

Современные проблемы туберкулеза и пути их решения

А. В. Алимов, О. Н. Касьянова, И. А. Валиулин, М. С. Сирик, М. Ю. Амосов

Филиал ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

В обзоре приведена краткая характеристика современного состояния и проблематики туберкулезной инфекции первой четверти XXI века в условиях эпидемии ВИЧ и пандемии коронавирусной инфекции. Ожидаемого многими эпидемиологами и фтизиатрами подъема заболеваемости туберкулезом в период пандемии коронавирусной инфекции не произошло, продолжается стойкое ее снижение, на что могло позитивно повлиять резкое сокращение контактов. Однако нельзя исключить, что чрезвычайное возрастание влияния стрессовых социальных факторов может привести к обострению и росту числа случаев латентного туберкулеза. Проявлением бактериальной адаптации как компонента вирулентности является QUORUM SENSING (QS) – чувство кворума, которое позволяет микобактериям вести себя, как многоклеточный организм и образовывать защитную биопленку, которая служит прямым препятствием для действия иммунокомпетентных клеток, антибактериальных и дезинфицирующих веществ, а также во много раз повышает лекарственную устойчивость. Серьезной проблемой здравоохранения во многих частях мира является коморбидность туберкулеза и ВИЧ. Это обуславливает увеличение значимости латентного туберкулеза в возникновении новых случаев заболевания вследствие изменения иммунного статуса населения и реактивации находящихся в состоянии персистенции *Mycobacterium tuberculosis* в организме людей, живущих с ВИЧ. В то же время продолжается рост числа тяжелых форм заболевания, вызванных лекарственно устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза. Множественная лекарственная устойчивость возбудителя, которую ВОЗ обозначила как глобальную угрозу, кризис классической антибактериальной терапии диктуют необходимость разработки новой стратегии диагностики и лечения инфекционных заболеваний, которая заключается в воздействии на генетические и ферментные мишени, обуславливающие вирулентность возбудителей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микобактерии туберкулеза, QUORUM SENSING, микробные биопленки, латентный туберкулез, лекарственная устойчивость.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern problems of tuberculosis and ways solve them

A. V. Alimov, O. N. Kasyanova, I. A. Valiulin, M. S. Sirik, M. Yu. Amosov

Branch of 48 Central Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

SUMMARY

The review provides a brief description of the current state and problems of tuberculosis infection in the first quarter of the 21st century during the HIV epidemic and the coronavirus pandemic. The rise in tuberculosis incidence expected by many epidemiologists and tuberculosis specialists during the coronavirus pandemic did not happen; its steady decline continues, which could have been positively influenced by a reduction in contacts. However, it cannot be ruled out that an extreme increase in the influence of stressful social factors can lead to an exacerbation and increase in the number of cases of latent tuberculosis. The emergence of bacterial adaptation as a component of virulence is QUORUM SENSING – quorum sensing, which allows mycobacteria to behave like multicellular organism and form a protective biofilm, which serves as a direct obstacle to the action immunocompetent cells, antibacterial and disinfectant substances, and also greatly increases drug resistance. A major health problem in many parts of the world is the comorbidity of tuberculosis and HIV. This causes an increase in the importance of latent tuberculosis in the emergence of new cases of the disease due to changes in the immune status of the population and the reactivation and the persistent *Mycobacterium tuberculosis* in the body of people living with HIV. At the same time, the number of severe forms of the disease caused by drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* continues to increase. Multidrug resistance, which WHO has designated as a global threat, and the crisis of classical antibacterial therapy dictate the need to develop a new strategy for the diagnosis and treatment of infectious diseases, which consists of influencing the genetic and enzymatic targets that determine the virulence of the pathogen.

