

НАО Карагандинский Медицинский Университет

УДК 616-002.5:616-022:577.18-085

На правах рукописи

НУРТАЗИНА ЖАНАРА БОГДАТОВНА

**Антибиотикорезистентность возбудителей вторичной бактериальной
инфекции у госпитализированных пациентов с лекарственно устойчивым
туберкулезом**

6D110100 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научный консультант:
доктор медицинских наук
Тәбриз Нұрлан Сүлейменұлы

Зарубежные научные консультанты:
доктор медицинских наук
Азизов Илья Сулейманович
(Российская Федерация)

Доцент Гарвардской медицинской школы,
Michael Leonard Rich, MD, MPH
(Соединенные Штаты Америки)

Республика Казахстан
Караганда, 2025 г.

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Туберкулез с лекарственной устойчивостью	13
1.2 Особенности течения туберкулеза в сочетании с заболеваниями, вызванными неспецифической микрофлорой	17
1.3 Антибиотикорезистентность неспецифической микрофлоры у пациентов с туберкулезом.....	21
1.4 Современные методы диагностики бактериальных инфекций	23
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	27
2.1 Материалы для исследования	27
2.2 Идентификация микроорганизмов	29
2.3 Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам	30
2.4 Субвидовое типирование	31
2.5 Статистические методы исследования	34
3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ	36
3.1 Особенности клинических форм туберкулеза и эффективность лечения госпитализированных пациентов с лекарственно устойчивой формой туберкулеза сочетанной вторичной инфекцией	36
3.2 Этиологическая структура и антибиотикочувствительность возбудителей вторичных инфекций у госпитализированных пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом	40
3.3 Оценка возможностей субтипирования <i>Klebsiella pneumoniae</i> методом MALDI-TOF масс-спектрометрии на материале штаммов, выделенных от госпитализированных пациентов с туберкулезом легких	50
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	58
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	67
ПРИЛОЖЕНИЕ А	81
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	85
ПРИЛОЖЕНИЕ В	87

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В диссертации использованы ссылки на следующие нормативные правовые акты и стандарты:

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении Инструкции по организации медицинской помощи при туберкулезе: утв. 30 ноября 2020 года, №214/2020.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 25 декабря 2017 года № 994. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 19 февраля 2018 года № 16381.

Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 6 января 2011 года № 12 О некоторых вопросах по борьбе с туберкулезом.

Методические рекомендации к оформлению диссертации на соискание степени доктора философии (PhD), доктора по профилю. Требования к оформлению диссертаций протокол №8 от 24.03.2016.

Закон Республики Казахстан «О биологической безопасности Республики Казахстан» от 21 мая 2022 года №122-VII ЗРК.

ГОСТ 7.32-2001. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления (с изменениями 2006 г.).

ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления».

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76) «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования».

ГОСТ 7.12-93 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила».

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Микробиологическая лаборатория – лаборатория, выполняющая исследования по выявлению микроорганизмов из биологического материала и объектов окружающей среды.

Микроорганизмы — это группа живых организмов, невидимых невооруженным глазом, включающая бактерии, вирусы, грибы, простейшие и микроводоросли. Они имеют микроскопические размеры и играют важную роль в экосистемах, участвуя в процессах разложения органических веществ, фиксации азота и других биохимических циклах. Некоторые микроорганизмы полезны для человека, например, те, которые участвуют в производстве продуктов питания, лекарств и биотоплива, однако другие могут вызывать болезни и представлять угрозу здоровью.

Антибиотики — это класс лекарственных препаратов, предназначенных для борьбы с бактериальными инфекциями путем уничтожения бактерий или подавления их роста. Антибиотики действуют либо на клеточную стенку бактерий, либо на процессы их жизнедеятельности, такие как синтез белка или ДНК. Эти препараты могут быть природного происхождения или синтетическими. Важно отметить, что антибиотики неэффективны против вирусных инфекций, и их применение должно быть строго контролируемым, чтобы избежать развития устойчивости у бактерий.

Антибиотикорезистентность – способность микроорганизмов противостоять действию антибиотиков. Антибиотикорезистентность возникает спонтанно вследствие мутаций и под воздействием антибиотика закрепляется в популяции. Сам по себе антибиотик не является причиной появления резистентности.

Штамм – совокупность микроорганизмов, в том числе бактерий, вирусов, грибов одного вида, выделенная из разных источников или из одного источника в разное время, или полученная в ходе генетических манипуляций.

Клиническая структура туберкулеза – это соотношение и характеристика различных форм туберкулезного процесса.

Нозокомиальная инфекция (НИ) (госпитальная, внутрибольничная инфекция) – это любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое развивается у пациента в результате его обращения в больницу за лечебной помощью или пребывания в ней, а также любое инфекционное заболевание сотрудника больницы, развившееся вследствие его работы в данном учреждении, вне зависимости от времени появления симптомов (после или во время нахождения в больнице) (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ).

ИСМП – инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью – туберкулез, вызванный микобактериями туберкулеза, штаммы которых устойчивы к рифампицину и изониазиду.

Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью – туберкулез, вызванный микобактериями туберкулеза, штаммы которых устойчивы к рифампицину, изониазиду, к одному из фторхинолонов и, хотя бы к одному из трёх препаратов второго ряда для инъекционного применения (амикацин, канамицин или капреомицин).

ОФВ₁ (FEV₁) – объем форсированного выдоха за 1 секунду, отражает степень тяжести обструктивных нарушений (так же по z-критерию).

Коморбидность (от лат. со- «вместе» + morbus «болезнь, недуг») — сосуществование у одного пациента двух или более заболеваний, синдромов или психических расстройств, связанных между собой единым патогенетическим механизмом или совпадающих по времени.

"новый случай" – пациент, никогда ранее не принимавший противотуберкулезные препараты или принимавший их менее одного месяца

"рецидив" – пациент, ранее получивший лечение противотуберкулезными препаратами первого ряда с исходом "вылечен" или "лечение завершено", но у которого в последующем установлено бактериовыделение

"неудача лечения" – пациент после неэффективного первого или повторного курса лечения противотуберкулезными препаратами первого ряда

"лечение после перерыва" – пациент с положительным результатом микроскопии мазка мокроты, возобновляющий лечение после перерыва длительностью 2 и более месяцев

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АБ	антибиотики
АМП	антимикробные препараты
ВБИ	внутрибольничная инфекция
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГИ	госпитальная инфекция
ДИ	доверительный интервал
ДДМ	диско-диффузионный метод
ИГКС	ингаляционные глюкокортикостероиды
КГП ОПТД	коммунальное государственное предприятие Областной противотуберкулезный диспансер
ЛКП	Лаборатория коллективного пользования
ЛУ	лекарственная устойчивость
ЛУ ТБ	лекарственно-устойчивый туберкулез
ЛЧ ТБ	лекарственно-чувствительный туберкулез
МЗ РК	Министерство здравоохранения Республики Казахстан
МБТ	микобактерия туберкулеза
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МЛУ/РУ-ТБ	туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью или устойчивостью к рифампицину
НИ	нозокомиальная инфекция
НДП	нижние дыхательные пути
ОФВ 1	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ОЦФ	Областной центр фтизиопульмонологии
ПТП	противотуберкулезные препараты
РУ-ТБ	рифампицин-устойчивый туберкулез
ТБ	туберкулез
ТЛЧ	тест на лекарственную чувствительность
УПМ	условно-патогенные микроорганизмы
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХНЗЛ	хронические неспецифические заболевания легких
ШЛУ	широкая лекарственная устойчивость
ЦВКК	центральная врачебная консультативная комиссия
I	умеренно резистентный
R	резистентный
S	чувствительный
ESKAPE	<i>Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, and Enterobacter species</i>
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
MALDI-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight
qPCR	ПЦР в реальном времени

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Туберкулез (ТБ) является причиной более миллиона смертей ежегодно и продолжает оставаться одной из важнейших проблем для здравоохранения во всём мире [1].

Патогены критического уровня приоритетности, такие как грамотрицательные бактерии с устойчивостью к антибиотикам последнего резерва, микобактерии туберкулеза с устойчивостью к рифампицину представляют серьезную глобальную угрозу в связи с создаваемым ими тяжелым бременем, способностью противостоять лечению и передавать устойчивость другим бактериям. Устойчивость к противомикробным препаратам ставит под угрозу возможность эффективного лечения таких социально значимых инфекций, как туберкулез, что приводит к случаям тяжелого течения заболевания и повышению уровня смертности [2].

В настоящее время эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Казахстане улучшается, но остается актуальной проблемой. За последние 5 лет в Казахстане отмечается устойчивая положительная динамика в эпидемиологической ситуации по туберкулезу. Показатели заболеваемости и смертности снизились значительно за последние годы, благодаря новым препаратам, экспресс-диагностике и поддержке со стороны Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Заболеваемость туберкулезом в Казахстане в 2024 году составила 33,3 случая на 100 000 населения. В 2023 году этот показатель был 34,7 случая на 100 000 человек, что указывает на небольшое снижение показателя с 2023 по 2024 год. В 2022 году этот показатель был равен 36,5 %. Показатель смертности в Казахстане был равен в 2024 году 1,0, в 2023 году 1,2%, а в 2022 году 1,4 %. В Карагандинской области заболеваемость туберкулезом составляла в 2024 году 35,0, в 2023 году 37,4%, а в 2022 году 39,0%. Смертность в Карагандинской области в 2024 году была равна 2,1, в 2023 году 2,4 %, в 2022 году 2,6 % [3]. При этом, имеется высокий уровень туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Показатель заболеваемости с лекарственно-устойчивым туберкулезом в Республике Казахстан в 2024 году составлял 8,0, в 2023 году 8,9. В Карагандинской области показатель заболеваемости с лекарственно устойчивым туберкулезом был равен в 2024 году 7,6, а в 2023 году 11,0 [4].

Несмотря на приведенные данные, наблюдается увеличение в структуре заболеваемости лекарственно-устойчивых форм туберкулеза. Устойчивость *M. tuberculosis* к лекарственным препаратам создает большую угрозу для борьбы с туберкулезом и остается предметом повышенного контроля в области здравоохранения [5, 6, 7, 8]. Неуклонное увеличение распространения резистентных штаммов *M. tuberculosis* вызывает особую тревогу, среди которых наибольшую угрозу представляют штаммы с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) и множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). На сегодняшний день лекарственно устойчивый туберкулез является одним из

основных факторов, ведущих к повышению смертности и снижению эффективности лечения в мире [9, 10, 11, 12].

Больные туберкулезом легких получают длительные курсы антибиотикотерапии, вследствие этого нередко развивается устойчивая вторичная микрофлора, а именно, условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) [13].

Развитие эндогенных, вторичных инфекций, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и др.), во многом зависит от состояния пациента. Для возникновения госпитальных инфекций важное значение имеет как иммунный статус пациента, так и состояние противоэпидемических мероприятий в лечебно-профилактическом учреждении. Вызывая патологический процесс в легких, УПМ отягощает течение основного заболевания. УПМ травмируют легочную ткань, повышают ее восприимчивость к *M. tuberculosis*. Легочная ткань, сенсibilизированная бактериальными аллергенами стафилококков, стрептококков и др. УПМ, создает благоприятные условия для распространения микобактерий и возникновения новых очагов поражения. УПМ в ассоциации с *M. tuberculosis* усиливают распад казеозных участков легких, придавая туберкулёзной каверне абсцедирующий характер. УПМ являются одним из факторов, способствующих нарушению стабильности старых туберкулезных образований, их активации, что может спровоцировать бактериовыделение у больных с неактивным туберкулезным процессом. Появление микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью требует не только быстрой идентификации возбудителей, но и немедленного определения чувствительности к противомикробным препаратам [14, 15, 16].

Вторичные инфекции, возникающие в виде неспецифических бронхитов, пневмоний и осложняющие течение фиброзно-кавернозного туберкулеза, инфильтративного туберкулеза, туберкулом, разнообразны и не всегда представлены определенным возбудителем [17].

Частота сочетания туберкулеза с неспецифическими заболеваниями органов дыхания может колебаться от 7% до 49% [18, 19, 20]. У больных с рецидивами туберкулеза легких хронические неспецифические заболевания органов дыхания встречаются в 17,5 - 63,2% случаев [21].

Сочетание туберкулеза с неспецифическими заболеваниями легких значительно усложняет течение туберкулезного процесса, отмечается многосимптомность, преобладание альтеративных и экссудативных изменений. При сочетанном процессе наблюдаются худшие результаты лечения туберкулеза легких, отмечается снижение процента закрытия полостей и абациллирования мокроты, удлиняются сроки выздоровления [22,23,24].

В 10,2% причиной смерти больных с активным туберкулезом являются неспецифические заболевания органов дыхания [25].

Своевременная диагностика вторичной инфекции нижних дыхательных путей (НДП) у больных туберкулезом легких и адекватное лечение - вопрос, требующий внимания современной фтизиатрии [18].

Бактериологический анализ мокроты, бронхиального секрета на обнаружение условно - патогенных микроорганизмов, отличных от *Mycobacterium tuberculosis*, в рутинной фтизиатрической практике выполняется не чаще чем в 10% случаев, в основном у тяжелых пациентов [26].

В связи с этим необходимо провести исследование, направленное на изучение этиологической структуры, чувствительности к антибактериальным препаратам возбудителей неспецифической флоры у больных с лекарственно устойчивым туберкулезом.

Цель исследования – Изучить этиологическую структуру и чувствительность к антимикробным препаратам возбудителей вторичной инфекции у госпитализированных пациентов с лекарственно устойчивой формой туберкулеза.

Задачи исследования:

1) Изучить особенности клинических форм туберкулеза и эффективность лечения у госпитализированных пациентов с лекарственно устойчивой формой туберкулеза с сочетанной вторичной инфекцией.

2) Изучить этиологическую структуру у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителей вторичной инфекции.

3) Изучить чувствительность к антимикробным препаратам у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителей вторичной инфекции.

4) Оценить возможности метода MALDI-TOF MS для субтипирования штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с туберкулезом легких в Центральном Казахстане.

Научная новизна:

- Изучены особенности клинических форм туберкулеза и эффективность лечения у госпитализированных пациентов с лекарственно устойчивой формой туберкулеза и сочетанной вторичной инфекцией
- В результате исследования у госпитализированных пациентов с лекарственно устойчивой формой туберкулеза определена этиологическая структура возбудителей вторичных инфекций в Центральном Казахстане в период с 2018-2019 гг..
- Определена чувствительность к антимикробным препаратам, возбудителей вторичной инфекций у госпитализированных пациентов с лекарственно устойчивой формой туберкулеза.
- Впервые проведено субвидовое типирование *K. pneumoniae*, по технологии MALDI-TOF, выделенных от госпитализированных пациентов с туберкулезом легких в Центральном Казахстане (свидетельство о регистрации прав на объект авторского права № 23607 от 15.02.2022 г.)
- Результаты работы были внедрены в практическую деятельность КГП на ПХВ "Областной центр фтизиопульмонологии" (ОЦФ) управления здравоохранения Карагандинской области, 2019 г., лабораторию коллективного пользования НАО «КМУ».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В структуре вторичной микрофлоры у больных ЛУ-ТБ преобладали грамотрицательные микроорганизмы, в частности представители порядка *Enterobacteriales* (*E. coli*, *Klebsiella spp.*). Грамположительные бактерии встречались реже. Статистически значимых различий в структуре микрофлоры между группами ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ выявлено не было.

2. Наибольшую активность в отношении грамотрицательных бактерий демонстрировали карбапенемы и аминогликозиды. Зарегистрирована высокая частота резистентности к пенициллинам, что ограничивает их клиническое применение.

3. В результате исследования выявлена достоверно сниженная *in vitro* чувствительность вторичной микрофлоры *K. pneumoniae* к левофлоксацину в группе ЛУ-ТБ.

4. Субвидовое типирование штаммов *K. pneumoniae* выявило их значительное генетическое разнообразие, что свидетельствует о поликлональном характере инфекции и предполагает преимущественно разные источники инфицирования.

5. Сочетание лекарственно-устойчивого туберкулеза с вторичной неспецифической инфекцией чаще встречается у пациентов с хроническими и прогрессирующими формами, такими как фиброзно-кавернозный туберкулез легких, а также у больных с типами туберкулеза «Рецидив» и «Лечение после перерыва». Наличие резистентной вторичной микрофлоры снижает эффективность терапии.

Практическая значимость

В результате исследования была изучена этиологическая структура и чувствительность к антибактериальным препаратам возбудителей вторичных инфекций у госпитализированных пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом (ЛУ ТБ).

Определение возбудителя вторичной инфекции и чувствительности к антибактериальным препаратам позволит своевременно проводить адекватную антибактериальную терапию, что повысит эффективность лечения и сократит пребывание больного в стационаре.

Результаты исследования показали необходимость микробиологического исследования мокроты на вторичную инфекцию у всех пациентов с туберкулезом.

Личный вклад автора

Автор принял непосредственное участие в анализе и обобщении литературных данных, организацию набора материала. Автор самостоятельно осуществлял сбор, обработку материала, анализ, обобщение результатов исследования и их описание, написал и оформил все главы диссертационной работы. Материалы диссертационной работы обработаны и проанализированы лично автором в объеме 95%.

Внедрение в практику

По материалам диссертации получено 2 свидетельства о регистрации прав на объект авторского права: 1) № 13665 от 03.12.2020 года «Effects of Secondary Infections on the Course of Multidrug - Resistant Tuberculosis», авторы: Ж. Б. Нуртазина, Н. С. Тэбриз, М.Т. Кожамуратов, К. Скак, Ж. Мутайхан (приложение А). 2) № 23607 от 15.02.2022 года «Субвидовое типирование на примере *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с туберкулезом», авторы Ж. Б. Нуртазина, Н. С. Тэбриз, А. В. Лавриненко, Н. М. Серикбаева, А. А. Тайшыкова (приложение В). Имеются акты внедрения результатов научно-исследовательской работы в практическую деятельность КГП на ПХВ "Областной центр фтизиопульмонологии" управления здравоохранения Карагандинской области (2019 год), лабораторию коллективного пользования НАО «КМУ» (2025 год).

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы были представлены:

- в журнале «Проблемы медицинской микологии» Российско - Китайский конгресс по медицинской микробиологии, эпидемиологии, клинической микологии и иммунологии XXII Кашкинские чтения (постерный доклад «Патогены нижних дыхательных путей у больных туберкулезом легких в Караганде», 2019 год)

- на Международной научно-практической конференции «Новые подходы к ликвидации эпидемии туберкулеза», посвященной 85-летию юбилею Национального научного центра фтизиопульмонологии МЗ РК, Алматы. 2018 год.

- тезис, опубликованный в International Journal of Infectious Diseases 73S (2018 год).

- на расширенном заседании Института наук о жизни НАО «Карагандинский медицинский университет» (20.09.2024 год, Караганда, РК)

Список научных трудов, опубликованных по теме диссертации:

По материалам диссертации опубликовано 3 статьи – в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования МНВО РК; 2 статьи, входящих в базу данных Scopus: публикации в международных изданиях, входящих в информационную базу данных Scopus (на момент публикации 54% и 60%), 3 тезиса на русском, казахском и английском языках, в том числе 1 тезис – в изданиях, имеющих ненулевой Impact Factor. Работа прошла апробацию на расширенном заседании Института наук о жизни НАО «КМУ».

Объем и структура диссертации

Диссертация содержит 91 страницы машинописного текста, состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, основной части (материалы и методы исследования, собственные исследования), заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы (включающий в себя 171

источника), 3 приложения. Материалы диссертационной работы иллюстрированы 6 таблицами и 13 рисунками.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Туберкулез с лекарственной устойчивостью

Лекарственно-устойчивый туберкулез продолжает оставаться одной из наиболее сложных и актуальных проблем, стоящих перед мировым здравоохранением. [27, 28].

В глобальном отчете ВОЗ за 2024 год представлены данные о том, что в 2023 г. 10,8 млн человек заболели туберкулезом, в том числе 6,0 миллионов мужчин, 3,6 миллионов женщин и 1,3 миллионов детей [1]. Среди заболевших 87% приходится на 30 стран с высоким бременем туберкулеза, причем на долю пяти из них пришлось 56% случаев: Индия, Индонезия, Китай, Филиппины и Пакистан. Туберкулез распространен во всех странах и среди представителей всех возрастных групп. Умерло от туберкулеза в общей сложности 1,25 миллионов человек, в том числе 161 000 человек, инфицированных ВИЧ. Туберкулез также является ведущей причиной смерти на фоне ВИЧ-инфекции и одной из ведущих причин смерти, обусловленной устойчивостью к противомикробным препаратам [29].

Распространение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) остается кризисным фактором общественного здравоохранения и санитарно-эпидемиологической угрозой. В 2022 г. мировая численность людей, у которых развился туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью или устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ), оценивалась на уровне 410 000 человек (95%, интервал неопределенности: 370 000–450 000) [2]. Показатели успешности лечения пациентов, у которых диагностируется МЛУ/РУ-ТБ, постепенно повышаются, но остаются на тревожно низком уровне. В 2020 г. общемировой показатель успешности лечения МЛУ/РУ-ТБ составил 63% по сравнению с 60% в 2019 г. и 50% в 2012 г. [2]. Формирование и распространение МЛУ/РУ-ТБ продолжается по двум основным причинам, которые заключаются в неправильном лечении туберкулеза и передаче инфекции от человека к человеку. В большинстве случаев туберкулез можно вылечить за шесть месяцев при соблюдении схемы лечения и оказании надлежащей поддержки больному. Неправильный выбор или применение противотуберкулезных препаратов, использование неэффективных лекарственных форм, в частности, использование только одного препарата, низкокачественных или неправильно хранящихся препаратов, а также преждевременное прерывание лечения могут привести к возникновению лекарственной устойчивости и ее последующему распространению, особенно в местах скученного проживания людей, например в тюрьмах и больницах.

Множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) и широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) распространяется по всему миру. По прогнозам экспертов, распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и широкой лекарственной устойчивостью будет увеличиваться до 2040 года [29]. Рост доли туберкулеза с множественной

лекарственной устойчивостью (МЛУ) среди новых случаев туберкулеза, достигнет 12,4% (95% интервал прогнозирования 9,4–16,2) в Индии, 8,9% (4,5–11,7) на Филиппинах, 32,5% (27,0–35,8) в России и 5,7% (3,0–7,6) в Южной Африке в 2040 году. Прогнозируется также рост доли туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) среди новых случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и его рост до 8,9% (95% интервал прогнозирования 5,1–12,9) в Индии, 9,0% (4,0–14,7) на Филиппинах, 9,0% (4,8–14,2) в России и 8,5% (2,5–14,7) в Южной Африке в 2040 году. Приобретенная лекарственная устойчивость в 2000–2040 годах была причиной 80% случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, но к 2040 году эта цифра снизится до менее 50% [2].

По данным оценки ВОЗ Казахстан входит в список 30 стран мира с высоким бременем лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ). Уровень первичного РУ/МЛУ-ТБ в 2022 году составил 35,1%, то есть лекарственно-устойчивый туберкулез представляет серьезную угрозу для здоровья населения Казахстана.

Всемирная организация здравоохранения относит Казахстан к числу 27 стран, где бремя лекарственно-устойчивого туберкулеза является наиболее тяжелым [30].

Неуклонное распространение штаммов туберкулеза с лекарственной устойчивостью представляет собой одну из главных угроз эффективности глобальных программ контроля над ТБ [31].

Медико-социальные последствия мультирезистентного туберкулеза характеризуются стойким ухудшением физического статуса [32], выраженными психическими расстройствами [33] и значительным экономическим ущербом [34] в долгосрочной перспективе.

Все формы туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ЛУ-ТБ) обладают сопоставимой с чувствительным ТБ контагиозностью, однако их диагностика сопряжена с большими трудностями. Течение ЛУ-ТБ ассоциировано с повышенными показателями летальности и заболеваемости, а также с более высокой частотой развития посттуберкулезных изменений в легких [35].

Лекарственно-устойчивый туберкулез (ЛУ-ТБ) - одна из ключевых проблем, препятствующих глобальной борьбе с этим заболеванием. Терапевтические сложности, связанные с данной формой туберкулеза, приводят к рецидивам, продолжительному бактериовыделению и высокой летальности [31].

Множественный лекарственно-устойчивый туберкулез (МЛУ-ТБ) определяется как туберкулез, вызванный штаммами МБТ, устойчивыми как минимум к рифампицину и изониазиду. Туберкулез с пре-широкой лекарственной устойчивостью – туберкулез, вызванный микобактериями туберкулеза, штаммы которых устойчивы к рифампицину, к рифампицину и изониазиду, а также к одному из препаратов фторхинолонового ряда (левофлоксацин, моксифлоксацин). Туберкулез с широкой лекарственной

устойчивостью – туберкулез, вызванный микобактериями туберкулеза, штаммы которых устойчивы к рифампицину, к рифампицину и изониазиду, к одному из препаратов фторхинолонового ряда (левофлоксацин, моксифлоксацин) и по крайней мере к одному дополнительному препарату группы А [30]. Рост заболеваемости МЛУ-ТБ является одним из многих факторов, объясняющих возобновление глобальной эпидемии туберкулеза. Согласно документам ВОЗ, туберкулез остается одним из десяти заболеваний с высоким уровнем смертности [36].

