генетиці ТБ зумовлені різноманітністю властивостей МБТ, що визначається їхньою хромосоמוю. Геном *M. tuberculosis complex* дуже консервативний. Представники групи мають гомології ДНК у межах 85–100%, тоді як ДНК інших представників цього роду гомологічна *M. tuberculosis* лише в межах 5–29%. Геном *M. tuberculosis* менший, ніж у інших МБТ. У класичного збудника ТБ людини *M. tuberculosis* більше генів, ніж у *M. africanum* і *M. bovis*, які втратили частину генетичного матеріалу в ході еволюції [22].

У 1998 р. була опублікована нуклеотидна послідовність хромосоми штаму H37Rv *M. tuberculosis*, що є мутейним класичним штамом. Хромосоми – тороїдальні структури – понад 4 000 генів, які кодують білки, плюс 60, що кодують функціональні компоненти РНК: унікальний рибосомальний РНК-оперон, 10Sa РНК, який бере участь у деградації білків з нетиповою матричною РНК, 45 транспортних РНК (тРНК), близько 100 ліпопротеїнів [24].

Особливість геному *M. tuberculosis complex* – велика кількість повторюваних послідовностей ДНК. Так, у хромосомі *M. tuberculosis* H37Rv налічують близько 56 копій IS-елементів, які забезпечують ДНК-поліморфізм МБТ (цю особливість використовують у ПЛР-діагностиці). Більшість із них, за винятком елемента IS6110, незмінні. У складі хромосоми різних штамів МБТ, як правило, наявні від 5 до 20 копій IS6110, однак спостерігаються штами, що не містять цього елемента. Відмінності в кількості копій і локалізації на хромосомі цих генетичних елементів використовують у молекулярній епідеміології для диференціації штамів МБТ.

Найдосконаліші схеми генотипування МБТ засновані на виявленні геномного поліморфізму, зумовленого елементом IS6110. Характерно, що дивергенція виду *M. tuberculosis* відбувається, як правило, за рахунок рекомбінацій між копіями елемента IS6110, які фланкують різні гени [9]. Застосування генотипування в клініко-епідеміологічних дослідженнях є визначальним у тих випадках, коли потрібно розрізнити первинну і вторинну (набуту) медикаментозну резистентність.

Якщо генотипові зразки МБТ до і під час лікування збігаються, це свідчить про формування стійкості в процесі лікування. Причини цього можуть бути різні:

- біологічні – недостатня концентрація препарату, індивідуальні особливості організму (швидкість інактивації препарату є індивідуальною); супутні захворювання, що перешкоджають створенню адекватної концентрації препарату в крові і у вогнищі туберкульозного ураження;
- зумовлені поведінкою і психологічними особливостями пацієнта (контакт з хворим на МРТБ, нерегулярне вживання АМП, дострокове припинення прийому препаратів, перерви в лікуванні, погана переносимість препаратів);
- зумовлені захворюванням – у разі зміни доз препаратів при великій кількості МБТ у ділянках ураженої тканини може змінюватися рН, яка перешкоджає активній дії лікарської речовини; монотерапія; недостатня доза або тривалість лікування; застосування препаратів з перехресною резистентністю; неправильний режим лікування, невідповідність доз препаратів;
- організаційні прорахунки і неадекватне фінансування протитуберкульозної програми та інших зацікавлених відомств; відсутність необхідного асортименту і кількості лікарських засобів (неповноцінний режим антимікобактеріальної терапії), неправильне зберігання препаратів.

Різні «молекулярні відбитки пальців» свідчать про повторне інфікування (реінфекцію) іншим штамом, що потребує корекції протитуберкульозного лікування.

Також генотипування може знадобитися під час клініко-епідеміологічних досліджень, коли потрібно вирішити питання генезу рецидиву: або це результат активації

МБТ, що вже потрапила в організм людини, або інфікування новим штамом [3, 9]. Також за допомогою цього методу можна виявити лабораторну крос-контамінацію.