KEYWORDS: *Mycobacterium tuberculosis*, QUORUM SENSING, microbial biofilms, latent tuberculosis, drug resistance.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В последние годы туберкулез (ТБ) в Российской Федерации характеризуется двумя взаимоисключающими трендами. С одной стороны, мы видим устойчивую тенденцию к снижению заболеваемости туберкулезом [1], а с другой – рост числа тяжелых форм заболевания, вызванных лекарственно устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза (МБТ). Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза является одной из самых серьезных проблем современной фтизиатрии. Доминирующие сценарии развития лекарственно-устойчивого туберкулеза вызывают особую тревогу и представляют

ощутимую угрозу эффективной борьбе с этой болезнью в глобальном масштабе. В этих условиях развитие эпидемии ВИЧ и пандемии COVID-19 на территории Российской Федерации оказывают определенное влияние на заболеваемость туберкулезом. Локальные и общенациональные локдауны привели к резкому сокращению контактов, что вероятнее всего позитивно повлияло на снижение заболеваемости туберкулезом (с 41 до 32 случаев на 100 тыс. населения). При этом нельзя исключить, что чрезвычайное возрастание стрессовых социальных факторов может привести к обострению латентного туберкулеза [2].

На этом фоне можно сформулировать важнейшую на современном этапе проблему – латентный туберкулез: возникновение новых случаев заболевания вследствие реактивации находящихся в организме МБТ в состоянии персистенции на фоне возрастающей лекарственной устойчивости возбудителя и кризиса классической антибактериальной терапии. Очевидно, что эти условия в ближайшие годы будут определять основные тренды эпидемиологической ситуации по туберкулезу, что потребует разработки новых подходов к диагностике, профилактике и разработке стратегии лечения инфекционных заболеваний, в том числе туберкулеза. Это особенно актуально вследствие сравнительно ограниченного арсенала лекарственных средств и чрезвычайной частоты множественной лекарственной устойчивости МБТ, которую ВОЗ обозначила как глобальную угрозу [3]. Еще более это актуально для Российской Федерации вследствие доминирования в большинстве регионов штаммов *Mycobacterium tuberculosis* генетического семейства *Beijing*, ассоциированных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью МБТ [4, 5].

Лекарственная устойчивость и вирулентность, в основном, определяют свойства МБТ как «успешного» патогена. Одним из основных факторов вирулентности МБТ, как и других патогенных микроорганизмов, является адаптация к неблагоприятным условиям внешней среды и макроорганизма-хозяина. Адаптация – это сложный феномен, реализуемый разнообразными механизмами, направленными на уклонение от защитных механизмов иммунной системы, а также на противодействие антибактериальным препаратам – развитие лекарственной толерантности и устойчивости к дезинфицирующим веществам [6].

Перспективным направлением исследований является изучение явления персистенции МБТ как основы латентной туберкулезной инфекции [7].

Одним из проявлений бактериальной адаптации является относительно недавно открытое проявление надорганизменного уровня самоорганизации бактерий, в том числе МБТ – QUORUM SENSING (QS). Благодаря QS микробные сообщества могут вести себя как многоклеточный организм. Обнаружены сигнальные молекулы QS, с использованием которых бактерии могут общаться друг с другом и координировать свою деятельность, что позволяет говорить об ощущении кворума как о «социальном» поведении бактерий. Основным феноменом QS является образование бактериальных биопленок, представляющих собой подвижные, непрерывно изменяющиеся гетерогенные сообщества микроорганизмов [8, 9]. Микроорганизмы в составе биопленок синтезируют и выделяют предохранительный матрикс, с помощью которого биопленки могут присоединяться к живой или неживой поверхности [10]. Они могут состоять из одного вида бактерий или грибов [11] или, что случается более часто, могут содержать многочисленные разнообразные виды микроорганизмов [12]. В основном биопленки можно охарактеризовать как бактерии, внедренные в толстый слизистый слой, состоящий из сахаров и протеинов. Этот пленочный барьер защищает микроорганизмы от внешних воздействий.