Надзор за лекарственной устойчивостью среди больных туберкулезом (ТБ) имеет решающее значение для борьбы с глобальной эпидемией туберкулеза и предотвращения распространения устойчивости к противомикробным препаратам. Изониазид и рифампицин являются двумя наиболее актуальными противотуберкулезными препаратами первой линии, и устойчивость к любому из них увеличивает риск неэффективности лечения, рецидива или приобретения устойчивости к другим препаратам [37].

Низкая эффективность лечения связана с развитием на фоне терапии туберкулеза большого числа нежелательных явлений, которые требуют отмены препаратов [38, 39, 40].

Рост доли туберкулеза с лекарственной устойчивостью (ЛУ-ТБ) среди бактериовыделителей связан с низкой эффективностью терапии. Ключевыми факторами, определяющими успех лечения, выступают: точность диагностики, адекватность назначенной схемы, включение в нее новых противотуберкулезных препаратов и учет коморбидной патологии у пациентов [41, 42, 43, 44]. Отдельные исследования также демонстрируют влияние генетических особенностей возбудителя на формирование лекарственной резистентности [45].

ЛУ возбудителя является одним из главных факторов, ограничивающих эффективность химиотерапии туберкулеза [46, 47], который приводит к неудачам в лечении, поддержанию бактериального пула и к стойкой утрате трудоспособности [48, 49].

Ключевыми причинами формирования лекарственной устойчивости выступают нарушения режима химиотерапии: несоблюдение предписанного графика приема препаратов, преждевременное прекращение курса лечения, а также перебои в снабжении противотуберкулезными лекарственными средствами [50].

С появлением методов быстрого выявления лекарственной устойчивости МБТ стала возможной адекватная коррекция режимов химиотерапии у больных туберкулезом [51].

У пациентов с туберкулезом, вызванным мультирезистентными штаммами микобактерий, заболевание характеризуется стремительным прогрессированием, нередко приводящим к летальному исходу. Подобное течение часто связано с поздней диагностикой лекарственной устойчивости и, как следствие, с запоздалым назначением эффективной схемы лечения [52].

Распространение лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий туберкулеза, вызванное их поздним выявлением и назначением неадекватной терапии, усугубляет эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу [53].

Ключевым фактором распространения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) является формирование условий для селекции резистентных штаммов микобактерий. К таким условиям относятся: отсутствие контролируемой терапии, частые прерывания лечения, применение некачественных препаратов и недостаточная изоляция пациентов (госпитальный туберкулез). Кроме того, отмечается повышенная восприимчивость пациентов к резистентным штаммам возбудителя [54].

Штаммы микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-МБТ) вносят значительный вклад в общую заболеваемость туберкулезом и являются одной из основных причин летальности. Данная проблема представляет собой серьезную глобальную угрозу для общественного здравоохранения [55, 56].

Рост числа пациентов с приобретенной (вторичной) лекарственной устойчивостью обусловлен назначением неадекватной схемы химиотерапии впервые выявленным больным туберкулезом. Увеличение этой когорты пациентов приводит к накоплению резервуаров туберкулезной инфекции, повышая риск заражения здоровых лиц и способствуя росту случаев туберкулеза легких с уже исходной (первичной) лекарственной устойчивостью МБТ [56, 57].

Накопление мутаций, обуславливающих устойчивость к отдельным противотуберкулезным препаратам, служит основной причиной формирования мультирезистентности, под которой понимается резистентность как минимум к изониазиду и рифампицину одновременно [56].

В настоящее время эффективность химиотерапии туберкулеза снижается из-за роста числа случаев, вызванных полирезистентными штаммами микобактерий. Эта тенденция обусловлена ограниченным арсеналом противотуберкулезных препаратов, что способствует развитию у возбудителя лекарственной устойчивости и, как следствие, снижению результативности лечения [58].

У пациентов с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза эффективность терапии значительно ниже по сравнению с больными, инфицированными чувствительными штаммами микобактерий [59].

Для прекращения бактериовыделения у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом требуется более длительный курс интенсивной фазы химиотерапии по сравнению с больными, инфицированными чувствительными штаммами микобактерий [60].

Скорость формирования резистентности к инновационным методам терапии туберкулеза подчеркивает актуальность создания оптимизированных лечебных схем, активных в отношении циркулирующих лекарственно-устойчивых штаммов [61].

Существенное влияние на клиническую картину, эффективность лечения и прогноз при туберкулезе могут оказывать сопутствующие инфекции, вызванные неспецифической микрофлорой.

1.2 Особенности течения туберкулеза в сочетании с заболеваниями, вызванными неспецифической микрофлорой.

Присоединение инфекций, вызванных неспецифической микрофлорой, у больных туберкулезом является нередким явлением, особенно в условиях длительного течения заболевания, лекарственной устойчивости возбудителя и снижения иммунной защиты организма [18].

Повреждая легочную ткань и модулируя иммунный ответ, *M. tuberculosis* создает условия для вторичных бактериальных инфекций, что ассоциировано с неудовлетворительными результатами лечения и повышенной смертностью [62].

Развитие туберкулеза часто происходит на фоне неспецифических воспалительных изменений в органах дыхания [63]. Сочетанное течение инфекций [64, 65] оказывает взаимно отягощающее влияние на прогноз и снижает вероятность клинического выздоровления [66, 67].

Среди пациентов с туберкулезом легких частота выявления хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) достигает 60–65% [68, 69].

У пациентов с туберкулезом легких часто встречаются следующие хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ): хронический бронхит (включая обструктивный), бронхиальная астма, бронхоэктазы, абсцесс и эмфизема легких. ХНЗЛ могут предшествовать туберкулезу либо развиваться вторично на его фоне. В первом случае туберкулез возникает у пациентов с ранее существовавшим ХНЗЛ, во втором — ХНЗЛ формируются как осложнение туберкулезного процесса [70].

Сочетанное течение туберкулеза и неспецифических заболеваний легких приводит к более тяжелому течению туберкулезного процесса, для которого характерны полиморфная клиническая картина и преобладание альтеративно-экссудативных изменений. Вторичная инфекция различными патогенами [71] взаимно отягощает прогноз и снижает вероятность клинического выздоровления [72].

Сочетание хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и туберкулеза представляет собой распространенную коморбидную патологию, что объясняется общностью факторов риска, таких как курение, профессиональные вредности и неблагоприятные экологические условия.

Согласно клиническим данным, ХОБЛ диагностируется у 23–35,5% пациентов с впервые выявленным туберкулезом, причем у 20% из них заболевание соответствует критериям крайне тяжелой стадии по классификации Глобальной инициативы по ХОБЛ (GOLD).

При коморбидном течении ХОБЛ и туберкулеза формируется синдром взаимного отягощения. Это проявляется более выраженной клинической симптоматикой туберкулеза, частым формированием деструктивных полостей с

массивным бактериовыделением, повышенным риском развития хронической дыхательной и сердечной недостаточности, а также общим неблагоприятным прогнозом и более тяжелым течением ХОБЛ [73].

У пациентов с туберкулезом легких, имеющих сопутствующие ХНЗЛ, отмечается менее благоприятное клиническое течение основного заболевания. [74].

Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями легких при туберкулезе являются хронические обструктивные и необструктивные бронхиты. Основными возбудителями, вызывающими обострения хронического бронхита, выступают респираторные вирусы и бактерии, среди которых ключевую роль играют *H. influenzae*, *S. pneumoniae* и *M. catarrhalis* [75], а также *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*.

Также известно, что часто колонизируют измененные дыхательные пути следующие микроорганизмы: *H. influenzae* (выявляется примерно у 50% пациентов), *P. aeruginosa*, нетуберкулезные микобактерии (НТМ) и грибы рода *Aspergillus*. Реже встречаются *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus* и энтеробактерии. Частота хронической колонизации *P. aeruginosa* превышает 10% и коррелирует с прогрессированием тяжести основного заболевания [76].

В особых клинических случаях к этиологически значимым патогенам добавляются *S. aureus* и энтеробактерии. К таким случаям относятся: возраст старше 65 лет, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, выраженные нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ1 < 50% от должных величин), постоянное отделение гнойной мокроты.

У пациентов с туберкулезом легких могут формироваться бронхоэктазы. Данное состояние (бронхоэктатическая болезнь) предрасполагает к развитию рецидивирующих пневмоний и хроническому воспалительному процессу в легких [16].

Наличие хронической сопутствующей патологии у пациентов с туберкулезом легких отягощает клиническое течение заболевания, затрудняет диагностику и требует применения комплексного терапевтического подхода. Особую сложность представляет выбор рациональной антибактериальной терапии в условиях роста антибиотикорезистентности как микобактерий туберкулеза, так и возбудителей неспецифических инфекций.

Особую тревогу вызывает глобальное распространение антибиотикорезистентности, которая стала одной из ключевых проблем современной медицины. Наиболее остро эта ситуация проявляется в отделениях реанимации и интенсивной терапии, где циркулируют полирезистентные штаммы микобактерий туберкулеза. Наибольшую опасность среди возбудителей нозокомиальных инфекций представляют микроорганизмы со способностью к формированию множественной лекарственной устойчивости к основным классам антимикробных препаратов.

Данную группу микроорганизмов, приводящих к высокой частоте неблагоприятных исходов, Американское общество по инфекционным болезням (IDSA) обозначило как ESKAPE — патогены. Патогены группы

ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter spp.* [77]. Аббревиатура ESKAPE обозначает группу микроорганизмов, способных «обходить» бактерицидное действие антибиотиков благодаря развитым механизмам резистентности. Это приводит к повышению заболеваемости, удлинению сроков госпитализации, утяжелению прогноза, росту летальности и увеличению финансовой нагрузки на систему здравоохранения [78]. Наибольшие сложности в терапии обусловлены особенностями грамотрицательных бактерий: их клеточная стенка ограничивает поступление антимикробных препаратов, а проникнувшие вещества эффлюксируются за счет активности мембранных транспортных белков [79].

Pseudomonas aeruginosa, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* относятся к оппортунистическим патогенам, способным вызывать как внебольничные, так и нозокомиальные (внутрибольничные) инфекции.

Выявленный у данных микроорганизмов профиль резистентности был сходен с характерным для внутрибольничных инфекций, что позволяет предполагать аналогичную структуру бактериальной вторичной инфекции у пациентов с туберкулезом легких. Высокая частота бактериальных вторичных инфекций (10,91%) в этой группе пациентов представляет серьезную проблему, поскольку возбудители устойчивы к стандартной противотуберкулезной терапии. В связи с этим комплексный скрининг на сопутствующие бактериальные инфекции у всех больных туберкулезом легких может иметь критическое значение для эффективности лечения и улучшения клинических исходов [80].

K. pneumoniae идентифицирована как основной бактериальный патоген у пациентов с предполагаемым туберкулезом. Распространение штаммов, устойчивых к карбапенемам, делает данного возбудителя одним из наиболее актуальных проблем в вопросах глобального здравоохранения [81-85].

Течение туберкулеза легких нередко осложняется развитием сопутствующих воспалительных процессов, индуцированных условно-патогенными микроорганизмами. Данное состояние приводит к отягощению клинических проявлений и прогрессированию основного заболевания [86].

Туберкулез может служить модельной системой для изучения ассоциативных взаимодействий между патогенами. Подтверждением этому служит выявление сопутствующей микрофлоры в мокроте пациентов с туберкулезом легких в 20,99% случаев [87].

Патогенный потенциал ассоциантов в составе микробного сообщества, их способность модулировать иммунный ответ и влиять на эффективность терапии во многом определяют исход инфекционного процесса [88].

Исследования также выявили негативное влияние сопутствующей неспецифической микрофлоры дыхательных путей на клиническое течение и результаты лечения пациентов с туберкулезом легких [89]. Кроме того, наличие такой микрофлоры повышает риск внутрибольничного распространения инфекции среди других пациентов [87].

Согласно имеющимся данным, инфицирование лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза провоцирует изменение видового состава неспецифической микрофлоры дыхательных путей [90]. Установлено, что туберкулезная инфекция вызывает структурно-функциональные изменения слизистого барьера и альвеолярного микроокружения, создавая условия для колонизации респираторного тракта экзогенными патогенами, а также бактериями, мигрирующими из верхних дыхательных путей и ротоглотки, включая облигатные и факультативные анаэробы и условно-патогенные микроорганизмы [91, 92].

Для оптимизации терапии внебольничной пневмонии целесообразно внедрить в клиническую практику всех медицинских учреждений системный мониторинг этиологической структуры заболевания и профилей резистентности возбудителей к антимикробным препаратам [93].

Выбор эмпирической терапии требует тщательной оценки тяжести состояния пациента и региональных данных по антибиотикорезистентности. При развитии осложнений показано углублённое диагностическое обследование с обязательным привлечением пульмонолога [94].

Развитие внебольничной пневмонии (ВП) может быть обусловлено активацией условно-патогенной микрофлоры на фоне снижения иммунной защиты, вызванного хроническими заболеваниями и другими факторами вторичного иммунодефицита. Наличие коморбидной патологии не только отягощает течение ВП, но и повышает риск осложнений [95], а также ассоциировано со снижением эффективности проводимой терапии [96, 97, 98].

В частности, заставляет обратить на себя внимание ассоциация туберкулез – ХОБЛ и взаимное влияние данных нозологий друг на друга [99, 100].

У пациентов с ХОБЛ чаще встречается распространенные формы туберкулеза с преобладанием деструктивных форм, а также длительным бактериовыделением и наличием лекарственной устойчивости. Сочетание туберкулёза легких и ХОБЛ является взаимоусугубляющим и требует своевременной диагностики, профилактики и длительного лечения обоих заболеваний [101, 102]. Коморбидным пациентам с ХОБЛ с выраженной симптоматикой и частыми обострениями, при отсутствии контроля на комбинированной бронходилатирующей терапии, а также с бронхиальной астмой в анамнезе и эозинофилией крови рекомендуется назначение ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) в дополнение к длительно действующим бронходилататорам [103].

Несмотря на связь между использованием ИГКС и развитием туберкулеза, вклад этого фактора риска в эпидемиологию заболевания представляется ограниченным [104]. Необходимы новые исследования, которые позволят более точно понять влияние данной группы препаратов на фоне проведения контролируемой комплексной противотуберкулезной терапии. Больные туберкулезом в настоящее время получают химиотерапию,

основанную на ускоренных методах определения лекарственной устойчивости [105].

Высокая вероятность бактериальных осложнений и распространение устойчивых штаммов микроорганизмов делают особенно актуальным применение современных диагностических технологий, позволяющих быстро и точно определять возбудителей инфекции. Присоединение вторичной бактериальной инфекции заметно утяжеляет течение заболевания. Эта проблема становится особенно серьёзной в условиях широкой антибиотикорезистентности, так как значительно осложняет подбор эффективного лечения и увеличивает риски для пациентов

1.3 Антибиотикорезистентность неспецифической микрофлоры у пациентов с туберкулезом.

В настоящий момент достаточно большую актуальность вызывает сочетание туберкулеза с бактериальными инфекциями, которые демонстрируют высокий уровень антимикробной резистентности [106-108]. У пациентов с туберкулезом создаются уникальные условия для развития и распространения резистентной неспецифической микрофлоры, что значительно осложняет клиническое течение заболевания и увеличивает летальность [2].

Известно, что длительная противотуберкулезная терапия (6 - 24 месяца) создает мощное селективное давление на сопутствующую микрофлору. Рифампицин, обладая широким спектром антибактериальной активности, способствует элиминации чувствительных штаммов и селекции резистентных клонов. Фторхинолоны, широко применяемые при лекарственно-устойчивом туберкулезе, особенно способствуют развитию резистентности у грамотрицательных бактерий [107,109].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), антимикробная резистентность представляет одну из десяти ведущих глобальных угроз здравоохранению. Ежегодно АМР становится причиной 1,27 миллиона смертей и способствует 4,95 миллиона смертей во всем мире [110,111].

Стоит отметить, что экономические потери от АМР по прогнозам будут достигать до 100 триллионов долларов США к 2050 году [111].

Наблюдается более 50% неэффективных назначений антибиотиков в развивающихся странах [112]. Госпитальные инфекции развиваются у 15-30% пациентов в отделениях реанимации [113]. Рост устойчивости к антимикробным препаратам у внебольничных инфекций достигает на 5-10% ежегодно [112].

ВОЗ выделяет группу критически важных патогенов, требующих срочной разработки новых антимикробных препаратов [114]. В этот список вошли как микроорганизмы критического приоритета (*Acinetobacter baumannii* (карбапенем-резистентный), *Pseudomonas aeruginosa* (карбапенем-резистентный), *Enterobacterales* (карбапенем-резистентные, ESBL-продуцирующие), высокого приоритета (*Enterococcus faecium* (ванкомицин-

резистентный), *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентный, ванкомицин-резистентный), *Helicobacter pylori* (кларитромицин-резистентный)) и среднего приоритета (*Streptococcus pneumoniae* (пенициллин-нечувствительный), *Haemophilus influenzae* (ампициллин-резистентный), *Shigella spp.* (фторхинолон-резистентная)) [115].

В странах Восточно – Европейского региона наблюдается высокий уровень MRSA, от 25% до 50% от всех выделенных *S. aureus* изолятов [112] на долю ESBL-продуцирующих энтеробактерий приходится от 40% до 80% [116]. Неуклонно растет уровень карбапенем-резистентных энтеробактерий, который в настоящее время достигает 40% [117].

В Центральной Азии недостаточно полная картина по АМР. Это может быть связано с несколькими причинами, так, например, в проекте GLASS (глобальная система эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (УПП) и их использованием), который также организован ВОЗ участвует менее 50% стран региона [115], менее 30% всех выделенных микроорганизмов в стационарах тестируются на чувствительность к антимикробным препаратам [117]. Только в странах Центральной Азии продолжает наблюдаться высокая распространенность МЛУ-ТБ, от 20 до 40% по разным источникам [118,119].

Республика Казахстан является участником глобальной системы мониторинга АМР в проекте CEASER [117] кроме того, в стране принята дорожная карта по сдерживанию антибиотикорезистентности. Организовано 27 территориальных лабораторий для первичного тестирования УПП к антимикробным препаратам, 12 региональных центров с возможностями молекулярной диагностики [119] и референс – лаборатория для подтверждающих исследований [119]. Данный эпидемиологический надзор охватывает стационарный сектор - 80% многопрофильных больниц участвуют в мониторинге [119], амбулаторный сектор – здесь имеется ограниченное участие (менее 20% поликлиник) [120] и специализированные учреждения - 100% участие противотуберкулезных диспансеров [118]. Согласно национальному исследованию потребления антибиотиков за период 2019-2023 годы, общее потребление антимикробных препаратов в Казахстане составляет 18,5 DDD на 1000 жителей в день [120].

Эпидемиологические данные по распространенности антибиотикорезистентных УПП в РК следующие, согласно списку ВОЗ. Наблюдается достаточно высокий уровень ESBL-продуцирующих микроорганизмов в стационарах – от 55 до 70% изолятов *E. coli*, 80-85% изолятов *K. pneumoniae* уровень критически опасных микроорганизмов по классификации ВОЗ - *K. pneumoniae*, достигает 15-25% уровень колистин-резистентных микроорганизмов характерен для менее 5% изолятов энтеробактерий. Уровень антибиотикорезистентности неферментирующих микроорганизмов также высок. Так, резистентность к карбапенемам *P. aeruginosa* достигает 40-60%, резистентность к карбапенемам *A. baumannii*

достигает 80 - 95% для *S. maltophilia* сохранен высокий уровень устойчивости [121,122].

Микроорганизмы, которые расценены ВОЗ, как патогены высокого приоритета - *Staphylococcus aureus*, в 35-45% случаев от всех изолятов *S. aureus* в стационарах являются MRSA. Сохранена чувствительность к ванкомицину и линезолиду [121,122].

Особенности инфекций, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП) в противотуберкулезных учреждениях.

Известно, что противотуберкулезные стационары представляют уникальную эпидемиологическую среду с повышенным риском нозокомиальных инфекций. Ретроспективное исследование в Пекинском противотуберкулезном госпитале, проведенное в период 2012-2016 годы показало достаточно высокую частоту распространения нозокомиальной инфекции в стационаре – 8,2% госпитализированных пациентов с нозокомиальной инфекцией [123]. При этом, летальность при ИСМП достигала 15,3% против 2,1% без ИСМП ($p < 0,001$), а средняя продолжительность госпитализации в стационаре с ИСМП достигала 45 дней вместо 28 дней (ссылка та же). Актуальными возбудителями в данном исследовании были *Klebsiella pneumoniae*, уровень данных микроорганизмов вырос с 14,2% в 2012 до 24,0% в 2016 году, *Pseudomonas aeruginosa* - 18-20% выделенных штаммов, устойчивый *Acinetobacter baumannii* и *Candida* spp. (15-20%) также детектировались в данном исследовании.

Исследования спектра неспецифических микроорганизмов в противотуберкулезных центрах у пациентов с МЛУ-ТБ в Казахстане достаточно редки и требуют изучения.

Антибиотикорезистентность неспецифической микрофлоры у пациентов с туберкулезом представляет серьезную и растущую проблему глобального здравоохранения. Высокая частота коинфекций (20-65%), преобладание мультирезистентных штаммов (>50%) и значительное ухудшение клинических исходов требуют комплексного междисциплинарного подхода.

1.4 Современные методы диагностики бактериальных инфекций

«Золотым стандартом» микробиологического исследования содержимого дыхательных путей (включая мокроту) служат классические культуральные методы с последующим определением чувствительности выделенных микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Современная идентификация микроорганизмов осуществляется с использованием как ручных биохимических методов [124], так и автоматизированных систем [125]. К их преимуществам относятся стандартизация процесса, относительно низкая стоимость и более высокая точность по сравнению с микроскопией. Однако эти методы имеют ограничения, связанные с стоимостью (расходный материал, панели, реагенты), продолжительностью проведения и умеренной специфичностью.

В настоящее время актуальным в микробиологической диагностике становится масс-спектрометрия, в частности технология MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry – матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с время-пролётным масс-анализом) [126–129], которая обеспечивает экспресс-идентификацию с высокой точностью.

Принцип идентификации микроорганизмов методом MALDI-TOF MS основан на сравнении белковых профилей исследуемых штаммов с референсной базой данных спектров известных таксонов. Видовая (или родовая) принадлежность микроорганизма устанавливается по степени совпадения масс-спектров [130, 131].

Данная технология обеспечивает надежную идентификацию широкого спектра бактерий, включая грамположительные кокки и палочки, а также ферментирующие и неферментирующие грамотрицательные палочки [132]. Система демонстрирует высокую эффективность в отношении дрожжевых грибов, однако имеет ограничения при работе с мицелиальными грибами. Тем не менее, такие роды как *Aspergillus*, *Fusarium* и *Penicillium* могут быть точно идентифицированы до видового уровня [133].

Метод MALDI-TOF MS характеризуется высокой экономичностью: для анализа, как правило, достаточно одной микробной колонии, за исключением дрожжей и мукоидных штаммов, требующих большего количества биоматериала. Важным преимуществом системы является способность идентифицировать труднокультивируемые микроорганизмы, включая микобактерии [134,135], а также — с определенной эффективностью — вирусы [136].

С точки зрения биобезопасности методика отличается низким риском, поскольку все образцы предварительно инактивируются в процессе пробоподготовки. Технология требует минимальных расходных материалов и характеризуется низкими эксплуатационными расходами, несмотря на значительные первоначальные инвестиции в оборудование. Система обладает масштабируемостью и демонстрирует высокую воспроизводимость результатов.

К основным ограничениям метода MALDI-TOF MS относятся [137]:

1. Высокая стоимость оборудования.
2. Невозможность надежной идентификации близкородственных микроорганизмов (например, видов *Escherichia coli* и *Shigella* spp. или таксономически близких дрожжей).
3. Вариабельная эффективность идентификации отдельных микроорганизмов. Наименее точные результаты наблюдаются для микобактерий, видов *Burkholderia* и *Acinetobacter*, коринебактерий и β -гемолитических стрептококков, что обусловлено их близким генетическим родством.

Стоит отметить, как и в случае с любой системой идентификации, точность метода MALDI-TOF MS напрямую зависит от полноты базы данных.

Существующие базы данных имеют клиническую ориентацию и требуют расширения для применения в промышленной и фармацевтической микробиологии, что в первую очередь обусловлено необходимостью обеспечения высокого качества референсных спектров [138].

При использовании обучения на основе шаблонов, методы машинного обучения способны извлекать скрытую информацию из данных, что позволяет впоследствии распознавать ранее неидентифицированные микроорганизмы [139].

Благодаря высокой пропускной способности, скорости анализа, простоте пробоподготовки и низкой себестоимости исследований, методика MALDI-TOF MS оптимально интегрируется в рабочий процесс микробиологических лабораторий, особенно при проведении масштабных скрининговых исследований первичных посевов [140].