Фактично від самого початку застосування антибіотикотерапії виник феномен лікарської стійкості. Особливість цього феномену в тому, що МБТ не мають плазмід, а популяційна стійкість мікроорганізмів до антимікробних препаратів традиційно визначалася в мікробній клітині наявністю R-плазмід (від англ. *resistance* – стійкість). Однак, незважаючи на цей факт, зазначали появу або зникнення лікарської стійкості в одного штаму МБТ. Зрештою, з'ясувалося, що основна роль у активації або дезактивації генів, які відповідають за резистентність, належить IS-послідовностям [24].

За словами молекулярного генетика Ервіна Шурра, МБТ інфікований кожний третій житель планети, але лише 5–10% з цієї кількості носіїв дійсно можуть захворіти на ТБ. Іншим якимось вдається утримувати хворобу в «сплячому» стані. Учені зупинили свій погляд на гені *NRAMP1*, про який уже відомо, що він має відношення до розвитку багатьох хвороб. Встановлено, що варіанти (алелі) гена *NRAMP1* контролюють швидкість розвитку ТБ, а також те, чи виникне ця хвороба взагалі. Ервін Шурр у своїх публікаціях вказує: він уперше стикнувся з тим, що ген може керувати часом, який минає від моменту зараження до початку хвороби.

Нещодавно американські вчені з Техаського університету встановили точну причину того, що інфікування *M. tuberculosis* не завжди призводить до розвитку ТБ. Раніше вважали, що це зумовлене спадковою схильністю. Вивчаючи генотип двох груп пацієнтів із Мексики та Кореї, американські вчені встановили, що наявність мутації в гені, розташованому на 17-й хромосомі, збільшує сприйнятливості до ТБ у 5 разів. Якщо змінюється лише один-єдиний нуклеотид у гені, відразу збільшується продукція білка *MCP-1* (моноцитарний хемотаксичний протеїн; він привертає клітини імунної системи до зон запалення). Мутантний людський *MCP-1* має більшу схильність до зв'язування з глікозаміногліканами (GAG) і знижену активність щодо трансмембранних, зв'язаних з G-білком рецепторів (GPCR), порівняно з білком *MCP-1* дикого типу. *MCP-1* – білок, що модифікується зі збереженням структури шляхом вставки, принаймні, одного основного і/або електрондонорного амінокислотного залишку або заміщення двох амінокислотних залишків двома основними і/або електрондонорними амінокислотними залишками, причому цей білок включає амінокислотну послідовність за такою загальною формулою:

$$(M)_n Q(PDAINA(Z1))_m VTCC(X1)NFTN(Z2)(Z3)I(X2) V(X3)RLASYRRITSSKCPKEAVIFKTI(X4) AKEICADPKQ KVVQDSMDHL DKQTQTPKT.$$

*MCP-1* – дуже важлива ланка первинної імунної відповіді в разі потрапляння *M. tuberculosis* в організм, але, якщо він виробляється в надмірних кількостях, зменшується продукція іншого чинника імунітету – інтерлейкіну-12 (ІЛ-12). А він потрібен для активації імунних клітин, які «прибули» до інфікованої зони для боротьби з МБТ.

На сьогодні це найбільше відкриття в генетиці ТБ [24]. Учені сподіваються, що воно відіграє свою роль у боротьбі з цим небезпечним захворюванням, поширеність якого останнім часом набуває загрозливих масштабів.

Міжнародна група вчених із США і Південної Африки оголосила про успішне завершення робіт із розшифрування геному МБТ [9]. Дослідники отримали інформацію про генетичну структуру як звичайної, сприйнятливої до лікарських препаратів бактерії, так і її різновиду, що має множинну лікарську стійкість (MDR), а також збудника найнебезпечнішої форми захворювання – ТБ з розширеною лікарською стійкістю (XDR). Учені з Інституту Броада Гарвардської школи охорони здоров'я в США і Медичної школи Нельсона Мандела (ЮАР) вивчали геном штаму XDR-ТБ, що забрав близько 50 людських життів під час недавнього спалаху в південноафриканській провінції Квазулу-Натал. Під час розшифрування чотирьох мільйонів пар нуклеотидів геному *M. tuberculosis* використовували особливу технологію секвестрування ДНК, що дає змогу одночасно «читати» сотні мільйонів нуклеотидів ДНК. Учені з'ясували, що стійкі і чутливі до АМП МБТ з погляду генетики відрізняються незначно, їм вдалося виявити лише кілька десятків невеликих змін ДНК. Деякі із цих відмінностей стосувалися генів, роль яких у розвитку лікарської стійкості була відома; інші зміни були виявлені в нових, маловивчених генах [8].