Не менее важной проблемой для России является коморбидность туберкулеза с ВИЧ-инфекцией. На сегодняшний день каждый четвертый новый случай туберкулеза регистрируется у ВИЧ-положительного пациента, причем эффективность излечения туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией составляет всего 44%. Понижение иммунного статуса больших групп населения (носителей ВИЧ) способствует активации имеющихся в их организме в состоянии персистенции микобактерий туберкулеза, что приводит к серьезному осложнению течения заболевания и смерти [13].

Кроме того, серьезной проблемой на современном этапе развития туберкулезной инфекции может стать появление генетически измененных штаммов микобактерий, имеющих повышенную вирулентность, устойчивость к антибиотикам и химиопрепаратам, а также к средствам дезинфекции [14].

Проблема латентного туберкулеза

По мере повсеместного снижения заболеваемости туберкулезом возрастает роль не проявляющейся клинически латентной формы туберкулезной инфекции, при которой наблюдается персистенция (длительное пребывание) возбудителя в организме хозяина. В целом, персистенция является результатом взаимной адаптации и ко-эволюции *M. tuberculosis* и *Homo sapiens* [15]. Эволюционная стратегия паразитизма *M. tuberculosis* – это сочетание медленно текущей инфекции (сохранение жизни каждой отдельной бактериальной популяции) и неизбежной реактивации некоторой небольшой доли латентных популяций, обеспечивающих горизонтальную передачу возбудителя. По оценкам специалистов, у 3–10% инфицированных лиц рано или поздно развивается активный туберкулезный процесс и, следовательно, 90% инфицированных являются обширным резервуаром латентного туберкулеза [16]. По эпидемиологическим данным их число составляет от 1,6 до 1,9 млрд человек во всем мире [17], а в некоторых регионах распространенность латентного туберкулеза достигает 50% от общей численности населения [18].

Mycobacterium tuberculosis является древним патогеном, который в процессе эволюции выработал сложные механизмы, позволяющие избежать иммунного надзора и приобрести способность к персистенции в организме хозяина. Персистенция, одно из основных свойств которой является покоящееся, «дремлющее» состояние (дормантность) – это переживание инфекционного микроорганизма в неблагоприятных условиях, к которым относится внутренняя среда организма хозяина с иммунной системой защиты, а также антибактериальные препараты в период лечения.

Основная опасность персистенции МБТ заключается в возможности их реактивации, а, следовательно, в рецидиве туберкулеза. Проведенные исследования геноидентификации МБТ показали, что причиной рецидива туберкулеза в 47–100% случаев (в среднем в 81%) является эндогенная реактивация инфекции [19].

Среди основных профилактических санитарно-эпидемиологических мероприятий, направленных на снижение заболеваемости туберкулезом, в настоящее время приоритет отдан флюорографическому исследованию. Однако перепрофилирование медицинских учреждений

для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией, частичная или полная отмена профилактических осмотров, а также опасение людей обращаться в учреждения здравоохранения из-за боязни заболеть COVID-19, привели к снижению числа вновь выявленных случаев туберкулеза. Так, согласно данным ВОЗ, в 2020 году в различных странах отмечено снижение регистрируемой заболеваемости туберкулезом на 25–90% [20]. При этом латентный период развития туберкулезной инфекции, отсутствие специфических клинических проявлений заболевания, схожесть симптомов туберкулеза и коронавируса (кашель, одышка и боли в грудной клетке), крайне затрудняют диагностику и лечение данного заболевания в и так перегруженных организациях здравоохранения.

Проведенный специалистами анализ течения инфекционного процесса показал, что перенесшие COVID-19 лица имеют повышенный риск развития туберкулеза. Причиной этого является формирование в легких остаточных изменений в виде фиброза, что делает дыхательную систему более восприимчивой к патогенным микобактериям. А снижение иммунитета повышает риск реактивации туберкулезной инфекции, способствуя переходу латентной формы заболевания в активную фазу. Учитывая, что в латентной форме туберкулез протекает у трети населения мира, реактивация туберкулезной инфекции возможна у значительного количества людей.