Другим современным и быстрым методом идентификации микроорганизмов является система полимеразной цепной реакции (ПЦР) [141].

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) представляет собой один из наиболее современных и высокоэффективных методов идентификации микроорганизмов, отличающийся исключительной оперативностью выполнения анализа [141].

Ключевые преимущества методики включают:

1. Высокие аналитические характеристики: Метод обладает превосходной чувствительностью и специфичностью, что позволяет детектировать единичные копии целевых генетических последовательностей патогенов.
2. Экспресс-диагностика: Благодаря скорости проведения (несколько часов) ПЦР является незаменимым инструментом для срочной диагностики инфекционных заболеваний.
3. Идентификация труднокультивируемых и некультивируемых микроорганизмов: Технология позволяет детектировать патогены, которые плохо растут на питательных средах или требуют особых условий культивирования (облигатные внутриклеточные паразиты, вирусы, персистирующие формы бактерий).
4. Прямое определение в клиническом материале: Существенным преимуществом является возможность прямого выявления возбудителя в образцах пациента (кровь, мокрота, ликвор и др.) без необходимости длительного выделения чистой культуры, что значительно сокращает время получения результата [141].

Несмотря на то, что ПЦР-диагностика занимает ведущее положение в современной микробиологии, обеспечивая быстрое и точное выявление широкого спектра инфекционных агентов имеются недостатки и ограничения метода ПЦР в микробиологии.

1. Риск контаминации и ложноположительных результатов
 - Высокая чувствительность метода делает его крайне уязвимым к загрязнению ампликонами (продуктами предыдущих реакций)

- Требуется строгое зонирование лабораторных помещений и использование амплификаторов с системой защиты от контаминации [142,143].

2. Невозможность дифференциации живых и мертвых микроорганизмов

- Метод детектирует целевые последовательности ДНК/РНК независимо от жизнеспособности патогена
- Ограничивает применение для оценки эффективности лечения и контроля стерильности [144,145].

3. Ограничения, связанные с генетическими особенностями

- Не позволяет определить антибиотикочувствительность выделенного возбудителя
- Затруднена идентификация близкородственных видов с высокой степенью генетической гомологии
- Невозможность обнаружения мутаций в неустановленных локусах генома

4. Количественные ограничения

- Стандартная ПЦР является качественным методом (факт наличия/отсутствия)
- Для количественной оценки требуется проведение ПЦР в реальном времени (qPCR), что увеличивает стоимость анализа

5. Технические и методологические сложности

- Необходимость строгой стандартизации пробоподготовки для устранения ингибиторов ПЦР
- Высокая стоимость оборудования и реактивов
- Требуется высококвалифицированный персонал

6. Диагностические ограничения

- Не заменяет культуральные методы для получения изолятов [146].
- Неприменим для идентификации неизвестных или генетически неохарактеризованных патогенов [147].

ПЦР остается вспомогательным методом в микробиологии, требующим сочетания с традиционными культуральными исследованиями для комплексной диагностики инфекционных заболеваний.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Материалы для исследования

В ходе исследования были изучены 994 образца неспецифической микрофлоры, полученные от пациентов с туберкулезом, госпитализированных в стационарные отделения Областного центра фтизиопульмонологии г. Караганды в 2018–2019 гг.

Для решения поставленных задач пациенты были разделены на две группы: I группа (n=103) — с лекарственно-устойчивыми формами туберкулёза лёгких; II группа (n=122) — с лекарственно-чувствительными формами.

Было проведено проспективное когортное исследование (рисунок 1).



Рисунок 1- Проспективное когортное исследование

В исследование были включены все пациенты, госпитализированные в стационарные отделения Областного центра фтизиопульмонологии (ОЦФ) в установленный период наблюдения.

Критерии включения в исследование:

- Верифицированный диагноз лекарственно-устойчивого туберкулеза легких
- Подтвержденные чувствительные формы туберкулеза легких
- Возраст пациентов старше 18 лет

Критерии исключения:

- Несовершеннолетние пациенты (возраст до 18 лет)

Формирование выборки проводилось методом сплошного включения соответствующих критериям пациентов, что обеспечило репрезентативность исследуемых групп для последующего сравнительного анализа.

Настоящий дизайн исследования позволил провести сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей между группами пациентов с различной лекарственной чувствительностью возбудителя.

Материалом для исследования служили микроорганизмы, выделенные из мокроты пациентов с верифицированным диагнозом туберкулеза. Идентификация *M. tuberculosis* и культивирование сопутствующей микрофлоры выполнялись в лаборатории Областного центра фтизиопульмонологии.

При обнаружении роста вторичной микрофлоры чашки с культурами в соответствии с регламентированными процедурами [146] транспортировались в лабораторию коллективного пользования НАО «КМУ» для проведения видовой идентификации микроорганизмов и определения их чувствительности к антибиотикам.

Исследуемые образцы были получены от пациентов с туберкулезом, получавших лечение по 1-й и 4-й категориям в стационарных отделениях Областного центра фтизиопульмонологии.

Забор образцов мокроты для исследования проводили всем пациентам с установленным диагнозом туберкулеза. Процедуру выполняли аттестованные медицинские сестры в специализированных кабинетах, оборудованных в каждом отделении стационара.

Для бактериологического исследования использовали утреннюю порцию мокроты, собранную натощак после предварительной гигиенической подготовки полости рта (чистка зубов с последующим полосканием кипяченой водой). Сбор материала осуществляли в стерильные одноразовые контейнеры (пластиковые или стеклянные) с герметичными крышками.

Все микробиологические исследования, включая посев на питательные среды, проводились в лаборатории Областного центра фтизиопульмонологии.

Образцы мокроты собирали в стерильные контейнеры и доставляли в лабораторию в течение 2 часов после забора. Посев на неспецифическую микрофлору выполняли на кровяной агар с 5% бараньей крови с последующим выделением чистых культур стандартными микробиологическими методами.

Клинически значимым считали уровень обсемененности условно-патогенными микроорганизмами $\geq 10^5$ КОЕ/мл.

Чашки с первичными посевами, инкубированные в течение 24 часов при 37°C, транспортировали в лабораторию коллективного пользования НАО «КМУ» в соответствии с регламентированными нормами биобезопасности [148].

Дальнейшее микробиологическое исследование (идентификация микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам) проводилось в лаборатории коллективного пользования НАО «КМУ».

2.2 Идентификация микроорганизмов

Дальнейшее исследование было проведено в лаборатории коллективного пользования НАО «КМУ».

Видовую идентификацию выделенных микробных изолятов проводили методом матрично-ассоциированной лазерной десорбции/ионизации с время-пролётной масс-спектрометрией (MALDI-TOF MS). Исследование выполняли на масс-спектрометре Microflex LT (Bruker Daltonics, Германия) с использованием стандартного протокола подготовки образцов, предложенного производителем.

Перед анализом проводили пробоподготовку: микробные колонии одноразовой пластиковой микробиологической петлей наносили на стальную мишень, высушили при комнатной температуре с последующим покрытием матрицей (α -циано-4-гидроксикоричная кислота).

Измерения на приборе проводили в линейном положительном режиме в диапазоне 2000-20000 m/z с накоплением 240 выстрелов лазера на точку. Идентификацию осуществляли с помощью программного обеспечения MALDI Biotyper Compass 4.1.80 (Bruker Daltonics, Германия) путем сравнения полученных масс-спектров с коммерческой базой данных MBT BDAL 1.0. Результаты интерпретировали согласно рекомендациям производителя: значения $score \geq 2.000$ считали достоверной идентификацией на уровне вида, значения 1.700-1.999 - на уровне рода.



Рисунок 2 - система MALDI-TOF (Microflex)

В качестве порогового значения для надежной видовой идентификации методом MALDI-TOF MS использовали $\text{score} \geq 2,2$ [149].

Для сохранения коллекции штаммов и дальнейшего субтипирования выделенные микроорганизмы замораживали при температуре -70°C .

2.3 Чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам

Чувствительность выделенных микроорганизмов к антимикробным препаратам определяли двумя методами: стандартным диско-диффузионным методом на агаре Мюллера–Хинтона и методом серийных микроразведений в бульоне Мюллера–Хинтона. Все этапы тестирования, включая инкубационные условия, измерение зон ингибиции роста (для диско-диффузионного метода) и определение минимальной подавляющей концентрации (МПК, для метода микроразведений), а также интерпретацию полученных результатов проводили в строгом соответствии с актуальными рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [150].

Перечень протестированных антимикробных препаратов представлен в Приложении С.

Для контроля качества определения чувствительности к антимикробным препаратам были использованы следующие контрольные штаммы: *E. coli* ATCC®25922, *E. coli* ATCC®35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC®27853, *S. aureus* ATCC®25923.

Анализ данных антимикробной чувствительности проводили с использованием программного обеспечения WHONET 2022 (Всемирная организация здравоохранения) и облачной платформы AMRcloud [151]. Обработка включала следующие этапы:

1. Ввод и верификация данных: Первичные результаты (размеры зон ингибиции и значения МПК) вносились в базу данных WHONET с последующей проверкой на соответствие критериям контроля качества.
2. Статистический анализ: В программе WHONET проводили:
 - Расчет частоты резистентности (%) к отдельным антибиотикам
 - Определение лекарственной устойчивости (MDR/XDR)
 - Анализ корреляций между профилями резистентности
3. Визуализация и отчетность: генерация эпидемиологических отчетов, карт резистентности с помощью инструментов AMRcloud.
4. Сравнительный анализ: анализ локальных данных исследуемых показателей через интеграцию AMRcloud.

Преимущества использованных платформ:

- WHONET: стандартизированный анализ согласно рекомендациям WHO
- AMRcloud: облачное хранение с возможностью многоцентрового анализа
- Совместимость форматов данных между системами
- Автоматизированная генерация отчетов для эпидемиологического надзора

Используемый подход обеспечил стандартизированную обработку данных, соответствующую международным протоколам эпидемиологического мониторинга антимикробной резистентности.

2.4 Субвидовое типирование

Для проведения субвидового типирования методом MALDI-TOF MS была сформирована репрезентативная коллекция изолятов *K. pneumoniae* (n = 47). Данный возбудитель был выделен у 41,25 % пациентов с туберкулезом, что согласуется с современными эпидемиологическими данными о высокой частоте бактериальных коинфекций при туберкулезе [152].

MALDI-TOF MS для субвидового типирования основан на анализе высокомолекулярных белковых профилей (диапазон 30-50 кДа) с последующим анализом пиков в диапазоне 2-20 кДа. Данный метод позволяет провести субвидовое типирование с дискриминационной способностью, сопоставимой с MLST.

Перед проведением субтипирования все выделенные и идентифицированные микроорганизмы подвергались криоконсервации. Штаммы хранили при температуре -70°C в триптиказо-соевом бульоне с добавлением 30% стерильного глицерина в качестве криопротектора.

Для последующего субтипирования замороженные культуры реактивировали путем пассажа на плотную питательную среду — кровяной агар с 5% бараньей крови, с последующей инкубацией в аэробных условиях при 37°C в течение 24 часов для получения чистых колоний.

Для проведения масс-спектрометрического анализа использовались суточные культуры *K. pneumoniae*, выращенные на кровяном агаре с 5% бараньей крови при стандартных условиях культивирования: температура 37°C, время инкубации 18 часов. Данные условия обеспечивают оптимальный рост и стандартизированное состояние бактериальных клеток, необходимое для получения воспроизводимых масс-спектральных профилей.

Подготовка образцов для субвидового типирования на MALDI-TOF MS осуществлялась методом экстракции этанол/муравьиная кислота в строгом соответствии с рекомендациями производителя Bruker Daltonics (Германия) [153]. Данный метод экстракции является золотым стандартом для получения высококачественных белковых профилей бактериальных клеток и обеспечивает:

- Эффективную солюбилизацию рибосомальных и цитоплазматических белков
- Удаление липидных компонентов клеточных мембран
- Концентрирование белков в диапазоне 2-20 кДа
- Стандартизацию условий для межлабораторной воспроизводимости

Подготовленные экстракты наносились на специализированную мишень, предназначенную для высокопроизводительного анализа микроорганизмов. После воздушной сушки образцов на каждую позицию наносился 1 мкл

насыщенного раствора α -циано-4-гидроксициннаминовой кислоты (НССА) в качестве матрицы.

Состав матричного раствора: 50% ацетонитрила, 2,5% трифторуксусной кислоты, НССА. Данная композиция матричного раствора является стандартной для анализа бактериальных белков и обеспечивает оптимальную десорбцию/ионизацию аналитов в исследуемом диапазоне масс.

Масс-спектральные данные получены с использованием масс-спектрометра Microflex LT (Bruker Daltonics).

Анализ проводился в следующих стандартизированных условиях: режим детекции - линейный положительный режим, который оптимален для анализа белков в диапазоне 2-20 кДа, диапазон детекции - m/z 2000-20000 Да, лазерные параметры - частота лазера: 60 Гц, тип лазера - азотный лазер ($\lambda = 337$ нм). Ионно-оптические параметры: напряжение источника ионов: 20,0 кВ и 18,0 кВ (двухступенчатая экстракция), напряжение линзы: 6,0 кВ - фокусировка ионного пучка.

Для каждого исследуемого штамма *K. pneumoniae* было получено 6 индивидуальных масс-спектров в соответствии с протоколом создания основных спектров. Данный подход позволили обеспечить статистическую достоверность результатов, компенсацию технических вариаций между измерениями, создание репрезентативного профиля для каждого изолята, соответствие стандартам качества MALDI-TOF идентификации

Внешняя калибровка масс-спектральных данных выполнялась с использованием стандартного Bruker Bacterial Test Standard (BTS), содержащего смесь белков *E. coli* с известными молекулярными массами. Калибровочные пики включали следующие рибосомальные белки: 4365,4 Да - рибосомальный белок L36, 6255,4 Да - рибосомальный белок L34, 7158,8 Да - рибосомальный белок L33, 9742,2 Да - рибосомальный белок L32

Данная калибровка обеспечивает точность определения масс в пределах $\pm 0,01\%$ во всем аналитическом диапазоне и является обязательным требованием для получения воспроизводимых и сопоставимых результатов идентификации микроорганизмов методом MALDI-TOF MS.

Полученные файлы данных бактериальных спектров были импортированы в программное обеспечение FlexAnalysis версии 2.4 (Bruker Daltonics, Германия) [154] для выполнения автоматизированного выделения пиков. FlexAnalysis представляет собой интегрированную платформу для обработки MALDI-TOF MS данных, обеспечивающую высокоточное детектирование пиков с использованием современных алгоритмов распознавания сигналов [155].

Автоматизированное выделение пиков во FlexAnalysis выполнялось с применением следующих стандартизированных параметров [156]:

- алгоритм детекции: адаптивный пороговый метод с динамической коррекцией базовой линии
- минимальная интенсивность: 1% от максимального пика в спектре

- максимальное количество пиков: 100 наиболее интенсивных сигналов
- разрешение пиков: автоматическая оптимизация ширины пиков от 2 до 4 единиц массы
- подавление шума: применение медианной фильтрации для исключения артефактов

Результирующие списки пиков, содержащие точные значения масс (m/z) и соответствующие им интенсивности, были экспортированы в формат файлов Excel для последующей обработки.

Данный подход позволили обеспечить структурированное хранение масс-спектральных данных и возможность ручного контроля качества детектированных пиков [157].

Каждый Excel-файл содержал следующую информацию для каждого детектированного пика: масса (m/z) - точное значение с разрешением до третьего знака после запятой, интенсивность - абсолютная интенсивность сигнала в условных единицах, относительная интенсивность - нормализованная к базовому пику интенсивность (%), площадь пика - интегральная характеристика сигнала, отношение сигнал/шум - показатель качества детекции

Дискриминирующие пики, выявленные после процедуры удаления выбросов, подверглись углубленному анализу с использованием программного обеспечения MALDI Biotyper SW (Bruker Daltonics). Данная платформа обеспечивает комплексную обработку масс-спектральных профилей видовой и подвидовой идентификации микроорганизмов, филогенетического анализа на основе белковых профилей, создания дендрограмм родственных связей между изолятами, статистической оценки достоверности типирования [158].

Предварительная обработка данных включала автоматизированное удаление выбросов по таким критериям как статистические выбросы: значения, превышающие 3σ от медианной интенсивности, технические артефакты: пики матричного происхождения в диапазоне m/z 200-1000, нестабильные сигналы: пики с коэффициентом вариации $>30\%$ между повторами, контаминанты: известные пики загрязнений [159,160].

Далее, обработанные данные были импортированы в MALDI Biotyper SW для создания нормализованного гель-электрофореза и корреляционной матрицы, представляющих комплексный анализ межштаммовых различий.

Нормализованный гель-вид: виртуальный гель-электрофорез создавался с применением следующих параметров нормализации: базовая коррекция: вычитание медианного значения базовой линии, интенсивность-нормализация: приведение к единой шкале максимальных значений, сглаживание спектров: применение Гауссова фильтра ($\sigma = 0.2$), выравнивание пиков: коррекция массовых сдвигов в пределах ± 0.5 Да [161,162].

Нормализованный гель-вид обеспечивал визуальное сравнение белковых профилей всех 47 изолятов *K. pneumoniae* в едином формате, позволяя идентифицировать консервативные пики, присутствующие во всех изолята, переменные регионы, различающиеся между штаммами, уникальные биомаркеры, специфичные для отдельных изолятов.

Также была построена корреляционная (тепловая матрица) [163]. Расчет корреляционного индекса (CCI) выполнялся для всех парных комбинаций изолятов в диапазоне масс 3000-12000 Да с использованием стандартных настроек Biotyper SW. Корреляционная матрица предоставляет собой количественную оценку сходства между спектральными профилями (индекс 0-1), кластерную структуру коллекции изолятов, пороговые значения для определения родственных групп (обычно >0.7), основу для филогенетической реконструкции методами иерархической кластеризации

Применение данной методики обработки данных позволило получить высокоточную характеристику генетического разнообразия изолятов *K. pneumoniae* и обеспечило надежную основу для последующего субвидового типирования и эпидемиологического анализа.

2.5 Статистические методы исследования

Статистический анализ проводился с использованием пакета STATISTICA. Относительная частота встречаемости признака в различных группах (доля) p определялась следующим образом:

$$p = \frac{k}{n} \text{ (может быть в \%),} \quad (1)$$

где k – число случаев интересующего признака, n – объем выборки.

Поскольку p определяется по выборке, она отражает генеральную долю с некоторой ошибкой

$$m_p = \sqrt{\frac{p \times (1 - p)}{n}} \quad (2)$$

Доверительный интервал для доли лежит в пределах

$$\text{от } p - t_\alpha \times \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \quad \text{до } p + t_\alpha \times \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}} \quad (3)$$

где t_α – критическое значение двустороннего t -критерия Стьюдента для заданного α и $(n_1 + n_2 - 2)$ степеней свободы

Для сравнения относительной частоты встречаемости признака в различных независимых совокупностях использовался критерий z :

$$z = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{m_{p1}^2 + m_{p2}^2}} \quad (4)$$

Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$

Анализ чувствительности к антимикробным препаратам и сравнение групп было выполнено с использованием специализированной онлайн-платформы AMRcloud (<http://amrcloud.net>) [151]. Данная уникальная российская платформа представляет собой веб-приложение для анализа и обмена данными мониторинга антибиотикорезистентности, разработанное Институтом антимикробной химиотерапии СГМУ (Смоленск) [164-166].

AMRcloud обладает следующими ключевыми характеристиками: графическими возможностями для визуализации данных резистентности, системой автоматического анализа с интерпретацией результатов чувствительности, модульной архитектурой, двухуровневым геокодированием данных для пространственного анализа, настраиваемым информационным обменом результатами между пользователями, совместимостью с форматом WHONET для импорта данных [166].

Платформа включает несколько специализированных разделов для комплексного анализа:

1. "Data Structure" - обобщенная характеристика по всем антимикробным препаратам
2. "Selected Antibiotic" - целевой анализ конкретного антибиотика
3. "Associated Resistance" - оценка взаимосвязей показателей резистентности
4. "Resistance Markers" - анализ генотипической информации
5. "Compare" - сравнительный анализ между различными микроорганизмами

К полученным данным в AMRcloud применялся описательный анализ с расчетом следующих параметров: абсолютные частоты и относительные частоты (%), медианные значения, доверительные интервалы по методу Уилсона, сравнительный анализ категориальных переменных - точный тест Фишера, поправка на множественные сравнения по методу Холма.

Описанная выше методология органично интегрируется с функциональностью платформы AMRcloud: автоматический расчет описательной статистики для всех антибиотиков, визуализация доверительных интервалов в графическом интерфейсе, сравнительный анализ между различными группами пациентов, экспорт результатов в стандартизированном формате

Применение статистического подхода в AMRcloud обеспечивает точную оценку распространенности резистентности с доверительными интервалами, статистически обоснованные сравнения между группами пациентов, контроль ошибок при множественном тестировании, воспроизводимость результатов в соответствии с международными стандартами.

Данная комплексная методология статистического анализа в сочетании с возможностями платформы AMRcloud обеспечила высокий уровень достоверности результатов исследования антимикробной резистентности

выделенных микроорганизмов.

3 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Особенности клинических форм туберкулеза и эффективность лечения у госпитализированных пациентов с лекарственно устойчивой формой туберкулеза сочетанной вторичной инфекцией

Важным этапом нашего исследования было изучение особенности течения и эффективности лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью и сочетанной вторичной инфекцией в группе у больных с ЛУ ТБ и у ЛЧ ТБ.

Нами были проанализированы типы случая туберкулеза, клинические формы туберкулеза, структура сопутствующих патологии, бактериовыделение и исходы лечения.

Таблица 1 - Распределение больных по типу случаев у групп с ЛУ ТБ и ЛЧ ТБ

Тип случая	Группа 1: ЛУ ТБ	Группа 2: ЛЧ ТБ	p-значение (Точный тест Фишера)
Лечение после перерыва	12.62% (13/103)	1.64% (2/122)	0.001
Неудача лечения	11.65% (12/103)	4.92% (6/122)	0.084
Новый случай	44.66% (46/103)	76.23% (93/122)	0.0001
Переведен	0.97% (1/103)	0.82% (1/122)	1
Рецидив	30.1% (31/103)	16.39% (20/122)	0.0168

Классификация пациентов для исследования проводилась в соответствии с нозологическими формами течения туберкулеза, регламентированными инструкцией по организации медицинской помощи при туберкулезе, утвержденной Приказом Министерства здравоохранения Республики Казахстан № 214 от 30 ноября 2020 года. Нами были изучены следующие типы случаев: новые случаи заболевания, рецидивы, случаи после прерванного лечения, неудачи терапии, пациенты, переведенные из других медицинских учреждений.

Анализ распределения пациентов по типам случаев представлен в таблице 1. В группе 1 (ЛУ-ТБ) статистически значимо преобладали пациенты с рецидивом заболевания (30,1% против 16,39% в группе 2; $p=0,0168$) и пациенты, возобновившие лечение после перерыва (12,62% против 1,64%; $p=0,001$). В то же время, в группе 1 достоверно реже встречались новые случаи туберкулеза по сравнению с группой 2 (ЛЧ-ТБ) – 44,66% против 76,23% соответственно ($p<0,001$). По остальным типам случаев (неудача лечения, перевод) статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Далее, мы попытались описать превалирование тех или иных клинических форм туберкулеза в исследуемых группах пациентов: с устойчивой и чувствительной формами туберкулеза: фиброзно-кавернозный, инфильтративный, туберкулома.

Таблица 2 - Распределение по диагнозу у двух групп с ЛУ ТБ и ЛЧ ТБ

Клинический диагноз	Группа 1: ЛУ ТБ	Группа 2: ЛЧ ТБ	р-значение (Точный тест Фишера)
Очаговый туберкулез	0.97% (1/103)	1.64% (2/122)	1
Диссеминированный туберкулез	1.94% (2/103)	8.2% (10/122)	0.0415
Инфильтративный туберкулез	62.14% (64/103)	61.48% (75/122)	1
Казеозная пневмония	3.88% (4/103)	2.46% (3/122)	0.7053
Туберкулома	9.71% (10/103)	9.84% (12/122)	1
Кавернозный туберкулез	1.94% (2/103)	1.64% (2/122)	1
Фиброзно-кавернозный туберкулез	16.5% (17/103)	4.1% (5/122)	0.0027
Туберкулезный плеврит	1.94% (2/103)	4.92% (6/122)	0.2945
Туберкулезный менингит	0.97% (1/103)	0% (0/122)	0.4578
Генерализованный туберкулез: легочный + внелегочный	0% (0/103)	5.74% (7/122)	0.0165

Распределение пациентов по клиническим формам туберкулеза представлено в таблице 2. В обеих группах наиболее частым диагнозом был инфильтративный туберкулез, доля которого была сопоставима в группе 1 (ЛУ-ТБ) и группе 2 (ЛЧ-ТБ) – 62,14% и 61,48% соответственно (p=1,0).