МБТ за своєю природою нечутливі до багатьох антибіотиків. Головна причина стійкості закодована в структурі їх геному. Ця властивість обумовлена тим, що високогідрофобна клітинна поверхня слугує своєрідним фізичним бар'єром для терапевтичних чинників і антибіотиків. Повідомляють також, що культури форм МБТ не завжди містять специфічний для *M. tuberculosis complex* інсерційний елемент IS6110 і деякі інші, що призводить до відсутності синтезу відповідних білків [30].

Згідно з результатами лабораторних досліджень, виникнення резистентності МБТ пов'язане з нуклеотидними замінами (мутаціями) у генах, які кодують різні ферменти, що безпосередньо взаємодіють з лікарськими засобами. Наприклад, **мутації гена rpo**, що кодує β-субодиницю РНК-полімерази (у фрагменті довжиною 81 пара нуклеотидів), у 96% випадків зумовлюють стійкість *M. tuberculosis* до рифампіцину. **Мутації в гені kat** призводять до заміни деяких амінокислот у ферментах каталази і пероксидази, які відповідають за формування протіоксидантного захисту під час оксидативного стресу. Нуклеотидні заміни в регуляторній і суміжній кодуючих зонах **локусу inh** асоційовані з резистентністю деяких штамів МБТ до ізоніазиду. Нечутливість *M. tuberculosis* до стрептоміцину пов'язана з **мутацією гена rps**, який кодує S12 мітохондріальний білок, або з нуклеотидними замінами в гені *rps*, що кодує 16S РНК.

Антигенний склад змінених форм МБТ спрощується з втратою як мінімум 33,3–37,5% антигенів, 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 персистенції МБТ в організмі. Трансформація МБТ у кислотоне-

стійкої форми супроводжується зниженням концентрації антигенів у клітині, спрощенням антигенного складу зі збереженням не більше 62,6–66,7% антигенів, у тому числі специфічних для комплексу *M. bovis*–*M. tuberculosis* [3, 6].

Підґрунтям значного почастищення випадків первинної лікарської стійкості МБТ може бути широке застосування нечисленних антибіотиків, які можна використовувати у фтизіатрії, для лікування захворювань нетуберкульозної етіології. У зв'язку із цим особливу стурбованість зумовлюють рекомендації призначати один із АМП (рифампіцин) як препарат I ряду під час лікування так званих проблемних інфекцій, спричинених грамположитивними мікроорганізмами. Актуальним залишається питання раціонального застосування препаратів II ряду – респіраторних фторхінолонів [4, 14].

На думку деяких дослідників [2, 8], через розмаїття чинників (демографічні, соціально-економічні, недостатня увага до проблеми боротьби з ТБ у багатьох країнах, епідемія ВІЛ-інфекції) значно зростає кількість хворих з абактеріальними формами ТБ легенів, причому, багато із цих пацієнтів не будуть виявлені й залишаться без лікування. Навіть під час терапії ТБ нерациональний вибір лікарських засобів і слабкий контроль за вживанням хворими АМП призведуть до збільшення кількості осіб, які виділяють резистентні МБТ.

На нашу думку, яка збігається з поглядами багатьох дослідників [9, 13], основними механізмами розвитку лікарської стійкості є неадекватна або помилково вибрана схема лікування, що призводить до домінування резистентного штаму (відбувається селекція стійких штамів). Пацієнти, у яких розвинулася лікарська стійкість до одного препарату, надалі більш схильні до набуття стійкості до інших препаратів (ефект ампліфікації лікарської стійкості) [13]. Як стверджують деякі автори [9, 14], ймовірність передачі стійких штамів аналогічна ступеню передачі чутливих штамів.