Проблема чувства кворума (QUORUM SENSING) у микобактерий туберкулеза

QUORUM SENSING – это одно из проявлений надорганизменного уровня организации бактерий, благодаря которому микробные сообщества могут вести себя как многоклеточный организм. Многие бактерии, в том числе МБТ, используют систему межклеточной коммуникации, называемую кворумом, для координации изменения поведения, зависящих от окружающих условий, причем у многих видов восприятие кворума модулирует функции вирулентности. Исследования роли QUORUM SENSING в кооперативных и конкурентных микробных взаимодействиях показали, как QS координирует взаимодействия как внутри вида, так и между видами, что позволяет говорить об ощущении кворума как «социального» поведения микроорганизмов [9].

Существенным является то обстоятельство, что одним из проявлений «чувства кворума» является образование защитных бактериальных пленок, а что касается микобактерий туберкулеза, то они формируют капсулу микроколоний МБТ. Успешность МБТ во многом обусловлена их способностью расти в виде пленки на поверхности полостей. Микобактериальные пленки внутри каверн в легких, как выяснилось, играют существенную роль в процессе образования казеозного некроза и полостей деструкции в легочной ткани. При этом МБТ в виде биопленки обладают значительно более высокой устойчивостью к лекарственным препаратам и дезинфекционным средствам, чем в планктонном виде [21].

Основными путями защиты МБТ в микобактериальной пленке являются:

- блокировка – внеклеточный полисахаридный матрикс защищает микробов, предотвращая глубокое проникновение в матрикс биопленки крупных молекул

(например, антител) и клеток, вызывающих воспаление. Зрелая биопленка может также служить диффузным барьером даже для маленьких молекул, таких как антимикробные агенты [22];

- взаимная защита – уникальное свойство микобактериальной пленки, проявляющееся в способности МБТ разных геновариантов распространять между собой совокупные защитные свойства. Например, антибиотикоустойчивые бактерии способны выделять защитные энзимы или антибиотик-связывающие протеины, которые могут защищать соседние антибиотикочувствительные бактерии в биопленке [23];
- бездействие или дормантность (переход в покоящееся, не реплицируемое состояние) – один из основных механизмов персистенции МБТ. Эта стратегия выживания, выработанная многими бактериями в биопленках, характеризуется образованием метаболически неактивных субпопуляций. Для того чтобы антибиотик подействовал на МБТ, последние должны быть метаболически активными, поэтому неактивные бактерии в биопленках не подвергаются действию антибиотиков и химиопрепаратов. Таким образом, стандартные пероральные дозировки для лечебных препаратов, которые эффективно уничтожают обычно чувствительные планктонно-выращиваемые в лабораторных условиях МБТ, могут иметь слабое антимикробное действие или могут быть вовсе не эффективными в отношении того же типа бактерий в биопленках, выделенных от больных туберкулезом [7].

Микобактерии туберкулеза являются «успешным» патогеном, главным образом, благодаря вирулентности и лекарственной устойчивости. Несмотря на повсеместное снижение заболеваемости туберкулезом, лекарственная устойчивость МБТ, в том числе множественная и широкая, неуклонно возрастает, что приводит к кризису классической антибактериальной терапии. В связи с этим очевидна необходимость разработки новой парадигмы лечения туберкулеза, которая заключается в воздействии на генетические и ферментные мишени, обуславливающие вирулентность МБТ.

У проблемы QS бактерий есть еще один аспект. А. Л. Гинсбург с соавт. в обзоре по социальному поведению бактерий высказали гипотезу, что эпидемии – это результат «договоренности» микробов [24]. Если это так, то в будущем понадобятся совершенно иные принципы работы с патогенными микроорганизмами.