Проведенный статистический анализ выявил три клинические формы, по которым между группами существовали достоверные различия. В группе 1 (ЛУ-ТБ) статистически значимо чаще диагностировался фиброзно-кавернозный туберкулез (16,5% против 4,1% в группе 2; p=0,0027), что согласуется с преобладанием в этой группе рецидивов и случаев лечения после перерыва и указывает на более запущенный характер заболевания.

В группе 2 (ЛЧ-ТБ), напротив, достоверно чаще встречались диссеминированный туберкулез (8,2% против 1,94%; p=0,0415) и

генерализованная форма (легочный + внелегочный) (5,74% против 0%; $p=0,0165$).

По остальным клиническим формам (очаговый, казеозная пневмония, туберкулома, кавернозный, туберкулезный плеврит, туберкулезный менингит) статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Таблица 3 - Распределение больных по бактериовыделению у двух групп с ЛУ ТБ и ЛЧ ТБ

Бактериовыделение	Группа 1: ЛУ ТБ	Группа 2: ЛЧ ТБ	р-значени (Точный тест Фишера)
МБТ+	52.34% (56/107)	45.9% (56/122)	0,3556
МБТ-	47.66% (51/107)	54.1% (66/122)	0,3556

Анализ частоты бактериовыделения у пациентов с лекарственно-устойчивым и лекарственно-чувствительным туберкулезом представлен в таблице 3. Как показали результаты, достоверных различий в частоте выделения микобактерий туберкулеза (МБТ) между группами выявлено не было ($p=0,3556$). Доля пациентов с положительным результатом микроскопии мокроты (МБТ+) в группе 1 (ЛУ-ТБ) составила 52,34%, в группе 2 (ЛЧ-ТБ) – 45,9%. Соответственно, частота отрицательных результатов (МБТ-) была сопоставимой и составила 47,66% и 54,1% в группах 1 и 2.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ клинико-эпидемиологических характеристик выявил существенное влияние лекарственной устойчивости возбудителя на структуру заболеваемости. У пациентов с ЛУ-ТБ достоверно преобладали тяжелые, распространенные и деструктивные формы туберкулеза (фиброзно-кавернозный туберкулез), характеризующиеся хроническим прогрессирующим течением.

Можно предположить, что выявленные неблагоприятные факторы — высокая частота рецидивов, прерванных курсов лечения и распространенных деструктивных процессов — формируют особые условия в организме пациента. Эти условия, в свою очередь, могли оказать модулирующее воздействие на состав и антибиотикочувствительность сопутствующей неспецифической микрофлоры, а также стать одной из ключевых детерминант, снижающих общую эффективность терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Таблица 4 - Распределение больных по исходам лечения у двух групп с ЛУ ТБ и ЛЧ ТБ

Исходы лечения	Группа 1: ЛУ ТБ	Группа 2: ЛЧ ТБ	р-значение (Точный тест Фишера)
Благоприятный исход	59.22% (61/103)	79.51% (97/122)	0.0012

Потеря для последующего наблюдения	2.91% (3/103)	1.64% (2/122)	0.6625
Неблагоприятный исход	28.16% (29/103)	7.38% (9/122)	0.0001
Летальный исход	9.71% (10/103)	11.48% (14/122)	0.8289

Анализ исходов лечения у пациентов с лекарственно-устойчивым (ЛУ-ТБ) и лекарственно-чувствительным туберкулезом (ЛЧ-ТБ) представлен в таблице 4. Оценка исходов проводилась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями (Приказ МЗ РК №214 от 30 ноября 2020 год).

Статистический анализ выявил достоверные различия между группами по ключевым показателям эффективности терапии. Благоприятный исход (объединенная категория «вылечен» и «лечение завершено») был зарегистрирован значительно реже в группе ЛУ-ТБ по сравнению с группой ЛЧ-ТБ – 59,22% против 79,51% соответственно ($p=0,0012$).

В свою очередь, неблагоприятный исход («неэффективное лечение») отмечался достоверно чаще среди пациентов с ЛУ-ТБ (28,16% против 7,38% в группе ЛЧ-ТБ; $p<0,001$). Полученные данные подтверждают, что наличие лекарственной устойчивости возбудителя ассоциировано со значительным снижением эффективности терапии.

Статистически значимых различий по таким исходам, как «летальный исход» и «потеря для последующего наблюдения», между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Снижение эффективности терапии у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ) может быть обусловлено комплексом взаимосвязанных факторов. Ключевую роль играет структура контингента, характеризующаяся значительным преобладанием повторных случаев заболевания (рецидивы, лечение после перерыва), а также высокая частота распространенных деструктивных форм, таких как фиброзно-кавернозный туберкулез.

Существенный вклад в неблагоприятный прогноз вносит сопутствующая неспецифическая микрофлора. Важным аспектом проблемы является сниженная *in vitro* активность антибактериальных препаратов широкого спектра действия, в частности левофлоксацина, против ассоциированных микроорганизмов. Это затрудняет эрадикацию вторичной инфекции, потенцируя тяжесть течения основного заболевания.

Таким образом, сочетанное течение ЛУ-ТБ и неспецифической инфекции представляет собой серьезную клиническую проблему. Эффект взаимного отягощения, возникающий при данной коморбидности, выступает значимым предиктором снижения результативности лечения, что диктует необходимость разработки комплексных терапевтических подходов.

3.2 Этиологическая структура и антибиотикочувствительность возбудителей вторичных инфекций у госпитализированных пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом

Для решения данной задачи настоящего исследования был проведен анализ биологических образцов (мокрота), полученных от пациентов с туберкулезом, находившихся на стационарном лечении в Областном центре фтизиопульмонологии г. Караганды.

При сравнительном анализе групп пациентов с лекарственно-устойчивой (ЛУ-ТБ) и лекарственно-чувствительной (ЛЧ-ТБ) формами туберкулеза в обеих группах отмечалось преобладание лиц мужского пола: 78,64% (n=81) в группе ЛУ-ТБ и 67,21% (n=82) в группе ЛЧ-ТБ. Доля женщин составила 21,36% (n=22) и 32,79% (n=40) соответственно.

Статистический анализ не выявил достоверных различий между группами по полу и возрасту ($p>0,05$). Подробные демографические характеристики представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Половая структура больных у двух групп с ЛУ ТБ и ЛЧ ТБ

Пол	Группа 1: ЛУ ТБ	Группа 2: ЛЧ ТБ	р-значение (Точный тест Фишера)
Жен	21.36% (22/103)	32.79% (40/122)	0.072
Муж	78.64% (81/103)	67.21% (82/122)	0.072

Сравнительный анализ половой структуры в группах пациентов с лекарственно-устойчивым (ЛУ-ТБ) и лекарственно-чувствительным туберкулезом (ЛЧ-ТБ) не выявил статистически значимых различий ($p=0,072$). В обеих группах отмечалось преобладание пациентов мужского пола: 78,64% в группе ЛУ-ТБ против 67,21% в группе ЛЧ-ТБ. Соответственно, доля женщин составила 21,36% и 32,79% в группах ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ.

В группе больных с ЛУ ТБ (n=103) средний возраст составил 44,4 года, в группе больных с ЛЧ ТБ (n=122) — 45 лет. Различия статистически не достигли значимого уровня ($p>0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о сопоставимости групп по половому составу, что исключает влияние гендерного фактора на дальнейший сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей.

В период с 2018 по 2019 год было собрано 994 биологических образца. Из них в 769 случаях (77,4%) наблюдался рост нормальной микрофлоры ротоглотки, в связи с чем эти образцы были исключены из дальнейшего анализа. Основную исследуемую выборку составили 225 образцов (22,6%), в

которых был выявлен рост условно-патогенных микроорганизмов, подвергнутых последующему микробиологическому исследованию.

Сравнительный анализ спектра условно-патогенных микроорганизмов у пациентов с ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ не выявил статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$). В обеих группах доминировали сходные патогены: *Escherichia coli* (27,18% в группе ЛУ-ТБ и 27,87% в группе ЛЧ-ТБ), *Klebsiella pneumoniae* (17,48% и 23,77% соответственно) и *Staphylococcus aureus* (13,59% и 9,84% соответственно). Полные данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Структура вторичной микрофлоры у пациентов с ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ

Вид микроорганизма	Группа 1: ЛУ ТБ	Группа 2: ЛЧ ТБ	р-значение (Точный тест Фишера)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	4.85% (5/103)	4.92% (6/122)	1
<i>Enterobacter sp.</i>	7.77% (8/103)	4.92% (6/122)	0.417
<i>Enterococcus sp.</i>	4.85% (5/103)	3.28% (4/122)	0.7354
<i>Escherichia coli</i>	27.18% (28/103)	27.87% (34/122)	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6.8% (7/103)	4.1% (5/122)	0.3902
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17.48% (18/103)	23.77% (29/122)	0.2555
<i>Proteus mirabilis</i>	0.97% (1/103)	1.64% (2/122)	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7.77% (8/103)	9.02% (11/122)	0.8129
<i>Serratia marcescens</i>	1.94% (2/103)	4.92% (6/122)	0.2945
<i>Staphylococcus aureus</i>	13.59% (14/103)	9.84% (12/122)	0.4087
<i>Streptococcus anginosus</i>	0.97% (1/103)	2.46% (3/122)	0.6271
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5.83% (6/103)	3.28% (4/122)	0.5185

Важно отметить, что длительное пребывание пациентов в условиях стационара само по себе создает предпосылки для колонизации нозокомиальными штаммами микроорганизмов. В этой связи спектр выявляемой сопутствующей микрофлоры закономерно отражает микробный профиль данного лечебного учреждения. Его динамика и особенности нередко служат индикатором эффективности противоэпидемического режима, действующего в конкретном стационаре.

Учитывая выявление сопутствующей микрофлоры, характеризующейся признаками внутрибольничного происхождения, на следующем этапе работы была проведена оценка антибиотикочувствительности выделенных штаммов.

Анализ антибиотикочувствительности изолятов *E. coli*, выделенных из мокроты пациентов с ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ, не выявил статистически значимых различий между сравниваемыми группами. Результаты анализа представлены на рисунке 2.

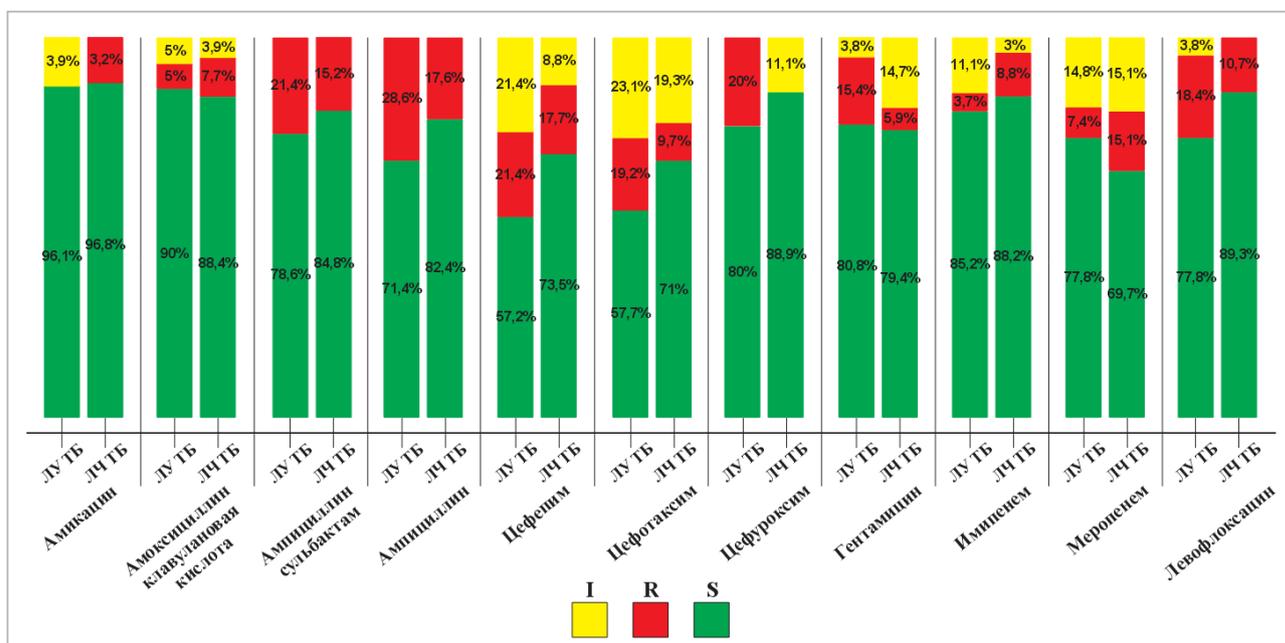


Рисунок 2 – Устойчивость *E. coli* к антибактериальным препаратам у больных туберкулезом с ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ

Анализ антибиотикорезистентности изолятов *E. coli* показал наибольший уровень устойчивости к β -лактамам. В группе ЛУ-ТБ максимальная резистентность отмечалась к ампициллину (28,6%; 95% ДИ 15,25–47,06), ампициллину/сульбактаму (21,4%; 95% ДИ 12,68–43,36) и цефепиму (21,4%; 95% ДИ 10,21–39,54). В группе ЛЧ-ТБ показатели резистентности к этим препаратам были ниже: 17,6% (95% ДИ 8,35–33,51), 15,2% (95% ДИ 6,65–30,92) и 17,7% (95% ДИ 8,35–33,51) соответственно.

Наибольшей эффективностью в обеих группах характеризовался амикацин: в группе ЛУ-ТБ чувствительность составила 96,1% (95% ДИ 81,11–99,32), в группе ЛЧ-ТБ — 96,8% (95% ДИ 83,81–99,43). Высокий уровень чувствительности также сохранялся к амоксициллину/клавулановой кислоте: 90% (95% ДИ 69,9–97,21) в группе ЛУ-ТБ и 88,4% (95% ДИ 71,02–96) в группе ЛЧ-ТБ.

Анализ антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae* — второго по частоте выявления микроорганизма — выявил статистически значимые различия между группами пациентов с ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ (рисунок 3).

Установлен достоверно более высокий уровень резистентности к левофлоксацину в группе ЛУ-ТБ — 40,0% (95% ДИ 19,82–64,25) по сравнению с группой ЛЧ-ТБ ($p < 0,05$). Данная закономерность может быть обусловлена

применением левофлоксацина в схемах терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза, тогда как при лечении чувствительных форм туберкулеза этот препарат не используется в соответствии с клиническими протоколами.

Также выявлены статистически значимые различия в чувствительности к ампициллину/сульбактаму: в группе ЛУ-ТБ доля резистентных штаммов составила 50,0% (95% ДИ 29,03–70,97), что было значимо ниже, чем в группе ЛЧ-ТБ — 88,9% (95% ДИ 71,94–96,15; $p < 0,05$).

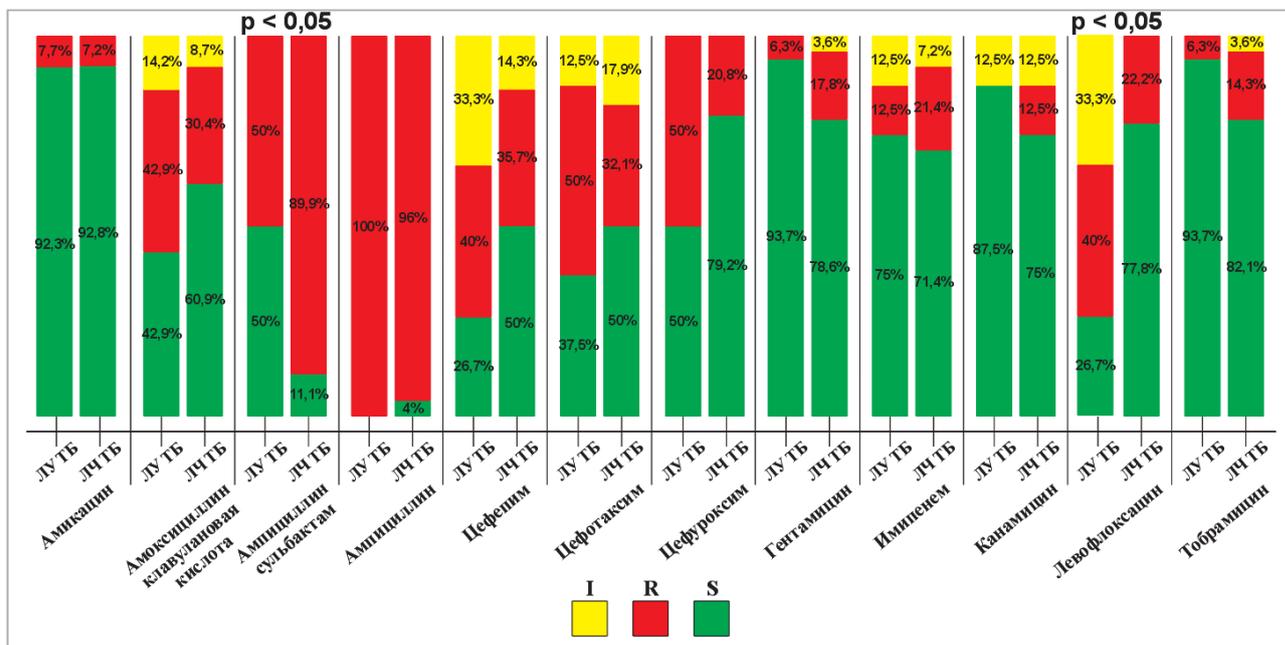


Рисунок 3 – Профиль антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae* у пациентов с лекарственно-устойчивым и лекарственно-чувствительным туберкулезом

У изолятов, выделенных у пациентов с ЛУ-ТБ, зафиксирован более высокий уровень резистентности к цефалоспорином: к цефуроксиму 50,0% (95% ДИ 21,52–78,48) против 20,8% (95% ДИ 9,24–40,47) в группе ЛЧ-ТБ, цефотаксиму: 50,0% (95% ДИ 21,52–78,48) против 32,1% (95% ДИ 17,93–50,66) и цефепиму: 40,0% (95% ДИ 19,82–64,25) против 35,7% (95% ДИ 20,71–54,17).

К амоксициллину/клавулановой кислоте резистентность в группе ЛУ-ТБ составила 42,9% (95% ДИ 15,82–74,95) против 30,4% (95% ДИ 15,6–50,87) в группе ЛЧ-ТБ.

При этом штаммы сохранили высокую чувствительность к аминогликозидам: амикацину: 92,3% (95% ДИ 66,69–98,63) в группе ЛУ-ТБ и 92,8% (95% ДИ 77,35–98,02) в группе ЛЧ-ТБ, тобрамицину: 93,7% (95% ДИ 71,67–98,89) против 82,1% (95% ДИ 64,41–92,12) соответственно.

Наблюдается тенденция к повышенной резистентности у штаммов из группы ЛУ-ТБ к β -лактамам антибиотикам при сохранении высокой эффективности аминогликозидов в обеих группах.

В ходе исследования отмечалась значительная частота выделения грамположительных микроорганизмов. *Staphylococcus aureus* не считается этиологически значимым патогеном при пневмониях и бронхитах у иммунокомпетентных пациентов, его роль у иммунокомпрометированных лиц может быть существенной.

Анализ антибиотикочувствительности не выявил статистически значимых различий между сравниваемыми группами. Частота выявления метициллин-резистентных штаммов (MRSA) составила 7,7% (n=13) в группе ЛУ-ТБ и 12,5% (n=8) в группе ЛЧ-ТБ.

Отмечен высокий уровень резистентности к макролидам: в группе ЛУ-ТБ 15,4% (95% ДИ 4,33-42,23), в группе ЛЧ-ТБ — 27,3% (95% ДИ 9,75-56,56), что может быть связано с широким применением препаратов данного класса в амбулаторной практике.

Важно отметить, что все исследованные штаммы сохраняли 100% чувствительность к линезолиду, ванкомицину и рифампицину, что подтверждает эффективность этих препаратов в отношении выделенных изолятов.

На рисунке 4 представлены результаты сравнительного анализа антибиотикочувствительности штаммов *Staphylococcus aureus*.

Результаты данного анализа приведены на рисунке 4.

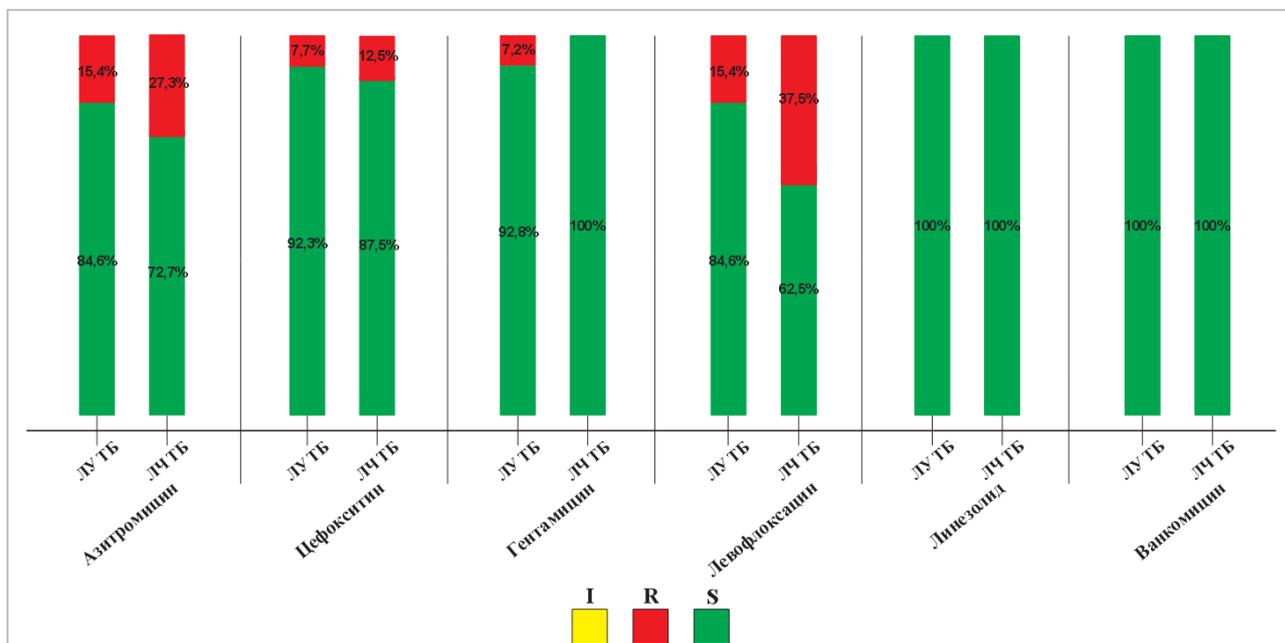


Рисунок 4 – Сравнительная характеристика чувствительности *S. aureus* к антимикробным препаратам у больных с ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ

В последние десятилетия значительную угрозу для системы здравоохранения, включая Республику Казахстан, представляет *Acinetobacter baumannii* — антибиотикорезистентный патоген, обладающий высоким эпидемическим потенциалом [167]. Согласно классификации Всемирной

организации здравоохранения (ВОЗ), *A. baumannii* входит в группу патогенов критического приоритета среди двенадцати антибиотикорезистентных микроорганизмов, представляющих наивысшую угрозу для здоровья человека [168]. *A. baumannii* занимает лидирующее место в этиологической структуре нозокомиальных инфекций, характеризуясь способностью к длительной персистенции в условиях стационара и быстрому развитию полирезистентности.

Согласно данным Лавриненко А.В. и соавторами, *Acinetobacter baumannii* обладает высокой эпидемиологической значимостью для стационаров Казахстана, где циркулируют клоны с устойчивостью к карбапенемам, обусловленной продукцией карбапенемаз ОХА-23/ОХА-48, что способствует их клональному распространению [169].

В настоящем исследовании доля *A. baumannii* в микробном пейзаже составила 4,85% в группе ЛУ-ТБ и 4,92% в группе ЛЧ-ТБ, демонстрируя сопоставимую распространенность в обеих когортах. Полученные данные согласуются с многочисленными исследованиями, подтверждающими свойственную данному патогену множественную лекарственную устойчивость, что определяет его как одного из наиболее проблемных возбудителей нозокомиальных инфекций [169].

Анализ антибиотикорезистентности *Acinetobacter baumannii* выявил следующие закономерности: штаммы демонстрировали высокий уровень устойчивости к карбапенемам: к меропенему — 60,0% (95% ДИ 23,07–88,24) в группе ЛУ-ТБ против 66,7% (95% ДИ 30,0–90,32) в группе ЛЧ-ТБ; к имипенему — 40,0% (95% ДИ 11,76–76,93) и 66,7% (95% ДИ 30,0–90,32) соответственно. Отмечена экстремально высокая устойчивость к цефалоспорином: цефтазидиму: 75,0% (95% ДИ 30,06–95,44) в группе ЛУ-ТБ и 66,67% (95% ДИ 30,0–90,32) в группе ЛЧ-ТБ, цефепиму: 100% (95% ДИ 51,01–100) и 80,0% (95% ДИ 37,55–96,38) соответственно. Уровень резистентности к левофлоксацину в обеих группах достигал 80,0% (95% ДИ 37,55–96,38), что свидетельствует о клинической неэффективности данного препарата.