#### Отже, основна причина феномену лікарської стійкості – людський фактор.

Усе вищенаведене підтверджується результатами пілотного наукового дослідження, проведеного Національним інститутом фтизіатрії та пульмонології імені Ф.Г. Яновського та Іллінойським університетом (США), згідно з якими тільки 12,8% хворих на ТБ отримували лікування відповідно до стандартів, визначених наказами МОЗ; 71,1% пацієнтів був призначений неправильний режим лікування; 31,6% пацієнтів самостійно переривали лікування [1, 10].

У межах реалізації загальнодержавної програми протидії ТБ передбачено закупівлю обладнання для молекулярно-генетичної діагностики. Новітня молекулярна платформа Xpert MTB/RIF, яка пройшла апробацію в країнах з низьким і середнім рівнями економічного розвитку, визнана тестом першого ряду для осіб із підозрою на МРТБ або ВІЛ-асоційований ТБ і тестом для подальшого дослідження негативних мазків мокротиння інших пацієнтів [3]. Впровадження Xpert MTB/RIF на теренах нашої держави не потребує ані тривалої підготовки медичного персоналу, ані сучасних лабораторій, ані новітніх методів біологічного захисту і є надзвичайно перспективним.

Основні недоліки традиційної прямої мікроскопії мазка (низька чутливість і специфічність), а також культурального дослідження (велика тривалість отримання результату) подолано в новому методі, відомому як мікроскопічний метод виявлення медикаментозної чутливості [10].

Перспективними є окремі генетичні дослідження, у яких намагаються використовувати експресію генів 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 із 4 генів, які, можливо, допоможуть розрізнити пацієнтів з активною формою ТБ, осіб із латентною інфекцією і тих, хто раніше отримував АМП, а також набір із трьох різних генів, за допомогою якого можна відрізнити пацієнтів з активним ТБ від інфікованих і здорових [3, 10]. Альтернативним методом є вивчення генної експресії в клітинах, які вперше стимулюються специфічними антигенами МБТ. За цим методом можна відрізнити осіб із латентною ТБ-інфекцією від пацієнтів з активним ТБ, визначивши експресію всього лише трьох генів.

Деякі дослідники встановили, що співвідношення між експресією рівнів ІЛ-4 і його варіантом сплайсингу ІЛ-4d2 корелює з фазою захворювання, а зміни згаданого показника можуть бути ознакою змін у мікробному навантаженні [2].

Підсумовуючи, слід зазначити, що науковці активно досліджують молекулярно-генетичні аспекти формування резистентності у хворих на ТБ з метою запобігання її виникненню при застосуванні сучасних програм лікування [11, 16, 20]. Триває вивчення й оцінювання ефективності методик для діагностики та лі-

кування чутливого і хіміорезистентного ТБ. Останніми роками збільшилися інвестиції в наукові дослідження у сфері ТБ, проте цього недостатньо для прискорення наукових досліджень із метою ліквідації зазначеної 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.

Таким чином, одним з пріоритетних напрямів у реалізації гранту 9-го раунду Глобального фонду буде розбудова спроможності державних структур у боротьбі з ТБ та ВІЛ-інфекцією/СНІДом. Значне поширення МРТБ потребує зміцнення матеріально-технічної бази протитуберкульозних закладів, впровадження сучасних методів діагностики, створення належних умов для перебування хворих з дотриманням інфекційного контролю та безпечних умов праці для медичного персоналу. Ефективніший контроль над ТБ потребує значних зусиль у таких сферах, як рання діагностика і належне лікування згідно зі стратегією «Stop TB», та рекомендацій уніфікованого клінічного протоколу, що ґрунтується на засадах доказової медицини [5, 7]. Окрім цього, поліпшені діагностичні й лікувальні заходи потрібно поєднувати з профілактичними. Нові ефективні вакцини і лікарські засоби для профілактики ТБ і його лікування можуть значно поліпшити контроль над хворобою.

*Список літератури – у редакції*