Проблема коморбидности при туберкулезе

Согласно современным представлениям, коморбидность представляет собой сочетание нескольких хронических или острых заболеваний или патологических состояний у одного человека. Наиболее часто встречается ассоциация ТБ с такими заболеваниями, как, в первую очередь, ВИЧ/СПИД, а также сахарный диабет, алкоголизм, хроническая обструктивная болезнь легких и другими. Острота этих взаимосвязей в 2020–2021 гг. – в период пандемии COVID-19 существенно усилилась. Коморбидность увеличивает тяжесть состояния больного и ухудшает прогноз, повышает вероятность летального исхода, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [25].

Глобальная актуальность проблемы коморбидности, масштабы распространенности хронических неспецифических заболеваний респираторной, гепатогастрологической, урологической систем в современных эпидемиологических условиях требуют сосредоточения внимания на увеличении возможностей современной диагностики и адекватного лечения не только новых случаев ТБ легких, но и случаев латентного туберкулеза, поддерживающих резервуар этой опасной инфекции.

Наиболее серьезную проблему для общественного здравоохранения представляет латентный туберкулез, как основа коморбидности ТБ с ВИЧ-инфекцией, особенно среди людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), учитывая высокую смертность, связанную с пропущенным диагнозом туберкулеза. Основной причиной высокой смертности у ЛЖВ с предполагаемым туберкулезом, зачастую у которых изначально был исключен туберкулез, служит эндогенная активизация МБТ, находящаяся в их организме в состоянии персистенции [26].

В связи с этим больных, имеющих одновременно ТБ и ВИЧ-инфекцию, относят к наиболее сложному контингенту как среди больных с ВИЧ-инфекцией, так среди больных ТБ, а выявление туберкулезной инфекции в случаях сочетанной патологии является наиважнейшей задачей, в том числе для предотвращения неблагоприятного исхода ко-инфекций [27]. По данным ряда авторов, в ближайшие годы в структуре смертности от ВИЧ-инфекции туберкулез будет причиной смерти до 60 % случаев [28].

Таким образом, туберкулез легких (как новые случаи, так и рецидивы заболевания) у коморбидных больных был и остается одной из приоритетных проблем XXI века. В связи с чем, контроль и мониторинг туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ/СПИД-инфекцией, сахарным диабетом и другими заболеваниями должны составлять существенный компонент Национальной Программы борьбы с туберкулезом.

Основные пути решения проблемы туберкулеза на современном этапе

Анализ представленных современных данных по проблематике туберкулезной инфекции позволяет рассматривать мультирезистентные возбудители туберкулеза, как вполне реальный источник угрозы биологической безопасности Российской Федерации. При этом несомненным условием ее обеспечения является необходимость кардинального расширения научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ в следующих направлениях:

- осознание проблем туберкулеза и антимикробной резистентности, разработка и реализация мероприятий по их сдерживанию;
- разработка новых методов раннего активного выявления и диагностики заболевания;
- создание новых ускоренных фенотипических и гено-типических методов и средств индикации возбудителя и определения его лекарственной чувствительности с использованием перспективных разработок в области биотехнологии и нанотехнологий;
- разработка вакцин, профилактических и лечебных препаратов нового поколения для профилактики и лечения мультирезистентного туберкулеза;

- создание новой тактики превентивного лечения на основе разработки химических субстанций и лечебных препаратов нового поколения.

Дальнейшее изучение молекулярного разнообразия и молекулярной изменчивости МБТ, в том числе и явления персистенции, позволит не только проводить быструю идентификацию вызвавших вспышку инфекционных агентов, но и прогнозировать возникновение новых вариантов патогенов на основе их естественной эволюции. Реактивация персистирующих МБТ, которая приводит к переводу латентного туберкулеза в активный, как показывают эпидемиологические исследования, во многом становится первопричиной новых случаев туберкулеза. Именно поэтому лечение мультирезистентного туберкулеза путем воздействия на генетические и ферментные мишени, обуславливающие вирулентность микобактерий, а также поиск новых мишеней для воздействия на персистирующие МБТ могут служить успешному лечению латентного туберкулеза и профилактике его реактивации.