Среди аминогликозидов наилучшие показатели наблюдались для амикацина в группе ЛУ-ТБ (25,0% резистентных штаммов; 95% ДИ 4,56–69,94), тогда как в группе ЛЧ-ТБ резистентность к нему составила 100% (95% ДИ 43,85–100). К гентамицину устойчивость составила 75,0% (ЛУ-ТБ) и 83,3% (ЛЧ-ТБ), к тобрамицину — 50,0% и 60,0% соответственно.

Статистически значимых различий в профиле резистентности между группами ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ не установлено ($p > 0,05$). Полные данные показаны на рисунке 5.

Стоит отметить, *A. baumannii* характеризуется критическим уровнем резистентности к ключевым группам антибиотиков, сохраняя относительную чувствительность лишь к отдельным аминогликозидам, что подтверждает его статус патогена критической угрозы.

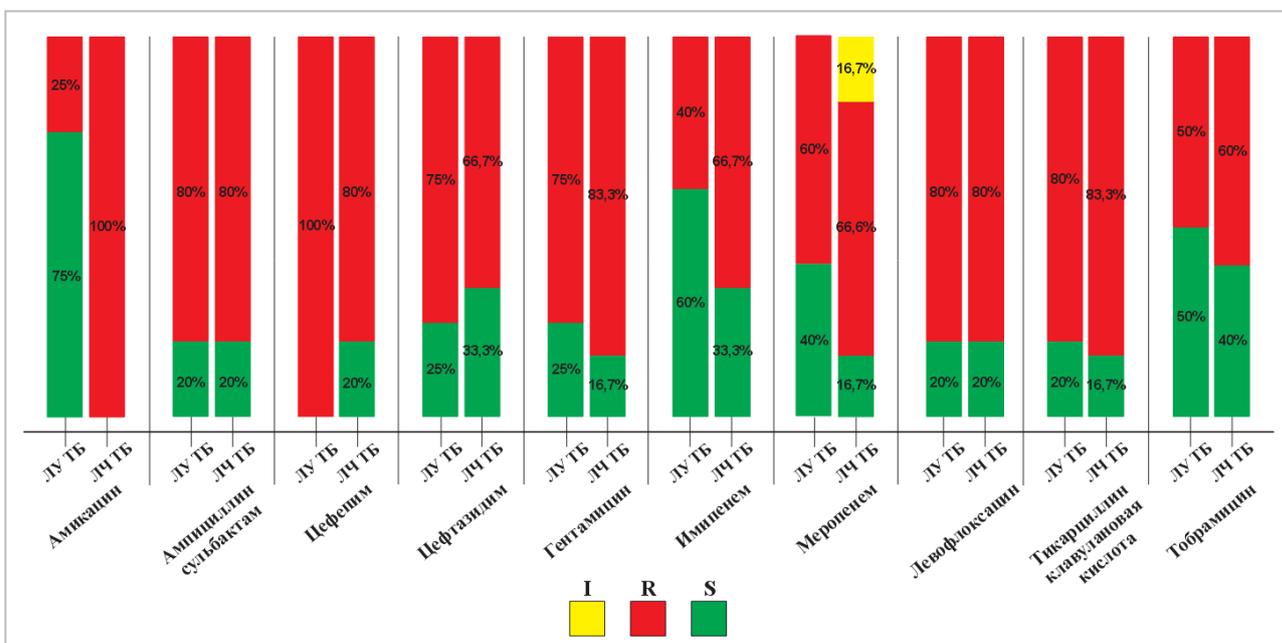


Рисунок 5 – Резистентность *A. baumannii* к антибактериальным препаратам в группах ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ

Анализ антибиотикочувствительности *Pseudomonas aeruginosa* – одного из ключевых нозокомиальных патогенов в стационарах Казахстана – выявил следующие закономерности [170].

Наибольший уровень резистентности отмечен к левофлоксацину: в группе ЛУ-ТБ – 60,0% (95% ДИ 23,07–88,24) против 20,0% (95% ДИ 3,62–62,45) в группе ЛЧ-ТБ. К карбапенемам устойчивость в группе ЛУ-ТБ составила: к имипенему – 33,3% (95% ДИ 9,68–70,0), к меропенему – 33,3% (95% ДИ 9,68–56,35); в группе ЛЧ-ТБ – 12,5% (95% ДИ 2,24–47,09) к меропенему.

Выявлены межгрупповые различия в чувствительности к аминогликозидам: к гентамицину устойчивость в группе ЛУ-ТБ достигла 42,9% (95% ДИ 15,82–74,95), тогда как в группе ЛЧ-ТБ резистентные штаммы не обнаружены. К тобрамицину: 42,9% (95% ДИ 15,82–74,95) в группе ЛУ-ТБ против 18,2% (95% ДИ 5,14–47,70) в группе ЛЧ-ТБ. К амикацину резистентность зафиксирована только в группе ЛЧ-ТБ – 14,3% (95% ДИ 2,57–51,31)

Статистически значимых различий между группами по общему профилю резистентности не установлено ($p > 0,05$). Полные данные представлены на рисунке 6.

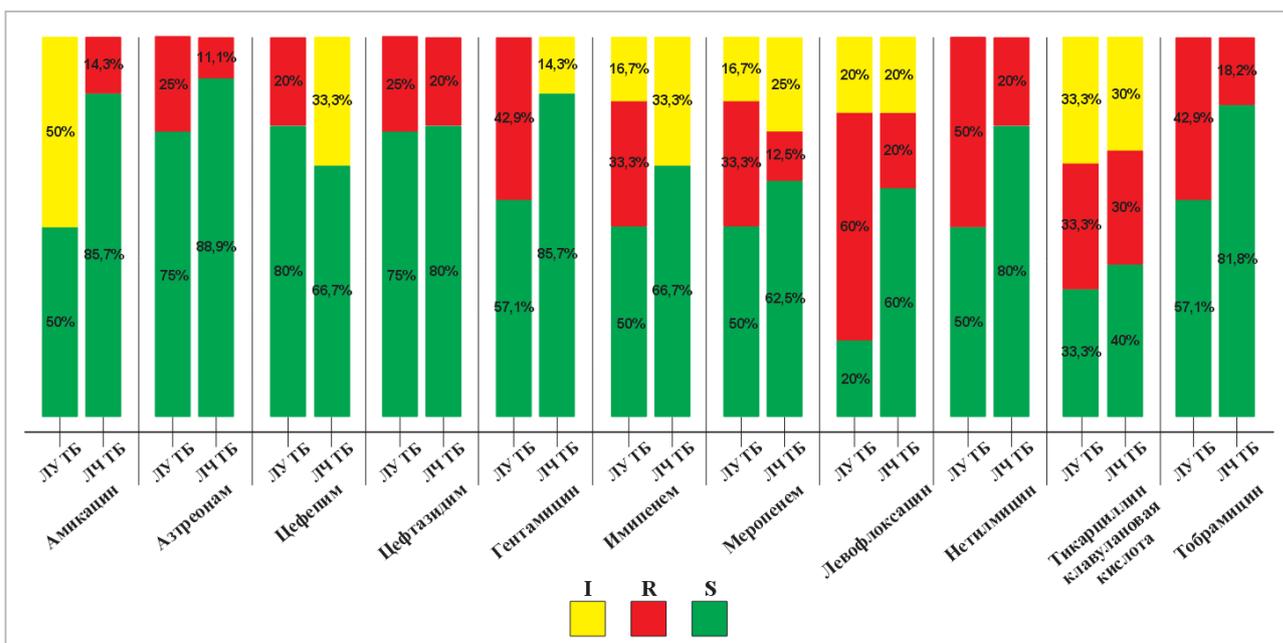


Рисунок 6 – Резистентность *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам в группах ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ

P. aeruginosa демонстрирует разнонаправленные профили резистентности в сравниваемых группах, сохраняя наивысшую чувствительность к амикацину в группе ЛУ-ТБ и к гентамицину в группе ЛЧ-ТБ, что требует дифференцированного подхода к эмпирической терапии.

Структурный анализ сопутствующей микрофлоры у пациентов обеих групп выявил преобладание следующих патогенов: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Streptococcus pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*.

Наибольшую сохранную чувствительность у пациентов с ЛУ-ТБ демонстрировали представители порядка *Enterobacterales* – к карбапенемам и аминогликозидам, неферментирующие бактерии – к карбапенемам и аминогликозидам.

При этом в исследуемых группах зафиксирована высокая частота антибиотикорезистентности возбудителей вторичной микрофлоры к антимикробным препаратам группы пенициллины (превышающая 50%), что свидетельствует об ограниченной клинической эффективности препаратов. Полученные данные подчеркивают необходимость учета региональных профилей резистентности при выборе эмпирической терапии вторичных инфекций у пациентов с туберкулезом.

Результаты исследования демонстрируют статистически значимое снижение *in vitro* чувствительности сопутствующей микрофлоры *Klebsiella pneumoniae* к левофлоксацину у пациентов с ЛУ-ТБ по сравнению с группой ЛЧ-ТБ ($p < 0,05$). Уровень резистентности к данному антибиотику в группе ЛУ-ТБ достиг 40%, что представляет особую клиническую значимость, учитывая

рекомендации по применению левофлоксацина в схемах терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза.

Следовательно, рассмотренные выше данные подчеркивают значимость проблемы антибиотикорезистентности у пациентов с туберкулезом, особенно при развитии вторичной инфекции. Ниже представлено наблюдение пациента с туберкулезом, сопутствующей вторичной инфекцией, где наглядно проявляются проблемы, связанные с множественной лекарственной устойчивостью возбудителей.

Клинический пример 1

История болезни № 241

Больной П. 42 г. житель города Караганды, Октябрьского района. Поступил 18.06.2019 г, диагноз при поступлении: Инфильтративный туберкулез легких в фазе распада обсеменения. МБТ (+). 1 ВГДУ 4 категория. ТБ МЛУ. Тип: «Новый случай»

Жалобы при поступлении на редкий кашель с мокротой слизисто-гнойного характера, одышку при умеренной физической нагрузке., повышение температуры тела до 39,2 о С, снижение массы тела на 15 кг. в течении трех недель.

Анамнез заболевания туберкулезом легких ранее не болел, туберкулезный контакт отрицает. Флюорографию проходит нерегулярно, предыдущая от 30.05.2019г. БОТИ, от 12.06.2019г. пневмония. Считает себя больным с июня 2019 года, когда впервые появились вышеуказанные жалобы. К врачу не обращался. Учитывая нарастание одышки вызывал скорую помощь, доставлен в приемный покой ГБ№1 г. Караганды, по показаниям в госпитализации было отказано. 17.06.2019г. обратился в диспансерное отделение № 2. Дообследован. Анализ мокроты на МБТ от 17.06.2019г. № 1725: 1+. Выставлен предварительный диагноз: Инфильтративный левого легкого в фазе распада и обсеменения. МБТ (+) 1 А ГДУ. 1 категория. Тип: «Новый случай». 17.06.2019г. направлен на стационарное лечение в Темиртаусское подразделение ОЦФ. 21.06.2019г. получен результат анализа мокроты методом Хайн-тест № 5886 от 20.06.2019г.: устойчивость к изониазиду, рифампицину. Учитывая наличие устойчивости к препаратам первого ряда рекомендовано дальнейшее лечение в условиях КГП «ОПТД» УЗ КО г. Караганда. По показаниям госпитализируется в 5 легочно-терапевтическое отделение

Анамнез жизни БОМЖ. Вирусные гепатиты, венерические заболевания, ВИЧ-инфекцию отрицает. Оперативные вмешательства: со слов больного 5 лет назад удаляли опухоль шеи, аппендэктомия в детстве. Гемотрансфузии отрицает. Сопутствующие заболевания: отрицает. Перенесенные заболевания: перенес правосторонний плеврит около 5 лет назад.

Социальный статус: БОМЖ. не работает

Семейный анамнез: проживает у разных знакомых, в том числе холодных, сырых помещениях, определенного местонахождения не имеет. Вредные привычки: курит по половине пачки сигарет в день на протяжении 15 лет,

индекс курения 7,5. Злоупотребляет алкоголем. Употребление ПАВ отрицает. Судимость: нет Аллергологический анамнез не отягощен.

Объективные данные общее состояние средней степени тяжести за счет симптомов интоксикации, дыхательной недостаточности. Нормостенического телосложения. Пониженного питания. Рост 171 см., вес 47 кг. Температура тела 37,2 оС. Пациент в сознании адекватен, в себе, пространстве, времени, месте ориентируется правильно. Речь внятная. Память сохранена. Парезов параличей нет. Зрачковые реакции OD=OS. Менингеальные симптомы отрицательные. Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, тургор кожи сохранен. Костно-суставная система без видимых деформаций. Дыхание через нос, свободное. Грудная клетка обычной формы, обе половины равномерно участвуют в акте дыхания. В легких жесткое дыхание, слева в верхних отделах выслушиваются крепитирующие хрипы. Частота дыхательных движений 24 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 88 в мин. Артериальное давление 90 и 60 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание в норме. Стул в норме.

ОАК СОЭ - 64 мм/ч; палочкоядерные нейтрофилы в крови - 5 %; токсогенная зернистость - 0 %; анизоцитоз - 1 в п/зр; цветовой показатель - 0,83; моноциты - 4 %; эозинофилы - 4 %; лимфоциты - 13 %; нейтрофилов в - 74 %; тромбоциты - 665 /л; эритроциты - 2,97 /л; лейкоциты - 14,5 /л; гемоглобин - 78 г/л;

Б/х крови: общий белок - 66 г/л; АЛт - 7 МЕ/л; прямой билирубин - 2,39 мкмоль/л; общий билирубин - 11,96 мкмоль/л; АСаТ - 15 МЕ/л; ЛДГ (анализатор) - 0 ЕД/л; глюкоза - 5,3 ммоль/л; мочевины - 2,8 ммоль/л; креатинин - 70 мкмоль/л; Тимолова проба - 0,7 Ед;

ОАМ относительная плотность - 1013; эпителий плоский - 1 в п/зр; эритроциты измененные (ОАМ) - 3 в п/зр; лейкоциты в моче - 1 в п/зр; белок в моче - 0,025 г/л; количество мочи - 100 мл; запах мочи - без запаха; прозрачность мочи - прозрачная; цвет мочи - светло-желтый;

Анализ мокроты на вторичную флору: выделен чувствительный штамм *Klebsiella pneumoniae* (ESBL не выявлен).

Мокрота на МТ КУБ - Положительный 1+;

Хайн тест № 5886 Н-уст R-уст

БАКТЕК: № 5725 устойчивость Изониазид, Рифапицин, Этамбутол, Пиразинамид, Этионамид, Капреомицин. Чувствителен Амикацин, Левофлоксацин, Моксифлоксацин.

Спирография Заключение: Нарушение вентиляции легких по рестриктивному типу 2 (второй) степени.

На обз. Ргр. ОГК По всем легочным полям определяются негетерогенные инфильтративные затемнения, без четких контуров, средней интенсивности, связанное с корнем и с участками просветления, больше слева и очагами засева преимущественно в нижней доле справа. На этом фоне легочный рисунок

усилен, деформирован. Корни фиброзно-изменены, мало структурны, расширены из-за инфильтрации. Синусы свободны. Сердце и аорта б/о. Заключение: Инфильтративный туберкулез легких, в фазе распада и обсеменения.

Больному было назначено лечение в режиме 4-й категории, стандартная схема, интенсивная фаза: Капреомицин 1,0 в/м Левофлоксацин 1,0 Циклосерин 0,75 Пиразинамид 1000, этамбутол 1200, макпас 8000.

Получал симптоматическое лечение: цефалоспорины III поколения, противоанемические препараты (Ферровит® Таблетки (320мг, Орально) (1 р/д. 2 д.), дезинтоксикационную терапию (Глюкоза Раствор 5 %(400мл, Внутривенно) + Аскорбиновая кислота (витамин С) Раствор 5 %(6мл, Внутривенно), муколитики, витамины группы В.

Больной закончил полный курс противотуберкулезными препаратами (интенсивную и поддерживающую фазы). На фоне проведенного лечения клинические симптомы купировались. Общее состояние больного улучшилось. Общеклинические анализы нормализовались. Рентген картина с положительной динамикой в виде рассасывания инфильтрации. Наступила конверсия мазка. Мокрота на МТ КУБ - Отрицательный. Выписан с исходом вылечен.

У пациента диагностировано сочетание инфильтративного туберкулёза лёгких в фазе распада и обсеменения с вторичной бактериальной инфекцией, вызванной *Klebsiella pneumoniae*. Благодаря ранней диагностике и правильно подобранному лечению удалось достичь положительной динамики. Случай подчёркивает важность микробиологического контроля и комплексного подхода к лечению таких пациентов.

3.3 Оценка возможностей субтипирования *Klebsiella pneumoniae* методом MALDI-TOF масс-спектрометрии на материале штаммов, выделенных от госпитализированных пациентов с туберкулезом легких

Все 47 изолятов, включенных в исследование, были достоверно идентифицированы как *Klebsiella pneumoniae* с помощью масс-спектрометрии MALDI-TOF MS. Идентификация считалась надежной, так как значения score, полученные при анализе в программном обеспечении Biotyper, превышали 2.0, что соответствует категории «высоко вероятное определение вида».

Для последующего субтипирования для каждого штамма на основе масс-спектров бактериальных клеток был создан репрезентативный суммарный спектр, содержащий в среднем 50 пиков. В анализ включены все пики в диапазоне масс 2000–20000 m/z.

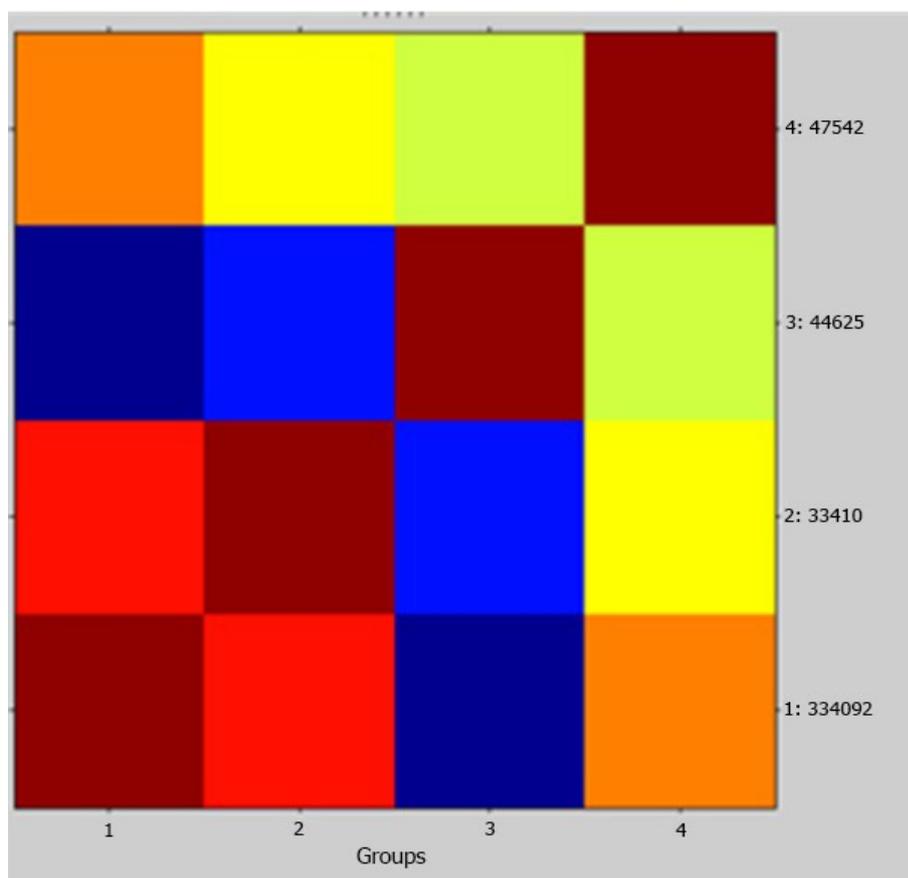


Рисунок 7 – Сравнительный анализ масс-спектров *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у пациентов, находившихся ранее в учреждениях пенитенциарной системы (интенсивность красного цвета отражает степень сходства пиковых профилей образцов, чем интенсивней красный цвет – тем выше вероятность совпадения пиков образцов)

Кластерный анализ масс-спектров бактерий, сгруппированных по заданным категориям, позволяет выявить четкие кластеры.

В первом кластере (рисунок 7) были сравнены четыре изолята, полученные от пациентов, отбывавших наказание в местах лишения свободы. Два изолята характеризовались совпадением пиков и были выделены в один и тот же год. Эти пациенты имели идентичный профиль чувствительности к антибиотикам широкого спектра действия, диагноз «фиброзно-кавернозный туберкулез легких», выделяли множественно лекарственно-устойчивые штаммы микобактерий туберкулеза и получали лишь симптоматическое лечение.

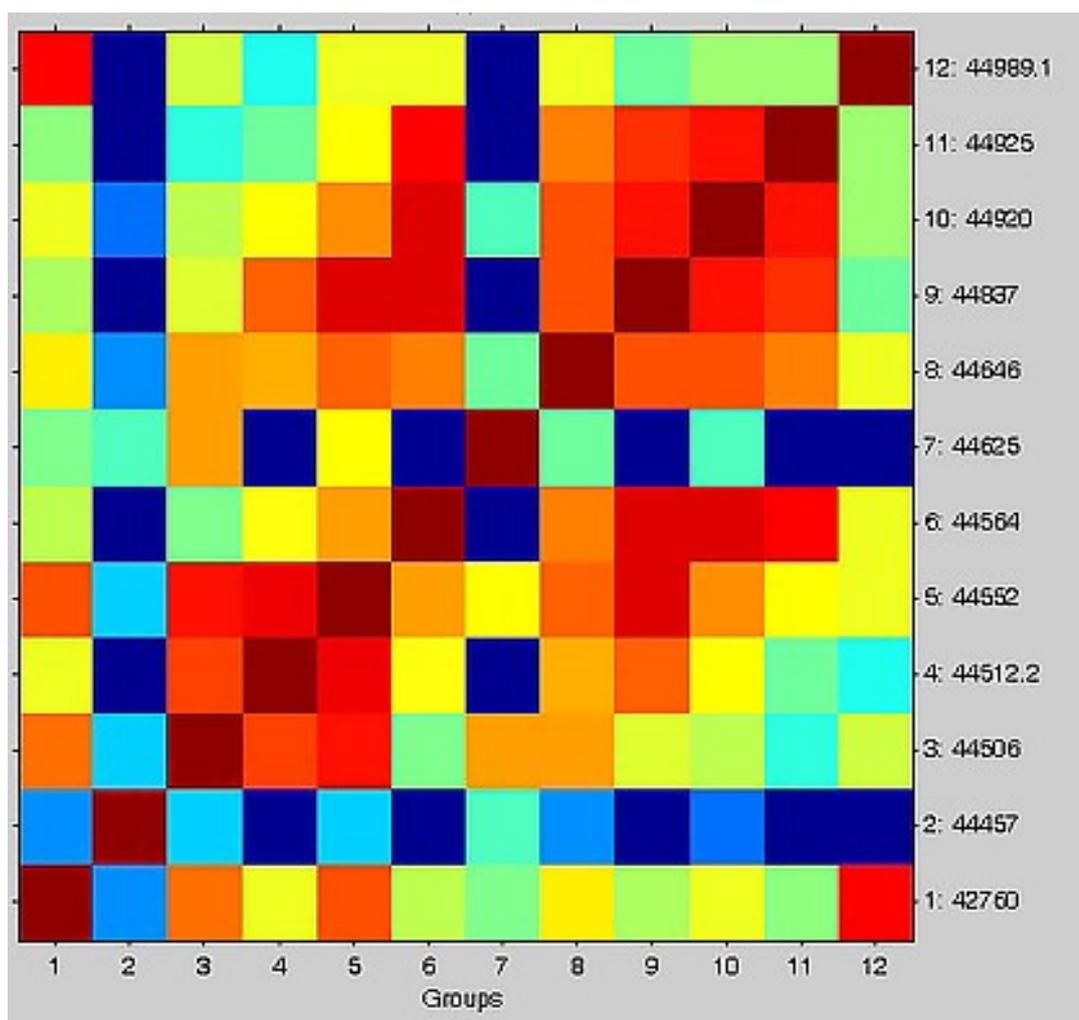


Рисунок 8 – Сравнительный анализ масс-спектров *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в 2018 году (интенсивность красного цвета отражает степень сходства пиковых профилей образцов, чем интенсивней красный цвет – тем выше вероятность совпадения пиков образцов)

Второй кластер объединил изоляты, полученные от пациентов в 2018 году (рисунок 8). Филогенетический анализ показал родство между изолятами 2 и 4, которые были выделены от пациентов с впервые выявленной туберкулезом легких (без выделения *Mycobacterium tuberculosis*) в легочно-хирургическом отделении. Этот факт может указывать на внутрибольничную вспышку в данном отделении. Также филогенетически родственными оказались три изолята от пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких. Все штаммы *Mycobacterium tuberculosis* у этих пациентов характеризовались чувствительностью к противотуберкулезным препаратам. Что касается выделенных штаммов *K. pneumoniae*, то в отношении них протестированные антимикробные препараты показали высокую антибактериальную активность.