Заключение

Таким образом, современные проблемы туберкулеза требуют поиска новых путей решения, дальнейшего углубленного и всестороннего изучения в целях разработки новых методов профилактики, диагностики и альтернативной терапии этого крайне опасного заболевания.

Список литературы / References

1. Нечаева О.Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы в России в период COVID. Туберкулез и болезни легких. 2020; 98 (12): 7–19. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19>.
2. Nechaeva O.B. The state and prospects of TB control service in Russia during the COVID-19 pandemic. Tuberculosis and Lung Diseases. 2020; 98 (12): 7–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-12-7-19>.
3. Вишневский Б.И., Яблонский П.К. Чувство кворума (у микобактерий туберкулеза). Обзор. Медицинский альянс. 2021; (3): 6–10. DOI:10.36422/23076348-2021-9-3-6-11.
4. Vishnevskiy B.I., Yablonskiy P.K. QVORUM SENSING in Mycobacterium tuberculosis. Review. Medical allians. 2021; (3): 6–10. (In Russ.). DOI:10.36422/23076348-2021-9-3-6-11.
5. Global tuberculosis report. World Health Organization. Geneva: WHO, 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO 297 p. (In Russ.).
6. Vyazovaya A.A., Makrousov L.V., Narvskaya O.V., Solovieva N.S., Offen T.F., Manicheva O.A., Vishnevskiy B.I. The molecular characteristic of multidrug-resistant strains of mycobacterium tuberculosis isolated in Northwestern Russia. Molecular Genetics, Microbiology and Virology. 2016; (31): 36–39. DOI:10.3103/S0891416816010092.
7. Зеркальцева Е., Жданова С., Кудлай Д., Огарков О., Хромова П., Орлова Е. Влияние генотипа возбудителя на клинические проявления и исход туберкулеза легких. Медицинский альянс. 2021; (9): 11–19. DOI:10.36422/23076348-2021-9-1-11-19.
8. Zerkal'tseva E., Zhdanova S., Kudlay D., Ogarkov O., Khromova P., Orlova E. Clinical manifestations and outcomes of pulmonary tuberculosis in patients with different genotypes of the pathogen. Medical allians. 2021; (9): 11–19. (In Russ.). DOI:10.36422/23076348-2021-9-1-11-19.
9. Sgaragli G., Frosini M. Human Tuberculosis II. M. tuberculosis Mechanisms of Genetic and Phenotypic Resistance to Anti-Tuberculosis Drugs. Curr. Med. Chem. 2016; (23): 1186–216. DOI:10.2174/0929867323666160405112820.
10. Вишневский Б.И., Яблонский П.К. Персистенция Mycobacterium tuberculosis – основа латентного туберкулеза. Обзор. Медицинский альянс. 2020; (2): 14–20. DOI:10.36422/23076348-2020-8-2-14-20.
11. Vishnevskiy B.I., Yablonskiy P.K. The persistence of Mycobacterium tuberculosis as the basis latent tuberculosis. Review. Medical allians. 2020; (2): 14–20. (In Russ.). DOI:10.36422/23076348-2020-8-2-14-20.
12. Романова Ю.М., Гинсбург А.Л. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011; (3): 99–109.
13. Romanova U.M., Ginsburg A.L. Bacterial biofilm as a natural form existence of bacteria in the environment and host. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2011; (3): 99–109. (In Russ.).
14. Whitley M., Diggle S.P., Greenberg P. Progress in and promise of bacterial quorum sensing research. Review. Nature. 2017; (15): 313–320. DOI: 10.1038/nature.24624.
15. Hall-Stoodley L., Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections. Cell Microbiol. 2009; 11(7): P. 1034–1043. DOI:10.1111/1462-5822.0091323.
16. Елинов Н.П. Структурированные и неструктурированные формы существования микромицетов в искусственных и естественных условиях. Проблемы медицинской микологии. 2009; 11(3): С. 3–9.
17. Elinov N.P. The structural and non-structural forms of existence of micromycetes in artificial and natural conditions. 2009; 11(3): С. 3–9. (In Russ.).
18. Ильина Т.С., Романова Ю.М., Гинсбург А.Л. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и система регуляции их развития. Генетика. 2004; (40): 1–12. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77>.
19. Ilina T.S., Romanova U.M., Ginsburg A.L. Biofilm as a way of existence of bacteria in the environment and the host organism: phenomenon, genetic control and system for regulating their development. 2004; (40): 1–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77>.