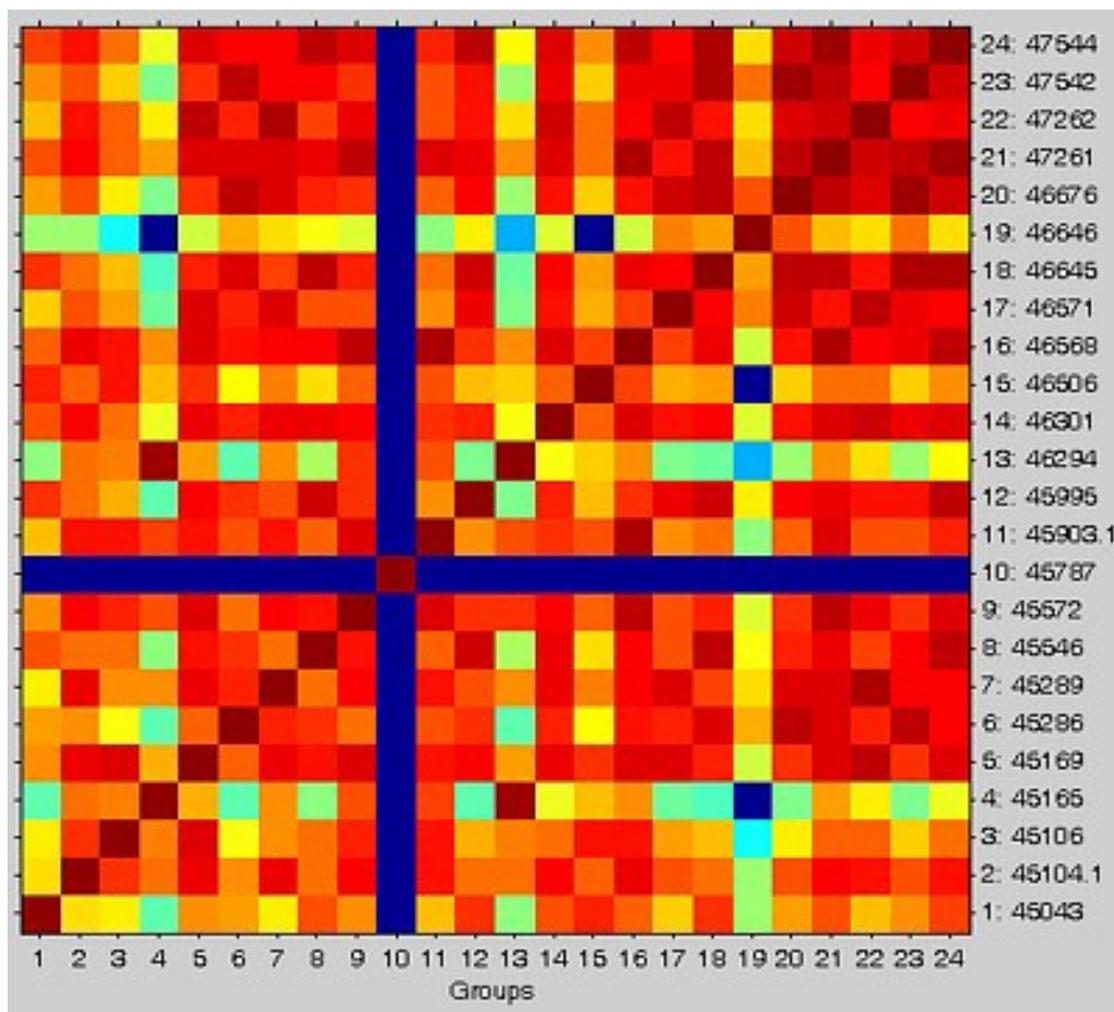


Рисунок 9 – Сравнительный анализ масс-спектров *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в 2019 году (интенсивность красного цвета отражает степень сходства пиковых профилей образцов, чем интенсивней красный цвет – тем выше вероятность совпадения пиков образцов)

Анализ тепловой карты (корреляционной матрицы) за 2019 год (рисунок 9) выявил общую неоднородность данных, что затруднило формирование однозначных выводов. Тем не менее, сходство масс-спектров было обнаружено в нескольких группах: среди семи и пяти изолятов от впервые выявленных пациентов, а также среди трех изолятов от пациентов с сохраненной чувствительностью к противотуберкулезным препаратам, но без бактериовыделения. Для данного кластера характерна однородная картина чувствительности к антимикобактериальным препаратам. В частности, была выделена группа изолятов с идентичным профилем чувствительности, объединяющая как штаммы с бактериовыделением, так и впервые выявленные. Однако, несмотря на эти локальные сходства, общая картина за 2019 год оставалась разнородной.

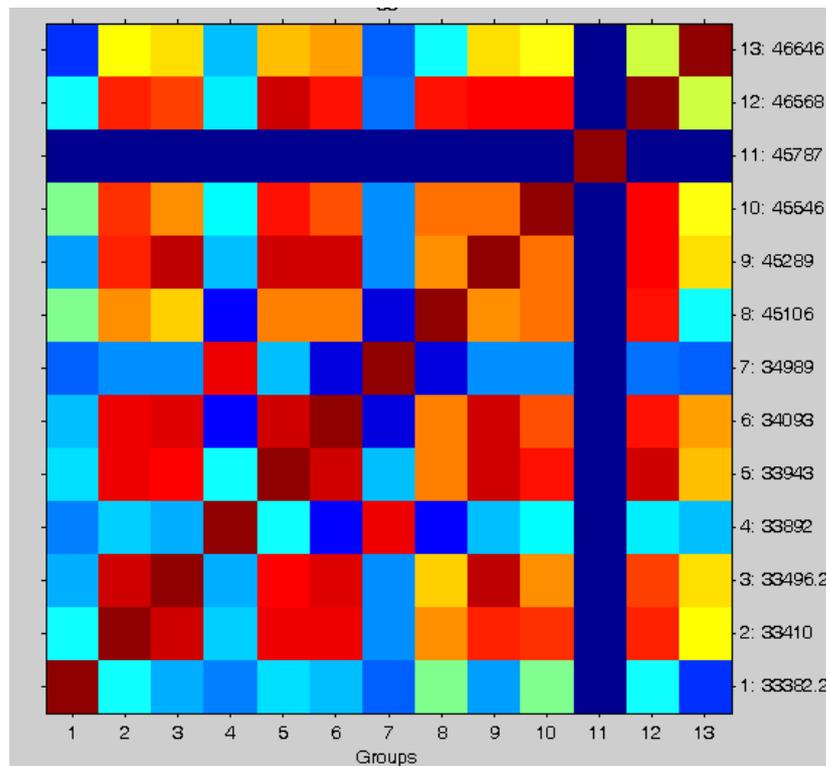


Рисунок 10 – Сравнительный анализ масс-спектров *Klebsiella pneumoniae*, полученных от пациентов БК+, Караганда (интенсивность красного цвета отражает степень сходства пиковых профилей образцов, чем интенсивней красный цвет – тем выше вероятность совпадения пиков образцов)

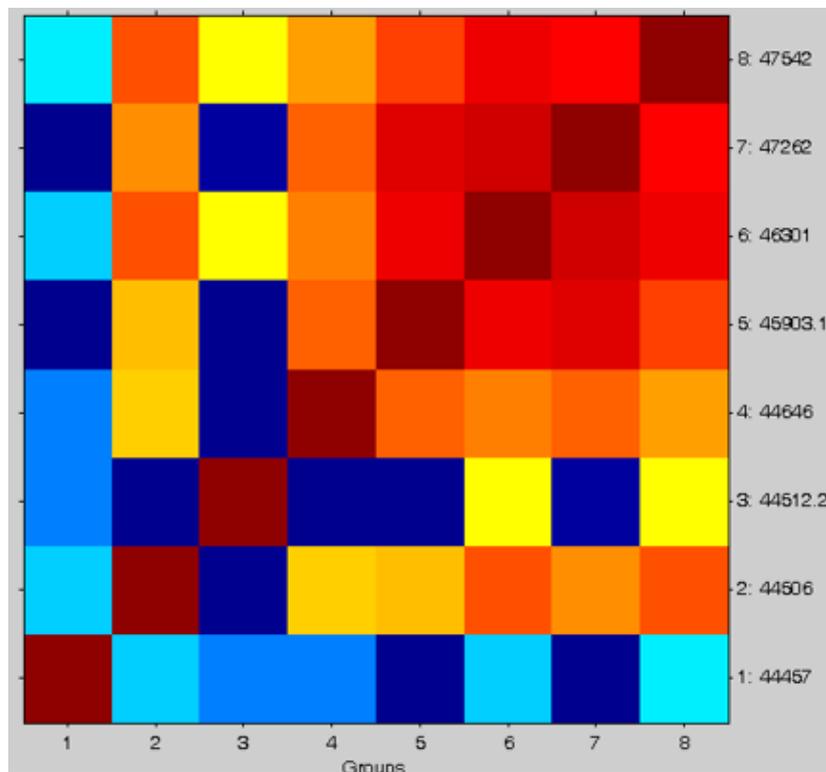


Рисунок 11 – Сравнительный анализ масс-спектров *Klebsiella pneumoniae*, полученных от пациентов БК+, Темиртау (интенсивность красного цвета отражает степень сходства пиковых профилей образцов, чем интенсивней красный цвет – тем выше вероятность совпадения пиков образцов)

Анализ изолятов *K. pneumoniae*, выделенных у пациентов с легочным туберкулезом и бактериовыделением из стационара г. Караганда, выявил у данных штаммов сходный профиль чувствительности к антибактериальным препаратам. При этом у указанных пациентов были идентифицированы как чувствительные к антибиотикам широкого спектра действия штаммы *K. pneumoniae*, так и множественно-лекарственно устойчивые штаммы *Mycobacterium tuberculosis* (рисунок 10).

Изоляты, сгруппировавшиеся в кластер пациентов с бактериовыделением (стационар г. Темиртау, 2019 год), демонстрировали сходные масс-спектры. Данная группа была представлена пациентами с впервые выявленным туберкулезом, у которых сохранялась чувствительность как к антибиотикам широкого спектра действия, так и к противотуберкулезным препаратам (рисунок 11).

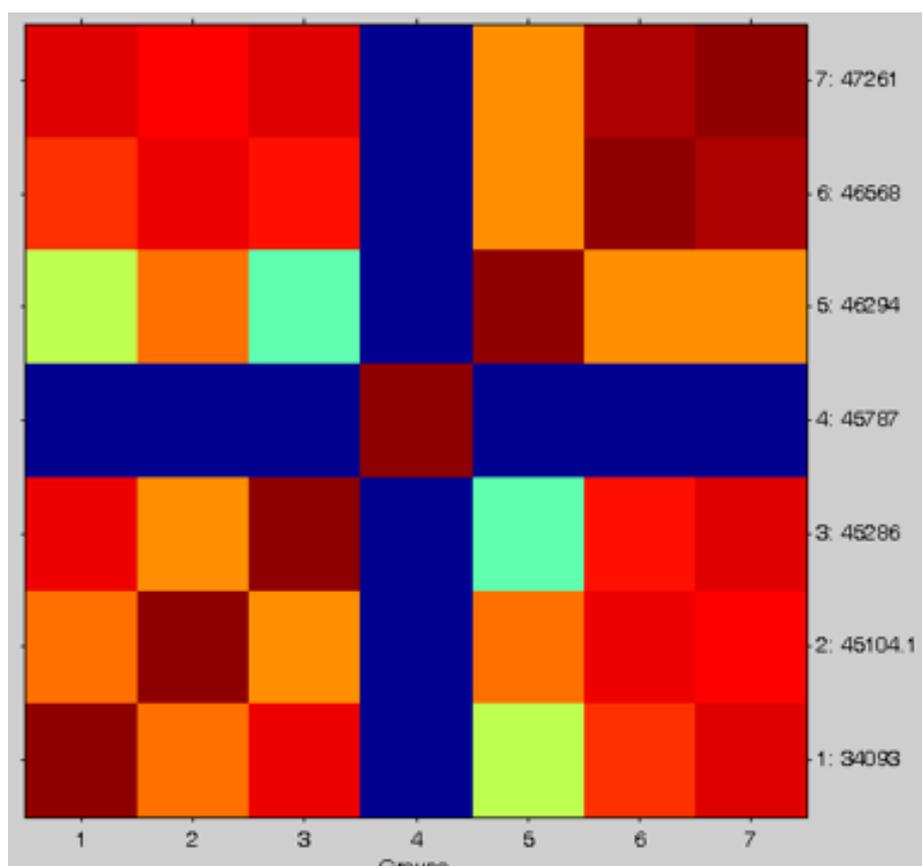


Рисунок 12 – Сравнительный анализ масс-спектров *Klebsiella pneumoniae*, устойчивых к цефепиму (интенсивность красного цвета отражает степень сходства пиковых профилей)

образцов, чем интенсивней красный цвет – тем выше вероятность совпадения пиков образцов)

При анализе чувствительности к антимикробным препаратам изолятов *K. pneumoniae* была выявлена корреляция между кластерами и профилями устойчивости. Было установлено, что штаммы, устойчивые к цефепиму (цефалоспорины IV поколения), происходили от впервые выявленных пациентов. Других статистически значимых связей обнаружено не было (рисунок 12).

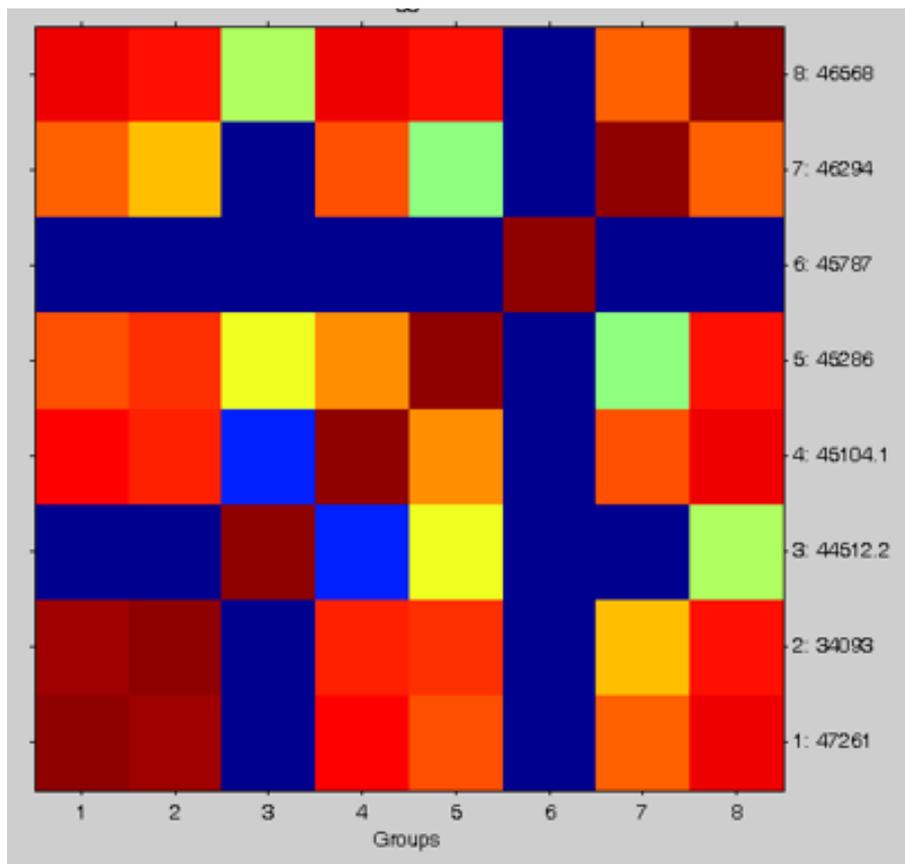


Рисунок 13 – Сравнительный анализ масс-спектров *Klebsiella pneumoniae*, устойчивых к ципрофлоксацину (интенсивность красного цвета отражает степень сходства пиковых профилей образцов, чем интенсивней красный цвет – тем выше вероятность совпадения пиков образцов)

Два изолята *K. pneumoniae*, устойчивые к ципрофлоксацину (рисунок 13), были выделены от пациентов с впервые выявленным туберкулезом. Эти же штаммы проявляли устойчивость и к антимикробным препаратам других групп.

В результате проведенного исследования были идентифицированы и описаны кластеры изолятов *K. pneumoniae*. Нам удалось продемонстрировать филогенетическое родство штаммов, выделенных от лиц, отбывавших наказание в местах лишения свободы, а также кластеры, ассоциированные с определенными временными промежутками (2018 и 2019 гг.) и

специфическими фенотипами антибиотикорезистентности. Статистически значимых корреляций с другими исследуемыми антимикробными препаратами выявлено не было.

В целом, полученные данные не позволили составить полную картину эпидемиологии *K. pneumoniae* в регионе. Ограничивающими факторами, вероятно, стали относительно небольшой размер выборки и недостаточная полнота анамнестических данных. Можно предположить, что увеличение объема выборки и сбор более детальной клинико-эпидемиологической информации (географические, клинические признаки) позволили бы провести более точное субвидовое типирование и выявить дополнительные кластеры, связанные с конкретными фенотипами.

Таким образом, в рамках нашего исследования метод MALDI-TOF MS показал ограниченные возможности для углубленного изучения эпидемиологии *K. pneumoniae*. Полученные результаты согласуются с литературными данными, согласно которым MALDI-TOF MS более эффективен в выявлении фенотипических различий между изолятами одного вида, чем тонких внутренних генетических вариаций, лежащих в основе эпидемиологического родства [171].

Проведенное субвидовое типирование штаммов *K. pneumoniae*, выделенных у пациентов с туберкулезом легких в Центральном Казахстане, на основе MALDI-TOF масс-спектрометрии выявило значительное генетическое разнообразие изолятов. Полученные данные свидетельствуют о поликлональном характере циркулирующих штаммов, что, в свою очередь, может указывать на множественные и независимые источники инфицирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование было направлено на изучение этиологической структуры и профилей антимикробной чувствительности возбудителей вторичных инфекций у госпитализированных пациентов с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза. Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Охарактеризовать особенности клинических форм туберкулеза и эффективность лечения у госпитализированных пациентов с лекарственно устойчивой формой туберкулеза с сочетанной вторичной инфекцией
2. Определить этиологическую структуру и определить чувствительность к антимикробным препаратам возбудителей вторичных инфекций у данной категории пациентов.
3. Оценить возможности метода MALDI-TOF MS для субтипирования штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с туберкулезом легких в Центральном Казахстане.

Для решения поставленных задач было организовано проспективное когортное исследование. Все пациенты с подтвержденным диагнозом туберкулеза легких были разделены на две группы на основе чувствительности возбудителя: I группа (n=103) - пациенты с лекарственно-устойчивыми формами туберкулеза легких, II группа (n=122) - пациенты с лекарственно-чувствительными формами туберкулеза легких.

Материалом для микробиологического исследования служили микроорганизмы, выделенные из образцов мокроты пациентов. Лабораторная диагностика, включающая исследование на *Mycobacterium tuberculosis* и посев для выявления вторичной микрофлоры, проводилась на базе лаборатории Областного центра фтизиопульмонологии.

В случае получения положительного результата на вторичную микрофлору, чашки с культурами в асептических условиях транспортировались в лабораторию коллективного пользования НАО «КМУ» для проведения дальнейших исследований. В ЛКП выполнялась видовая идентификация микроорганизмов и определение их чувствительности к антибактериальным препаратам в соответствии со стандартизированными методами.

Для решения первой задачи, касающейся анализа клинических форм туберкулеза и эффективности лечения у госпитализированных пациентов с лекарственно-устойчивой формой заболевания и сочетанной вторичной инфекцией, был проведен анализ следующих параметров: тип случая туберкулеза, клиническая форма заболевания, структура сопутствующей патологии, наличие бактериовыделения и исходы лечения.

В результате исследования были выявлены статистически значимые различия в структуре типов случая туберкулеза между группами. В I группе (с лекарственно-устойчивыми формами) достоверно преобладали случаи «Рецидив» – 30,1% (против 16,39% во II группе; $p=0,0168$) и «Лечение после

перерыва» – 12,62% (против 1,64% во II группе; $p=0,001$). Напротив, тип случая «Новый случай», соответствующий первичной лекарственной устойчивости, был значимо более распространен во II группе (76,29%), чем в I группе (44,66%; $p=0,0001$). По остальным типам случаев статистически значимых различий между сравниваемыми группами выявлено не было ($p>0,05$).

Анализ клинических форм туберкулеза показал, что в обеих группах наблюдения доминировал инфильтративный туберкулез, который был диагностирован у 61,48% пациентов в группе с лекарственной устойчивостью (I группа) и у 62,14% — в группе с чувствительными формами (II группа). Вместе с тем, в I группе, где преобладали типы случая «Рецидив» и «Лечение после перерыва», статистически значимо чаще регистрировался фиброзно-кавернозный туберкулез — запущенная форма заболевания, отмеченная у 16,5% пациентов (по сравнению с 4,1% во II группе, $p<0,05$). По остальным клиническим формам достоверных различий между группами выявлено не было ($p>0,05$).

Таким образом, сравнительная характеристика групп продемонстрировала значимое влияние лекарственной устойчивости на структуру клинических проявлений туберкулеза. Это влияние выразилось в достоверно большей распространенности распространенных деструктивных форм заболевания, характеризующихся тяжелым и прогрессирующим течением. Указанные неблагоприятные клинические факторы — а именно, высокая частота рецидивов, прерванных курсов терапии и развитие фиброзно-кавернозного туберкулеза — могли оказывать существенное воздействие на состав и антимикробную чувствительность вторичной неспецифической микрофлоры, а также в конечном итоге на общую эффективность лечения пациентов.

Анализ исходов лечения демонстрирует, что сочетание лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ) и неспецифической инфекции достоверно утяжеляет течение заболевания и негативно влияет на его эффективность. Так, в основной группе доля успешных исходов лечения («вылечен» и «лечение завершено») составила лишь 59,22%, что значимо ниже показателя в контрольной группе (79,51%; $p=0,0012$). Параллельно с этим, частота исхода «Неэффективное лечение» в группе ЛУ-ТБ была почти в четыре раза выше и достигла 28,16% по сравнению с 7,38% в контрольной группе ($p=0,0001$).

Можно заключить, что низкая эффективность терапии у пациентов с ЛУ-ТБ и сочетанной инфекцией была обусловлена комплексом неблагоприятных факторов. К ним относятся высокая доля повторных случаев туберкулеза (типы «Рецидив» и «Лечение после перерыва»), а также преобладание запущенных деструктивных форм заболевания, в частности, фиброзно-кавернозного туберкулеза.

Следующей задачей исследования являлось изучение этиологической структуры и чувствительности к антимикробным препаратам возбудителей вторичных инфекций у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ).

В период с 2018 по 2019 год было собрано 994 биологических образца. Из них 769 образцов (77,4%) были исключены из основного анализа из-за наличия нормальной микрофлоры ротоглотки. Таким образом, для дальнейшего микробиологического исследования было отобрано 225 образцов (22,6%), в которых был выявлен рост клинически значимых условно-патогенных микроорганизмов.

Сравнительный анализ этиологической структуры между группами пациентов с ЛУ-ТБ и лекарственно-чувствительным туберкулезом (ЛЧ-ТБ) не выявил статистически значимых различий. Однако в спектре выделенных микроорганизмов в обеих группах доминировали сходные возбудители. Наибольшую долю составили: *Escherichia coli*: 27,18% в группе ЛУ-ТБ против 27,87% в группе ЛЧ-ТБ, *Klebsiella pneumoniae*: 17,48% в группе ЛУ-ТБ против 23,77% в группе ЛЧ-ТБ; *Staphylococcus aureus*: 13,59% в группе ЛУ-ТБ против 9,84% в группе ЛЧ-ТБ.

В спектре выявленной вторичной микрофлоры у пациентов обеих групп доминировали представители порядка *Enterobacterales* (*E. coli*, *K. pneumoniae*), а также *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. Pneumoniae* и *A. baumannii*.

Важно подчеркнуть, что исследуемый контингент — пациенты, длительное время находящиеся на стационарном лечении, — представляет группу высокого риска в отношении нозокомиальных (внутрибольничных) инфекций. В данной ситуации состав вторичной микрофлоры закономерно отражает микробный профиль, характерный для конкретного лечебного учреждения. Его динамика и особенности часто служат индикатором эффективности действующих в стационаре противоэпидемических мероприятий.

В рамках следующей задачи исследования была проанализирована чувствительность к антимикробным препаратам возбудителей вторичных инфекций у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом (ЛУ-ТБ). Статистический анализ не выявил достоверных различий в профилях антибиотикочувствительности изолятов *Escherichia coli*, выделенных от пациентов с ЛУ-ТБ и лекарственно-чувствительным туберкулезом (ЛЧ-ТБ).

При анализе антимикробной чувствительности *K. pneumoniae* — второго по частоте выявления микроорганизма — были обнаружены статистически значимые различия между группами пациентов с ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ.

Было установлено, что в группе ЛУ-ТБ характерен достоверно более высокий уровень резистентности *K. pneumoniae* к левофлоксацину, который составил 40,0% (95% ДИ: 19,82–64,25) против отсутствия таковой в группе ЛЧ-ТБ ($p < 0,05$). Объяснением этой закономерности может служить включение левофлоксацина в схемы терапии лекарственно-устойчивого туберкулеза, тогда как при лечении чувствительных форм его применение не регламентировано. Селективное давление антибиотика в группе ЛУ-ТБ могло способствовать отбору резистентных штаммов *K. pneumoniae*.

Также выявлено статистически значимое различие в чувствительности к ампициллину/сульбактаму. Противоположная тенденция наблюдалась в группе

ЛЧ-ТБ, где уровень резистентности был значимо выше и достигал 88,9% (95% ДИ: 71,94–96,15) против 50,0% (95% ДИ: 29,03–70,97) в группе ЛУ-ТБ ($p < 0,05$).

В ходе исследования была зафиксирована значительная частота выделения грамположительных микроорганизмов. Хотя *Staphylococcus aureus* не считается типичным этиологическим агентом пневмоний и бронхитов у иммунокомпетентных пациентов, его роль у иммунокомпрометированных лиц, к которым относятся больные туберкулезом, может быть клинически значимой.

Сравнительный анализ чувствительности к антистафилококковым препаратам между группами пациентов с лекарственно-устойчивым (ЛУ-ТБ) и лекарственно-чувствительным туберкулезом (ЛЧ-ТБ) не выявил статистически значимых различий. В обеих группах наблюдался высокий уровень резистентности к макролидам: устойчивость к азитромицину составила 15,4% в группе ЛУ-ТБ и 25% в группе ЛЧ-ТБ. Вероятной причиной такой распространенности резистентности является широкое применение препаратов этого класса в амбулаторной практике, что создает селективное давление. Важно отметить, что у всех исследуемых изолятов *S. aureus* сохранялась чувствительность к ключевым препаратам резерва, таким как линезолид, ванкомицин и рифампицин.

По данным авторов Курдюмова Н.В., Савин И.А., Ершова О.Н., Александрова И.А., Сазыкина С.Ю., Гаджиева О.А. и др. Н (2019 г.) в последние десятилетия *Acinetobacter baumannii* приобрел статус глобально значимого патогена, представляющего серьезную проблему и для системы здравоохранения Республики Казахстан. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), *A. baumannii* включен в список приоритетных патогенов, представляющих наивысшую угрозу из-за распространения антимикробной резистентности, и занимает ведущее место в этиологии нозокомиальных инфекций [168].

Эпидемиологическая значимость *A. baumannii* для стационаров Казахстана была подтверждена в работе Лавриненко А.В. и соавт., где была продемонстрирована клональная структура популяции и распространение карбапенем-резистентных штаммов, обусловленное продукцией карбапенемаз ОХА-23/ОХА-48 [169].

В нашем исследовании доля *A. baumannii* в структуре вторичной микрофлоры составила 4,85% в группе пациентов с ЛУ-ТБ и 4,92% в группе с ЛЧ-ТБ. Учитывая, что данный патоген характеризуется высоким потенциалом к формированию множественной лекарственной устойчивости, его выявление, даже в относительно небольшом проценте случаев, требует повышенного внимания.

В ходе исследования был проведен анализ антимикробной чувствительности штаммов *Acinetobacter baumannii*. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами пациентов с ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ, был выявлен высокий уровень резистентности к большинству протестированных препаратов.

Резистентность к карбапенемам составила 40% в группе ЛУ-ТБ и 66,7% в группе ЛЧ-ТБ как к меропенему, так и к имипенему.

К цефалоспорином III–IV поколения наблюдался крайне высокий уровень устойчивости: к цефтазидиму — 75% (ЛУ-ТБ) и 66,67% (ЛЧ-ТБ), к цефепиму — 100% (ЛУ-ТБ) и 80% (ЛЧ-ТБ).

Резистентность к левофлоксацину была одинаково высокой в обеих группах, достигнув 80%, что свидетельствует о его низкой клинической эффективности в отношении данного возбудителя.

К аминогликозидам устойчивость варьировала: к амикацину — 25% (ЛУ-ТБ) и 100% (ЛЧ-ТБ); к гентамицину — 75% (ЛУ-ТБ) и 83,3% (ЛЧ-ТБ); к тобрамицину — 50% (ЛУ-ТБ) и 60% (ЛЧ-ТБ).

Таким образом, выделенные штаммы *A. baumannii* продемонстрировали характерный для нозокомиальных штаммов профиль множественной лекарственной устойчивости, однако статистически значимое влияние статуса лекарственной чувствительности *M. tuberculosis* на резистентность *A. baumannii* установить не удалось.

Был проведен анализ антибиотикочувствительности *Pseudomonas aeruginosa* — одного из ключевых нозокомиальных патогенов, широко распространенных в стационарах. Хотя статистически значимых различий между группами пациентов с ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ выявлено не было, профили резистентности показали ряд заметных тенденций.

Наибольший уровень резистентности в группе ЛУ-ТБ был отмечен к левофлоксацину (60% против 20% в группе ЛЧ-ТБ). К карбапенемам устойчивость в группе ЛУ-ТБ составила 33,3% (к имипенему и меропенему), тогда как в группе ЛЧ-ТБ — 12,5% к меропенему.

Среди аминогликозидов наблюдалась разнонаправленная динамика: в группе ЛУ-ТБ зафиксирована устойчивость к гентамицину (42,9%) и тобрамицину (42,9%), тогда как в группе ЛЧ-ТБ устойчивости к гентамицину не выявлено, а к тобрамицину она составила 18,2%. При этом все изоляты в группе ЛУ-ТБ сохраняли чувствительность к амикацину, в то время как в группе ЛЧ-ТБ резистентность к нему достигала 14,3%.

Таким образом, несмотря на отсутствие статистической значимости, полученные данные демонстрируют тенденцию к более высокому уровню резистентности у штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от пациентов с ЛУ-ТБ, к большинству протестированных препаратов.

Результаты исследования демонстрируют характерные профили антибиотикочувствительности вторичной микрофлоры. Наибольшую эффективность в отношении представителей порядка *Enterobacteriales* и неферментирующих грамотрицательных бактерий у пациентов с ЛУ-ТБ сохраняли карбапенемы и аминогликозиды. В то же время, во всех исследуемых группах была зарегистрирована высокая частота резистентности (более 50%) к пенициллинам, что существенно ограничивает возможность их клинического применения. Данное обстоятельство необходимо учитывать при выборе эмпирической терапии у пациентов с сочетанной инфекцией.

Особого внимания заслуживает тот факт, что у пациентов с ЛУ-ТБ выявлена статистически значимо сниженная *in vitro* чувствительность неспецифической микрофлоры к левофлоксацину — антибиотику, входящему в рекомендованные схемы лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза. Уровень резистентности *Klebsiella pneumoniae* к левофлоксацину в этой группе достиг 40% ($p < 0,05$). Это наблюдение указывает на потенциальный риск снижения эффективности терапии вследствие селективного давления, оказываемого широким применением данного препарата.

Для решения четвертой задачи, посвященной оценке возможностей субвидового типирования, было отобрано 47 изолятов, идентифицированных как *Klebsiella pneumoniae*. Кластерный анализ масс-спектров, проведенный с учетом их принадлежности к заданным клинико-эпидемиологическим категориям, позволил выявить несколько кластеров, что свидетельствует о наличии филогенетической неоднородности среди исследованных изолятов *K. pneumoniae*.

В результате проведенного исследования методом MALDI-TOF MS были идентифицированы и описаны кластеры изолятов *Klebsiella pneumoniae*. Продемонстрировано филогенетическое родство штаммов, выделенных от лиц, отбывавших наказание в местах лишения свободы, а также выявлены кластеры, ассоциированные с определенными временными промежутками (2018 и 2019 гг.) и специфическими фенотипами антибиотикорезистентности. Статистически значимых корреляций с другими исследуемыми антимикробными препаратами установлено не было.

В целом, полученные данные не позволили реконструировать полную картину эпидемиологии *K. pneumoniae* в регионе. Ограничивающими факторами, вероятно, выступили объем выборки и недостаточная детализация анамнестических данных. Можно предположить, что увеличение числа изолятов и сбор более полной клинико-эпидемиологической информации (о фенотипических, географических и клинических характеристиках) позволили бы выявить дополнительные устойчивые кластеры.

Таким образом, в рамках данного исследования метод MALDI-TOF MS показал ограниченную разрешающую способность для углубленного эпидемиологического анализа. Полученные результаты согласуются с литературными данными, указывающими на то, что метод более эффективен для выявления фенотипических различий между изолятами, чем для детекции тонких генетических вариаций, лежащих в основе эпидемиологического родства.

Проведенное субвидовое типирование штаммов *K. pneumoniae*, выделенных у пациентов с туберкулезом легких в Центральном Казахстане, выявило значительное генетическое разнообразие изолятов. Полученные данные свидетельствуют о поликлональном характере циркулирующих штаммов, что указывает на множественные и, вероятно, преимущественно разные источники инфицирования.

На основании результатов проведенного исследования были сформулированы следующие ключевые выводы и практические рекомендации.

1. Установлено, что сочетание лекарственно-устойчивого туберкулеза (ЛУ-ТБ) с вторичной неспецифической инфекцией достоверно чаще встречается у пациентов с хроническими и прогрессирующими формами, такими как фиброзно-кавернозный туберкулез легких (16,5%, $p < 0,05$), а также у больных с типами туберкулеза «Рецидив» (30,1%, $p = 0,017$) и «Лечение после перерыва» (12,62%, $p < 0,001$). Наличие резистентной вторичной микрофлоры снижает эффективность терапии: доля успешного лечения («вылечен» и «лечение завершено») в группе ЛУ-ТБ составила 58,22% против 79,51% в контрольной группе ($p < 0,05$).

2. В структуре вторичной микрофлоры у больных ЛУ-ТБ преобладали грамотрицательные микроорганизмы, в частности представители порядка *Enterobacterales* (*E. coli* – 27,2%, *Klebsiella spp.* – 24,3%). Доля неферментирующих бактерий составила 12,7% (*A. baumannii* – 4,9%, *P. aeruginosa* – 7,8%). Грамположительные бактерии (*S. Aureus* – 13,6%, *S. Pneumoniae* – 5,8%) встречались реже. Статистически значимых различий в структуре микрофлоры между группами ЛУ-ТБ и ЛЧ-ТБ выявлено не было.

3. Наибольшую активность в отношении грамотрицательных бактерий демонстрировали карбапенемы (чувствительность $> 80\%$ у *Enterobacterales* и $> 50\%$ у неферментирующих бактерий) и аминогликозиды (чувствительность к гентамицину $> 80\%$, к амикацину $> 90\%$). Зарегистрирована высокая частота резистентности к пенициллинам (более 50%), что ограничивает их клиническое применение.

4. Выявлена достоверно сниженная *in vitro* чувствительность вторичной микрофлоры *K. pneumoniae* к левофлоксацину в группе ЛУ-ТБ (уровень резистентности 40%, $p < 0,05$). Данный факт, вероятно, является следствием селективного давления применения этого антибиотика в схемах лечения ЛУ-ТБ.

5. Субвидовое типирование штаммов *K. pneumoniae* выявило их значительное генетическое разнообразие, что свидетельствует о поликлональном характере инфекции и предполагает преимущественно разные источники инфицирования.

Практические рекомендации

- Пациентам с ЛУ-ТБ необходимо проводить микробиологическое исследование для раннего выявления и коррекции вторичной инфекции.
- При назначении эмпирической терапии вторичных инфекций у пациентов с ЛУ-ТБ необходим акцент на препараты, активные в отношении грамотрицательных бактерий, особенно *Enterobacterales* и неферментирующих патогенов.
- Карбапенемы и аминогликозиды (в частности, амикацин) могут рассматриваться как препараты выбора для эмпирической терапии тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательной микрофлорой.

Применение препаратов группы пенициллины не рекомендуется без данных тестирования чувствительности.

- Следует с осторожностью рассматривать левофлоксацин для лечения вторичных инфекций у пациентов с ЛУ-ТБ. Целесообразно проводить тестирование чувствительности перед его назначением.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023 Geneva.
2. World Health Organization. <https://www.who.int/ru/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health>.
3. Национальная программа борьбы с туберкулезом, Казахстан – 2025.
4. Статистический сборник по туберкулезу в РК за 2021-2022 г. - 2023 г.
5. Skak K., Nurtazina Zh.B., Tabriz N.S. Tuberculosis multidrug-resistant. Literature reviews. Nauka i Zdravookhranenie [Science& Healthcare]. – 2016. – 6 - pp. 179-192.
6. Kuliya Skak, Nurlan S. Tabriz, Zhanara B. Nurtazina, Zhumat Mutaikhan Drug-Resistant Tuberculosis and Modern Approaches towards its Diagnosis // International journal of clinical skills. – 2017. Vol. 11., № 3. - P. 73-78.
7. Вишневский Б.И Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза. // Медицинский альянс.-2017.- №1 - С.29-35.
8. Яблонский П.К., Вишневский Б.И., Соловьева Н.С., Маничева О.А., Догондзе М.З., Журавлев В.Ю. Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза при различных локализациях заболевания // Инфекция и иммунитет. - 2016. - №2. - С. 133–140.
9. Sagwa, E.L., Mantel-Teeuwisse, A.K. & Ruswa, N.C. Occurrence and clinical management of moderate-to-severe adverse events during drug-resistant tuberculosis treatment: a retrospective cohort study. // J of Pharm Policy and Pract 7, 14 (2014). <https://doi.org/10.1186/2052-3211-7-14>
10. Zagdyn, Zinaida & Danilova, T. & Kovalev, N. & Kovelonov, A. & Belyakov, N. & Rumman, A. & Rumman, Rawan & Sadeghi, A. & Cox, D. & Pankovich, Jim & Rosenes, R. & Cooper, C. & Wobeser, W. (2017). TB screening in HIV- infected prisoners, released prisoners and homeless persons in a multi-centre cohort study in the North-West Region of Russia. // Journal Infectology. -9. - 76-84. 10.22625/2072-6732-2017-9-1-76-84.
11. Skak K., Nurtazina Zh. B., Tabriz N.S. Characterization and analysis of patients with drug resistant tuberculosis // Materials of the XIV international research and practice conference. Science and Education December 28th – 29th, – 2016. Munich, Germany. – 2016. – P.114-118.
12. Табриз Н.С., Оспанова Б.А., Нуртазина Ж.Б., Скак К. Особенности течения и эффективность лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью // Материалы международной конференции по интегрированному контролю туберкулеза 26-27 сентября 2016г. Алматы, Казахстан.Фтизиопульмонология. – сентябрь 2016. – №2 (28). – С.120-121.
13. Нуртазина Ж.Б., Табриз Н.С. Микрофлора мокроты у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // Научное Образование. – 2020. - №3 (8). – С. 125-128.

14. Гергерт В.Я., Авербах М.М., Эргешов А.Э. Иммунологические аспекты патогенеза туберкулеза. Терапевтический архив. - 2019. - 91 (11): - С. 90-97.
15. Гюсан А.О., Ураскулова Б.Б. Некоторые особенности неспецифических заболеваний верхних дыхательных путей и уха у больных туберкулезом легких // Таврический медико-биологический вестник - 2017. - № 3 (20). - С. 66-70.
16. Гумилевский Б.Ю., Гумилевская О.П., Комарова Е.А. // Лабораторная медицина. – 2023 – Т. 14 - №3-4. – С. 61-67.
17. Спиридонова Л.Г., Тен М.Б., Лабутин И.В., Межебовский В.Р. Проблема лекарственной устойчивости вторичной микрофлоры у больных туберкулезом легких / Оренбургский медицинский вестник - 2019. – Том VII, № 3 (27). - С. 29-34.
18. Николаян Л.Т., Давтян А.Г. Сопутствующая неспецифическая микрофлора у больных туберкулезом при разной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2018 – Т. 96 (7) – С. 8-69.
19. Филинюк О.В., Фелькер И.Г., Янова Г.В., Буйнова Л.Н., Колоколова О.В. Факторы риска неэффективной химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких – 2014 – Т. (1) – С. 20-26.
20. Токтогонова А.А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулез и болезни лёгких – 2017 - Т. 95 - № 10 – С. 63-67.
21. Жангиреев А.А., Дильмагамбетов Д.С., Танжарыкова Г.Н., Алмагамбетова А.С., Байсалбаев Б.С., Еремекбаева К.Ж. Рецидивы туберкулеза легких: причины, факторы риска (обзор литературы) // [НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова»](#) – 2023 - № 3 (65) – С. 107-117.
22. Ваниев Э.В., Васильева И.А., Эргешов А.Э., Багдасарян Т.Р. Трудности ведения больного туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя и сопутствующей патологией // Туберкулез и болезни легких – 2016 – Т. 94 (7) – С. 56-60.
23. Na Young Kim, Chang-Hoon Lee, Kwang Nam Jin, Hyun Woo Lee, Eun Young Heo, Deog Kyeom Kim, Jung-Kyu Lee Clinical Deterioration and Lung Function Change in Patients With Concomitant Asthma and Bronchiectasis // J Allergy Clin Immunol Pract[jour] - 2022 Oct – 10 (10) - 2607-2613.
24. Giller D. B, Giller B. D., Giller G. V., Shcherbakova G. V., Bizhanov A. B., Enilenis I. I., Glotov A. A. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present // Eur J Cardiothorac Surg[jour] - 2018 May – 53 (5) - 967-972.
25. Плотников В. П., Перминова И. В., Черных Е. Е., Лаптев С. П. Случай сочетания рака легкого и фиброзно-кавернозного туберкулеза легких // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 1. – С. 35-40.

26. Спиридонова Л.Г., Тен М.Б., Лабутин И.В., Межебовский В.Р. Выявление неспецифической микрофлоры и ее лекарственной резистентности у больных туберкулезом легких // Эффективная фармакотерапия – 2019 - Т. 15 - №. 7 - С. 8–11.
27. Maitre T, Baulard A, Aubry A, Veziris N. Optimizing the use of current antituberculosis drugs to overcome drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Dis Now*. 2024 Feb;54(1):104807. doi: 10.1016/j.idnow.2023.104807. Epub 2023 Oct 13. PMID: 37839674
28. Lagutkin D, Panova A, Vinokurov A, Gracheva A, Samoiloa A, Vasilyeva I. Genome-Wide Study of Drug Resistant *Mycobacterium tuberculosis* and Its Intra-Host Evolution during Treatment. *Microorganisms*. 2022 Jul 17;10(7):1440. doi: 10.3390/microorganisms10071440. PMID: 35889159; PMCID: PMC9318467
29. Sharma A., Hill A., Kurbatova E., van der Walt M., Kvasnovsky C., Tupasi T., et al. Estimating the future burden of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in India, the Philippines, Russia, and South Africa: a mathematical modelling study // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 17, № 7. – P. 707–715
30. Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 10 марта 2009 года №129 «Об усилении мер по предупреждению формирования резистентных форм туберкулеза».
31. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization. - 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. - 140 p.
32. Powers M, Sanchez TR, Welty TK, Cole SA, Oelsner EC, Yeh F, et al. Lung function and respiratory symptoms after tuberculosis in an American Indian Population. The strong heart study. *Ann Am Thorac Soc*. 2020; 17: 38–48
33. Psychiatric issues in. the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15182146/>. Accessed 7 Jun 2023.
34. Wang Y, McNeil EB, Huang Z, Chen L, Lu X, Wang C, et al. Household financial burden among multidrug-resistant tuberculosis patients in Guizhou province, China: a cross-sectional study. *Med (Baltim)*. 2020; 99: e 21023.
35. Dheda K, Mirzayev F, Cirillo DM, Udawadia Z, Dooley KE, Chang KC, Omar SV, Reuter A, Perumal T, Horsburgh CR Jr, Murray M, Lange C. Multidrug-resistant tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2024 Mar 24;10(1):22. doi: 10.1038/s41572-024-00504-2. PMID: 38523140.
36. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. – 232p. ISBN 978-92-4-001313-1.
37. Dean AS, Zignol M, Cabibbe AM, Falzon D, Glaziou P, Cirillo DM, et al. (2020) Prevalence and genetic profiles of isoniazid resistance in tuberculosis patients: A multicountry analysis of cross-sectional data. *PLoS Med* 17(1): e1003008. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003008>

38. Павлова М.В. и др. /Нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания препаратами нового поколения // Медицинский альянс. - 2018. -№ 2. - С.23-28
39. Ершова Е.С. и др. / Нежелательные явления при лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. // Медицинский альянс. - 2020. - Т. 8. № 4. - С. 16-24.
40. Иванова Д.А. [и др.] / Факторы риска нежелательных реакций при реализации режимов этиотропного лечения туберкулеза с включением новых препаратов // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2021. - № 1. - С. 65-66.
41. Будрицкий, А.М. Особенности структуры и динамика лекарственной устойчивости у пациентов с туберкулезом органов дыхания / А.М. Будрицкий, В.А. Серегина, Н.С. Правада // паразитология. - 2021. - №1. - С.17-28.
42. Гомбогарам, Ц. Глобальная ситуация по туберкулезу в мире и стратегия ВОЗ по борьбе с туберкулезом Предупреждение распространения туберкулезной инфекции в циркумполярных регионах России / Ц. Гомбогарам //Актуальные проблемы сочетанных инфекций (ВИЧ/ТБ/гепатиты). – 2018. – С. 98-99.
43. Оценка результативности применения в Российской Федерации эмпирического режима лечения больных туберкулезом с предполагаемой множественной лекарственной устойчивостью / С.А. Стерликов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - №11. -С.28-33.
44. The Epidemiology of first and second-line drug-resistance Mycobacterium tuberculosis complex common species: Evidence from selected TB treatment initiating centers in Ethiopia /DagneB [et al]//PLoS ONE. - 2021.- Vol. 16(1): e0245687.
45. Мальцева Н.В. [и др.] Полиморфизм гена NAT2 и развитие туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью у пациентов с ВИЧ-инфекцией /// Туберкулез и болезни легких. - 2021 -Т.99, - №10 - С.52- 59.
46. Antituberculosis Drug Resistance in Pulmonary Isolates of Mycobacterium tuberculosis, Cuba 2012–2014 / L. Dihadenys [et al]// International Journal of Cuban Health & Medicine- 2017. - Vol.19, №1. – P.10-15.
47. Oliveira, O. Evaluation of drug-resistant tuberculosis treatment outcome in Portugal, 2000–2016 / O Oliveira, R Gaio, M. Correia-Neves // PLoS ONE - 2021- Vol 16, №4.- e0250028.
48. Cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis in treatment initiative centers and treatment follow-up centers in Ethiopia / S. Alemayehu [et al] // Plos one. – 2020. – Т. 15. – №. 7. – e0235820
49. Frequent acquisition of bedaquiline resistance by epidemic extensively drugresistant Mycobacterium tuberculosis strains in Russia during long-term treatment / I. Mokrousov [et al] // Clin Microbiol Infect. – 2021 – Vol.27(3). – P.478-480.
50. Колпакова Т. А., Татаринова А. А., Мальцев А. В. и др. Медико-социальные характеристики и приверженность к лечению больных

туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью в условиях стационара // Медицина и образование в Сибири. - 2015. - № 3.

51. Icksan AG, Napitupulu MRS, Nawas MA, Nurwidya F. Chest X-Ray Findings Comparison between Multi-drug-resistant Tuberculosis and Drug-sensitive Tuberculosis // *J Nat Sci Biol Med* - 2018 Jan-Jun – 9 (1) - 42-46.

52. Lange C, Chesov D, Heyckendorf J, Leung CC, Udwardia Z, Dheda K. Drug-resistant tuberculosis: An update on disease burden, diagnosis and treatment. // *Respirology* - 2018 Jul – 23 (7) - 656-673.

53. Qiu B, Wu Z, Tao B, Li Z, Song H, Tian D, Wu J, Zhan M, Wang J. Risk factors for types of recurrent tuberculosis (reactivation versus reinfection): A global systematic review and meta-analysis // *Int J Infect Dis.* - 2022 Mar – 116 - 14-20.

54. Стерликов С.А., Васильева И.А., Михайлова Ю.В., Кудрина В.Г., Тестов В.В. Новое определение и эпидемиология туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза в 2020 году. // *Туберкулез и болезни легких* – 2023 – 101 (2) - 14-19.

55. Шурыгин А.А., Макарова Е.А., Матасова Е.В. Клиническая и экономическая эффективность лечения больных туберкулезом в условиях дневного стационара // *Пермский медицинский журнал.* - 2018. - Т. 35. - №2. - С. 48-52.

56. Zhang Z, Lu J, Liu M, Wang Y, Qu G, Li H, Wang J, Pang Y, Liu C, Zhao Y. Genotyping and molecular characteristics of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from China // *J Infect.* - 2015 Apr – 70 (4) - 335-45.