13. Garcia J.I., Mambuque E., Nguen D., Vilanculo F., Sacoer C., Sequera G., Fernandez-Quevedo M., Pierre M. eMortality and risk of tuberculosis among people with HIV in whom ND was initially ruled out. *Scientific Reports*. 2020; 10(1): 1–11. DOI:10.1038/s41598-020-71784-3.
14. Echenwu B.C. Bioterrorism threat: A review of microbial forensics source-tracing of some bioterrorism agents. *Journal of Forensic Science and Medicine*. 2018; 4(3):161. DOI:10.4103/jfsm. jfsm-5-18.
15. Brites D., Gangneux S. Co-evolution of *Mycobacterium tuberculosis* and *Homo sapiens*. *Immunol. Rev.* 2015; (1): 6–24. DOI: 10.1111/immr.12264.
16. Barry C., Boshoff H., Dartois V., Dick T., Ehrh S., Flynn J. et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012; (7): P. 513–518. DOI:10.1038/nrmicro2236/
17. Houben R.M.J., Dodd P.J. The global burden of latent tuberculosis infection: a reestimation using mathematical modeling. *Plos. Med.* 2016; (13): 217–223. DOI: org/10.1371/journal.pmed.1002152.
18. Basera T., Ncayiyana J., Engel M. Prevalence and risk factors of latent tuberculosis infection in Africa: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open*. 2017; (7): 1–5. DOI: org/10.1136/bmjopen-2016-012636.
19. Rosser A., Marx F., Pareek M. Recurrent tuberculosis in the pre-elimination era. *J. Tuberc. Lung Dis.* 2018; (22): 77–82. DOI: org/ 10.5588/ijtld.17.0590.
20. COVID-19 заслонил палочку Коха http://www.ng.ru/health/2020-09-22/8_7970_tuberculosis.html. COVID-19 has obscured Koch's shelf. http://www.ng.ru/health/2020-09-22/8_7970_tuberculosis.html. (In Russ.).
21. Прохоров А. А., Федорова И. А., Беккер О. Б., Даниленко В. Н. Факторы вирулентности *Mycobacterium tuberculosis*: генетический контроль, новые концепции. *Генетика*. 2014; (50): 885–908.
22. Prozorov A. A., Fedorova I. A., Bekker O. B., Danilenko V. N. Virulence factors of *Mycobacterium tuberculosis*: genetic control, new concept. *Genetics*. 2014; (50): 885–908. (In Russ.).
23. Guiot E. Heterogeneity of diffusion inside microbial biofilms determined by fluorescence correlation spectroscopy under two-photon excitation. *Photochem. Photobiol.* 2002; 75 (6): 570–579. DOI: 10.1562/0031-8655(2002)075<0570: hodimb>2.0.2.
24. Chen A., Xie J. Role and regulation of bacterial *LuxR*-Like regulators. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2011; (112): 2694–2702. DOI: 10.1002/jcb.23219/
25. Гинсбург А. А., Ильина Т. О., Романова Ю. М. Quorum Sensing или социальное поведение бактерий. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2003; (5): 6–93. ISSN0372–9311. Ginsburg A. A., Ilina T. S., Romanova U. M. Quorum Sensing or social behavior of bacteria (In Russ.). *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2003; (5): 6–93. DOI: ISSN0372–9311.
26. Лазебник Л. Б., Конев Ю. В., Ефремов Л. И. Полиморбидность в геронтологической практике количественные и качественные оценки. *Клиническая геронтология*. 2012; (12): 36–42. Lasebnik K. B., Konev U. V., Efremov L. I. Quinfittative and qualitative assessment of multimorbidity in geriatric practice 2012; (12): 36–42. (In Russ.).
27. Garcia J.I. Mortality and risk of tuberculosis among people living with HIV in whom TV was initially ruled out. *Scientific Reports*. 2020; 10(1): 1–11. DOI:10.1038/s41598-020-71784-3.
28. Мишин В. Ю., Мишина А. В., Левченко М. В. Туберкулез и ВИЧ-инфекция. *Consilium medicum*. 2017; (11): 59–63.
29. Mishin V. Yu., Mishina A. V., Levchenko M. V. Tuberculosis and HIV coinfection. *Consilium Medicum*. 2017; (11): 59–63. (In Russ.).
30. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. *Туберкулез и болезни легких*. 2017; (3): 13–19. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19>
31. Nechaeva O. B. Tuberculosis epidemic situation among HIV positive people in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017; (3): 13–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-3-13-19>.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.
Authors contributions. All the authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Статья поступила / Received
 Получена после рецензирования / Revised
 Принята к публикации / Accepted

Сведения об авторах:

Алимов Александр Викторович, д.м.н., заслуженный врач Российской Федерации, ведущий научный сотрудник. E-mail: 47051_1@mail.ru. SPIN-код: 1759-3987. Author ID: 788176
Касьянова Ольга Николаевна, к.м.н., начальник научно-исследовательского отдела.
Валиулин Илья Амирович, научный сотрудник.
Сирик Михаил Сергеевич, к.т.н., начальник научно-исследовательского управления.
Амосов Максим Юрьевич, к.б.н., заместитель начальника филиала по научно-исследовательской работе.

Филиал ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Екатеринбург

Автор для переписки: Алимов Александр Викторович. E-mail: 47051_1@mail.ru

Для цитирования: Алимов А. В., Касьянова О. Н., Валиулин И. А., Сирик М. С., Амосов М. Ю. Современные проблемы туберкулеза и пути их решения. *Медицинский алфавит*. 2024; (31): 55–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-31-55-59>

About authors

Alimov Alexander V., DM Sci (habil.), Honored Doctor of the Russian Federation, leading researcher. E-mail: 47051_1@mail.ru. SPIN-code: 1759-3987. Author ID: 788176
Kasyanova Olga N., PhD Med, head of the research Dept.
Valiulin Ilya A., researcher.
Sirik Mikhail Se., PhD Tech, head of Research Office
Amosov Maxim Yu., PhD Bio, deputy head of the Branch for Research Work.

Branch of 48 Central Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Yekaterinburg, Russia

Corresponding author: Alimov Alexander V. E-mail: 47051_1@mail.ru

For citation: Alimov A. V., Kasyanova O. N., Valiulin I. A., Sirik M. S., Amosov M. Yu. Modern problems of tuberculosis and ways solve them. *Medical alphabet*. 2024; (31): 55–59. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-31-55-59>



Подписка на журнал
 2024–2025 год



Медицинский
 алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена»

Печатная версия – 700 руб. за номер, электронная версия любого журнала – 500 руб. за номер. Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»
 ИНН 7716213348
 Р/с № 40702810738090108773
 ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА К/с
 3010181040000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит».

Серия «Эпидемиология, инфекционные болезни, гигиена» – 2 выпуска в год.

Цена: 1400 руб. (печатная версия) или 1000 руб. (электронная версия).

Как подписаться

1. Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются только если вы прислали адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail: medalfavit_pr@bk.ru, или podpiska.ma@mail.ru.
2. Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».