57. Takwoingi Y, Whitworth H, Rees-Roberts M, Badhan A, Partlett C, Green N, Boakye A, Lambie H, Marongiu L, Jit M, White P, Deeks JJ, Kon OM, Lalvani A. Interferon gamma release assays for Diagnostic Evaluation of Active tuberculosis (IDEA): test accuracy study and economic evaluation // *Health Technol Assess.* 2019 May – 23 (23) - 1-152.

58. Zhang Y, Yew WW. Mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: update 2015 - *Int J Tuberc Lung Dis* - 2015 Nov – 19 (11) – 1276.

59. Sotgiu G, Sulis G, Matteelli A. Tuberculosis-a World Health Organization Perspective. *Microbiol Spectr.* - 2017 Jan;5(1).

60. Тихонов А.М., Буракова М. В., Ваниев Э. В., Романов В.В, Васильева И. А. Эффективность химиотерапии с применением бедаквилина у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя // *Туберкулез и болезни лёгких* – 2018 – Т. 96 - № 2 – С. 22-26.

61. Liebenberg D, Gordhan BG, Kana BD. Drug resistant tuberculosis: Implications for transmission, diagnosis, and disease management. *Front Cell Infect Microbiol.* - 2022 Sep 23 – 12 - 943545. doi: 10.3389/fcimb.2022.943545. PMID: 36211964; PMCID: PMC9538507.

62. Ishikawa S, Igari H, Yamagishi K, Takayanagi S, Yamagishi F. Микроорганизмы, выделенные при поступлении, и результаты лечения при туберкулезе легких с положительным результатом мазка мокроты. *J Infect Chemother.* – 2019 - 25(1) - 45–49. doi: 10.1016/j.jiac.2018.10.005 [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

63. Браженко Н.А., Браженко О.Н., Катичева А.В. Влияние хронической обструктивной болезни легких на качество жизни больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - Т. 96. - № 7. - С. 66–67.

64. Ибрагимова М.Р., Багишева Н.В., Ибрагимова А.Р. Сердечно-легочная коморбидность, влияние сердечно-сосудистых заболеваний на течение хронической обструктивной болезни легких и впервые выявленный туберкулез // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). - 2017. - Т. 32. - № 1. - С. 70–73.

65. Чучалин, А. Г. Пульмонология / под ред. Чучалина А. Г. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, - 2020. - 768 с.

66. Руденко С.А., Мордык А.В., Багишева Н.В., Емельянова Ю.А. Сравнительные аспекты бактериологической диагностики, течения и результатов лечения впервые выявленного туберкулеза, изолированного и при его сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Человек и здоровье. - 2017. - № 3. - С. 49–54.

67. Ивушкина Л.В., Миронов А.Ю. Микробиологический мониторинг *Klebsiella pneumoniae* и механизмы их резистентности к антимикробным препаратам у больных туберкулезом г. Москвы. Клиническая лабораторная диагностика. – 2024 - 69(4) - 131-141.

68. Багишева Н.В., Мордык А.В., Моисеева М.В., [и др.] Отдельные аспекты лечения пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании и хронической обструктивной болезнью легких: в фокусе ингаляционные глюкокортикостероиды // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — С.7—14.

69. Чучалин А.Г. Респираторная медицина: в 2 т.: Руководство / А.Г. Чучалин [и др.]. - М., 2017. - т. 1. - 640 с.

70. Кошечкин В.А. Фтизиатрия: учебник: для студентов высших учебных заведений, обучающихся по специальностям "Лечебное дело", "Медико-профилактическое дело" по направлению подготовки "Фтизиатрия" / - М.: ГЭОТАР - Медиа. - 2016- 302 с.

71. Рачина С.А., Иванчик Н.В., Козлов Р.С. Особенности микробиологической диагностики при внебольничной пневмонии у взрослых // Практическая пульмонология. - 2016. - № 4. - С. 40–46.

72. Лушникова А.В., Великая О.В. Туберкулез легких и ХОБЛ // Современные проблемы науки и образования. 2013. - № 6. - С. 624.

73. Ханин, А.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы) / А.Л. Ханин, С.Л. Кравец // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — Т. 10, вып. 6. — С.60—70.

74. Багишева Н.В., Батищева Т.Л., Неганова Н.А., Неганова Ю.А. Отдельные аспекты проблемы ведения пациентов с туберкулезом легких в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Вестник молодого ученого. - Ставрополь, - № 3-4. - 2014. - С. 45-49.

75. Авдеев С.Н., Демко И.В., Зайцев А.А., Игнатова Г.Л., Кравченко Н.Ю., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Синопальников А.И., Французевич Л.Я. Хронический бронхит: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология – 2022 - 32 (3) - С. 448–472.

76. Терпигорев С.А. Бронхоэктазы в клинической практике: современное состояние проблемы // Практическая пульмонология - 2017 - № 3 - С.28 – 39

77. Sirijan Santajit, Nitaya Indrawattana. (2016). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Research International*. - 2016 - 1-8.

78. Кулагина Л.Ю., Валиуллина И.Р., Кадысева Э.Р., Шикалева А.А. Особенности антибиотикорезистентности по данным микробиологического мониторинга в многопрофильном стационаре. Практическая медицина. - 2021. - Т. 19, - № 4, - С. 79-83.

79. Laura J. V. Piddock. (2015). Teixobactin, the first of a new class of antibiotics discovered by iChip technology? *J. Antimicrob. Chemother.* 70, 2679-2680;

80. Bir R, Ranjan R, Gunasekaran J, Chatterjee K, Karteeka D, Rai A, Gupta S, Karlapudi P, Joshi I, Gupta RM. Prevalence of Co-infection of Culture-Proven Bacterial Pathogens in Microbiologically Confirmed Pulmonary Tuberculosis Patients From a Tertiary Care Center. *Cureus*. - 2024 Aug 8 - 16(8) - e 66482. doi: 10.7759/cureus.66482. PMID: 39247035; PMCID: PMC11380723.

81. Buchera FS, Silago V, Japhet G, et al. Predominance of Other Pathogenic Bacteria among Presumptive Tuberculosis Cases Attending Tuberculosis Clinics in Mwanza, Tanzania: a Cross-Sectional Laboratory-Based Study. *Microorganisms*. – 2022 - 10(4):4. doi: 10.3390/microorganisms10040703 [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].

82. Arora AA, Krishnaswamy UM, Moideen RP, Padmaja MS. Tubercular and bacterial coinfection: a case series. *Lung India*. – 2015 - 32(2) - 172–174. doi: 10.4103/0970-2113.152645 [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

83. Iliyasu G, Mohammad AB, Yakasai AM, Dayyab FM, Oduh J, Habib AG. Gram-negative bacilli are a major cause of secondary pneumonia in patients with pulmonary tuberculosis: evidence from a cross-sectional study in a tertiary hospital in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. – 2018 - 112(5) - 252–254. doi: 10.1093/trstmh/try044 [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

84. Attia EF, Pho Y, Nhem S, et al. Tuberculosis and other bacterial coinfection in Cambodia: a single center retrospective cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):60. doi: 10.1186/s12890-019-0828-4 [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

85. Kim SB, Lee W-Y, Lee J-H, et al. A variety of bacterial aetiologies in the lower respiratory tract at patients with endobronchial tuberculosis. *PLoS One*. – 2020 - 15(6) - e0234558. doi: 10.1371/journal.pone.0234558 [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].

86. Ивушкина Л.В., Миронов А.Ю. □ Микробиологический мониторинг *Klebsiella pneumoniae* и механизмы их резистентности к антимикробным препаратам у больных туберкулезом г. Москвы. Клиническая лабораторная

диагностика - 2024. - 69(4). - 131-141 DOI: [https:// doi org/10 51620/0869-2084-2024-69-4-131-141](https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141)

87. Лавриненко А.В., Азизов И.С., Колесниченко С.И., Кожамуратов М.Т., Табриз Н.С., Мутайхан Ж. Спектр и лекарственная чувствительность неспецифической флоры у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких. – 2019 – № 9 – С. 11-16. doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-11-16].

88. Иванушкина Т.Н., Ивушкина Л.В., Кулько А.Б., Фрейман Г.Е., Борисов С.Е. Большой туберкулезом органов дыхания – микрокосмос неспецифической и грибковой флоры // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции «Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения». – 2016 – С. 56-57

89. Groschel M.I., Omansen T. F., de Lange W., Werf T.S., Lokate M., Bathoorn E., Akkerman O.W., Stienstra Y. Multidrug-resistant tuberculosis complicated by nosocomial infection with multidrug-resistant enterobacteriaceae // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2016 – Vol. 94, № 3 – P. 517-518.

90. Сарсекеева А.С., Жумагалиева А.Н., Фролова М.Ю. и др. Проблема антибиотикорезистентности основных возбудителей внебольничной пневмонии и пути ее преодоления // Наука и здравоохранение. – Семей. – 2014. - №1. С. 48-49.

91. Lin D, Wang X, Li Y, Wang W, Li Y, Yu X, Lin B, Chen Y, Lei C, Zhang X, Zhang X, Huang J, Lin B, Yang W, Zhou J, Zeng J, Liu X. Sputum microbiota as a potential diagnostic marker for multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Med. Sci. – 2021 - Mar 3; V.18, N. 9 – P. 1935-1945.

92. Valdez-Palomares F., Muñoz Torrico M., Palacios-González B., Soberón X., Silva-Herzog E. Altered Microbial Composition of Drug-Sensitive and Drug-Resistant TB Patients Compared with Healthy Volunteers // Microorganisms. – 2021/ - Aug 18; V. 9, N. 8 – P. 1762

93. Lanks CW, Musani AI, Hsia DW. Community-acquired Pneumonia and Hospital-acquired Pneumonia. Med Clin North Am. 2019 May - 103(3) - 487-501.

94. Визель А.А., Алексеев А.П., Шмелев Е.И., и др. Бронхообструктивный синдром у больных туберкулезом легких: аналитический обзор литературы // Практическая пульмонология. - 2018. - №1. - С. 33-42.

95. Левина Т.М., Киреева Е.М., Романов М.Д. Микробный спектр возбудителей внебольничной пневмонии при коморбидной патологии с ХОБЛ // Научное обозрение. Медицинские науки. - 2017. - № 6. - С. 40-44

96. Ханин А.Л., Кравец С.Л. Хроническая обструктивная болезнь легких и туберкулез: актуальная проблема в реальной практике (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. - 2017. – Т. 6, вып. 10. - С. 60-70.

97. Небесная Е.Ю., Бахшиева Л.И., Багишева Н.В., и др. Результаты иммунодиагностики туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения общесоматического стационара // Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза. - 2020. - № 2. - С. 74-81.

98. Мордык А.В., Багишева Н.В., Трухан Д.И., и др. Профилактика и лечение острой респираторной вирусной инфекции у пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких // Инфекционные болезни. - 2020. - Т. 18, вып. 3. - С.167-177.

99. Дубровская И.И., Багишева Н.В., Мордык А.В., и др. Выявление и дифференциальная диагностика туберкулеза у пациентов пульмонологического отделения с внебольничной пневмонией и хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. - 2020. - Т. 30, вып. 3. - С. 305-311.

100. Багишева Н.В., Нестерова К.И., Мордык А.В., и др. Значение отдельных показателей клеточного состава слизистой бронхов для диагностики инфекционных заболеваний бронхолегочной системы // Медицинский альманах. - 2018. - Т. 53, вып. 2. - С.33-37.

101. Багишева Н.В., Нестерова К.И., Мордык А.В., и др. Функциональные и цитологические нарушения у пациентов с туберкулезом и сочетанием с хронической обструктивной болезнью легких: результаты открытого проспективного исследования // Фарматека. - 2018. - Т. 356, вып. 3. - С.60-64.

102. Багишева Н.В. Мордык А.В., Мордык Д.И. ХОБЛ и туберкулез: существует ли связь? // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2019. - Т. 1.1. - вып.14. - С.135-140

103. Shovkun L, Aksenova V, Kudlay D, Sarychev A. The role of immunological tests in the diagnosis of tuberculosis infection in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). // European Respiratory Journal. - 2018. - 52 (S62). - PA2733.

104. Castellana G, Castellana M, Castellana C, Castellana G, Resta E, Carone M, Resta O. Inhaled corticosteroids and risk of tuberculosis in patients with obstructive lung diseases: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. // International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - 2019. - 14. - 2219-27.

105. Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Sentchichina O, Ivanova D, Nikitina G, Litvinov V, Seltsovsky P, Kudlay DA, Nikolenko N, Borisov S. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP10-ESAT-6) in children. // European Respiratory Journal. - 2015. - 46 (S59). - RA4524.

106. Pujiaty SC, Magdalena SBY, Parluhutan S, Rina Y, Sari WA. Bacterial And Fungal Infections In Pulmonary Tuberculosis Patients And The Drug Sensitivity Test Patterns. Afr J Infect Dis. - 2024 Oct 25 - 19(1) - 21-28. doi: 10.21010/Ajidv19i1.3. PMID: 39618542; PMCID: PMC11607787.

107. Morgan PA, Ntiamoah DO, Asare P, Mintah IS, Osei-Wusu S, Boadu AA, Danso EK, Lamptey INK, Afreh E, Tetteh A, Asante-Poku A, Otchere ID, Yeboah-Manu D. Antimicrobial Resistance Levels Of Non-Tuberculous Bacteria Isolates From Sputum Of TB Patients In Ghana. Infect Drug Resist. - 2024 Dec 18; - 17 - 5663-5673. doi: 10.2147/IDR.S483529. PMID: 39717061; PMCID: PMC11664477.

108. Tabriz N, Nurtazina ZB, Kozhamuratov MT, Skak K, Mutaikhan Z. Effects of secondary infections on the multidrug-resistant Tuberculosis: A cohort

study. *Med J Islam Repub Iran*. 2021 Aug 17; - 35 - 105. doi: 10.47176/mjiri.35.105. PMID: 34956951; PMCID: PMC8683780.

109. Nguyen L. Antibiotic resistance mechanisms in *M. tuberculosis*: an update. *Arch Toxicol*. - 2016 Jul; - 90(7) - 1585-604. doi: 10.1007/s00204-016-1727-6. Epub 2016 May 9. PMID: 27161440; PMCID: PMC4988520.

110. Global burden of antimicrobial resistance and forecasts to 2050 Kariuki, Samuel *The Lancet*, Volume 404, Issue 10459 - 1172 – 1173.

111. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.

112. Ajulo S, Awosile B. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS 2022): Investigating the relationship between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption data across the participating countries. *PLoS One*. - 2024 Feb 5 - 19(2) - e0297921. doi: 10.1371/journal.pone.0297921. PMID: 38315668; PMCID: PMC10843100.

113. <https://www.cdc.gov/antimicrobial-resistance/data-research/facts-stats/index.html>.

114. Abukhalil AD, Barakat SA, Mansour A, Al-Shami N, Naseef H. ESKAPE Pathogens: Antimicrobial Resistance Patterns, Risk Factors, and Outcomes a Retrospective Cross-Sectional Study of Hospitalized Patients in Palestine. *Infect Drug Resist*. - 2024 – 17 - 3813-3823 <https://doi.org/10.2147/IDR.S471645>

115. Miller WR, Arias CA. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. *Nat Rev Microbiol*. - 2024 Oct - 22(10) - 598-616. doi: 10.1038/s41579-024-01054-w. Epub 2024 Jun 3. PMID: 38831030.

116. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/searo/amr/global-antimicrobial-resistance-surveillance-system-\(glass\)-report-early-implementation-2016-2017.pdf](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/searo/amr/global-antimicrobial-resistance-surveillance-system-(glass)-report-early-implementation-2016-2017.pdf)

117. [https://www.who.int/europe/groups/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-\(caesar\)](https://www.who.int/europe/groups/central-asian-and-european-surveillance-of-antimicrobial-resistance-(caesar))

118. Kozhamkulov U, Iglíkova S, Rakisheva A, Almazan J. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Central Asia and Predominant Beijing Lineage, Challenges in Diagnosis, Treatment Barriers, and Infection Control Strategies: An Integrative Review. *Antibiotics (Basel)*. - 2025 Jul 2; 14(7): - 673. doi: 10.3390/antibiotics14070673. PMID: 40723976; PMCID: PMC12291989.

119. Klotoe BJ, Kacimi S, Costa-Conceição E, Gomes HM, Barcellos RB, Panaiotov S, Haj Slimene D, Sikhayeva N, Sengstake S, Schuitema AR, Akhalaiya M, Alenova A, Zholdybayeva E, Tarlykov P, Anthony R, Refrégier G, Sola C. Genomic characterization of MDR/XDR-TB in Kazakhstan by a combination of high-throughput methods predominantly shows the ongoing transmission of L2/Beijing 94-32 central Asian/Russian clusters. *BMC Infect Dis*. - 2019 Jun 24 - 19(1) - 553. doi: 10.1186/s12879-019-4201-2. PMID: 31234780; PMCID: PMC6592005.

120. Semenova Y, Yergaliyeva A, Aimurziyeva A, Manatova A, Kuntuganova A, Makalkina L, Aldiyarova N, Semenov D, Lim L. A Nationwide Evaluation of Antibiotic Consumption in Kazakhstan from 2019 to 2023. *Antibiotics (Basel)* - 2024

Nov 23 - 13(12) - 1123. doi: 10.3390/antibiotics13121123. PMID: 39766513; PMCID: PMC11672648.

121. Samanipour A, Dashti-Khavidaki S, Abbasi MR, Abdollahi A. Antibiotic resistance patterns of microorganisms isolated from nephrology and kidney transplant wards of a referral academic hospital. *J Res Pharm Pract.* - 2016 Jan-Mar - 5(1) - 43-51. doi: 10.4103/2279-042X.176559. PMID: 26985435; PMCID: PMC4776546.

122. Viderman D, Khamzina Y, Kaligozhin Z, Khudaibergenova M, Zhumadilov A, Crape B, Azizan A. An observational case study of hospital associated infections in a critical care unit in Astana, Kazakhstan. *Antimicrob Resist Infect Control.* - 2018 Apr 25 - 7:57. doi: 10.1186/s13756-018-0350-0. PMID: 29713464; PMCID: PMC5918921.

123. Xie ZY, Huang GF, Gao H, Chi YQ, Wang YX, Pang Y, Wang JP. Nosocomial Infection Surveillance in a Tuberculosis Specialized Hospital in China. *Biomed Environ Sci.* 2017 Sep;30(9):691-694. doi: 10.3967/bes2017.093. PMID: 29081346.

124. Ларионова Е.Е., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Севастьянова Э.В., Черноусова Л.Н. Методы идентификации микобактерий // Вестник ЦНИИТ – 2021 - № 1 - с. 87–98.

125. Осин А.В., Червякова Н.С., Портенко С.А., Абдрашитова А.С., Куклев В.Е. Применение автоматизированных систем идентификации микроорганизмов для верификации таксономической принадлежности коллекционных штаммов патогенных бактерий // Пробл. особо опасных инф. – 2016 – 1 - 79–83.

126. Демидов Е.А., Старостин К.В., Попик В.М., Пельтек С.Е. Применение МАЛДИ времяпролетной масс-спектрометрии для идентификации микроорганизмов. *Вавиловский журн. генетики и селекции.* 2013 - 17(4-1) - 758–64.

127. Припутневич Т.В., Мелкумян А.Р. Масс-спектрометрия — новое слово в клинической микробиологии. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2016 - 61 (12) - С. 842-848

128. Fournier P.-E., Drancourt M., Colson P., Rolain J.-M., La Scola B., Raoult D. Modern clinical microbiology: new challenges and solutions. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013 - 11 - 574–85.

129. Nomura F. Proteome-based bacterial identification using matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) // A revolutionary shift in clinical diagnostic microbiology. *Biochim Biophys Acta.* - 2015 Jun -1854(6) -528-37.

130. Garner O, Mochon A, Branda J, Burnham CA, Bythrow M, Ferraro M, et al. (2014) Multi-centre evaluation of mass spectrometric identification of anaerobic bacteria using the VITEK(R) MS system. *Clin Microbiol Infect.*, 20:335-9

131. UK Standards for Microbiology Investigations: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation -Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) Test Procedure, Standards Unit, Microbiology Services, Public Health England, UK, 2015

132. Alizadeh M, Yousefi L, Pakdel F, Ghotaslou R, Rezaee MA, Khodadadi E, Oskouei MA, Soroush Barhaghi MH, Kafil HS. MALDI-TOF Mass Spectroscopy Applications in Clinical Microbiology. *Adv Pharmacol Pharm Sci.* - 2021 May 7 - 2021: 9928238. doi: 10.1155/2021/9928238.
133. Куш И. В., Баиров А. Л., Удавлиев Д. И. Ветеринарная патология. № 4. 2021 стр. 49-56), Курбатова И.В., Ракитина Д.В., Кравченко Е.С., Мания Т.Р., Асланова М.М., Юдин С.М. Опыт использования метода времяпролётной масс-спектрометрии для идентификации плесневых грибов. *Гигиена и санитария.*- 2022 - 101(5)- 562-566. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-5-562-566>
134. Li, Y., Shan, M., Zhu, Z. *et al.* Application of MALDI-TOF MS to rapid identification of anaerobic bacteria. *BMC Infect Dis* **19**, 941 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4584-0>
135. Попов Д.А., Овсенко С.Т., Вострикова Т.Ю., Применение метода MALDI – TOF MS в современной микробиологической лаборатории. «Лаборатория ЛПУ» - 2016 г. - Спецвыпуск №8 - стр 53-56.
136. Tsuchida S, Umemura H, Nakayama T. Current Status of Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Time-of-Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) in Clinical Diagnostic Microbiology. *Molecules* - 2020 Oct 17 - 25(20) - 4775. doi: 10.3390/molecules25204775. PMID: 33080897; PMCID: PMC7587594.
137. McElvania TE and Burnham CA. (2014) Evaluation of the Bruker Biotyper and VITEK MS MALDI-TOF MS systems for the identification of unusual and/or difficult-to-identify microorganisms isolated from clinical specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 33:2163-7
138. De Carolis E, Vella A, Vaccaro L, Torelli R, Spanu T, Fiori B, Posteraro B, Sanguinetti M. Application of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical diagnostic microbiology. *J Infect Dev Ctries* - 2014 Sep 12 - 8(9) - 1081-8.
139. Афанасьев М.В, Миронова Л.В, Балахонов С.В. MALDI-ToF масс-спектрометрический анализ для идентификации возбудителей чумы, холеры и туляремии // Журнал «Молекулярная генетика, микробиология и вирусология» - 2015 - с-4.
140. Давлетшина Г. К., Туйгунов М. М., Габидуллин Ю. З., Ахтариева А. А., Булгаков А. К., Савченко Т. А. Микробиологические методы: учеб. пособие //– Уфа: Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России - 2018. – с. 47-48.
141. Бочарова Ю.А. и др. "Возможности, проблемы и перспективы массспектрометрических технологий в медицинской микробиологии (Обзор литературы)" // Клиническая лабораторная диагностика – 2016 - т.61 - N.4 - с.249-256.
142. Bustin SA, Nolan T. RT-qPCR Testing of SARS-CoV-2: A Primer. *Int J Mol Sci.* – 2020 - 21(8) - 3004. doi:10.3390/ijms21083004
143. Kubista M, et al. The real-time polymerase chain reaction. *Mol Aspects Med.*- 2021 – 80 - 100994. doi:10.1016/j. mam.2021.100994
144. Pavšič J, et al. Standardization of nucleic acid tests: the example of the detection of SARS-CoV-2. *Clin Chem Lab Med.* – 2022 - 60(1) - 7–17. doi:10.1515/cclm-2021-0819

145. Emerson JB, et al. DNA-based detection methods cannot distinguish between live and dead microorganisms. *Front Microbiol.* – 2023 – 14 - 1148923. doi:10.3389/fmicb.2023.1148923

146. Ruijter JM, Barnewall RJ, Marsh IB, Szentirmay AN, Quinn JC, van Houdt R, Gunst QD, van den Hoff MJB. Efficiency Correction Is Required for Accurate Quantitative PCR Analysis and Reporting. *Clin Chem.* - 2021 Jun 01 - 67(6) - 829-842. [PubMed]

147. Weinert-Stein K, Cater M, Cherian SS, Azem R, Khazan AE, Desai AP, Tripp L, Lim PP, Stempak LM, Hojat LS. Clinical Utility of Broad-Range PCR Testing and Impact on Outcomes in Adults with Suspected Infection. *Antibiotics (Basel).* - 2024 Dec 3 - 13(12) - 1166. doi: 10.3390/antibiotics13121166. PMID: 39766556; PMCID: PMC11672430.

148. Приказ МЗ РК № 105 от 14 марта 2018 года и закон РК о Биологической безопасности 22.02.2021 г.

149. Чеботарь И.В., Поликарпова С.В., Бочарова Ю.А., Маянский Н.А. Использование времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) для идентификации бактериальных и грибковых возбудителей III—IV групп патогенности. // *Лабораторная служба.* - 2018. - 7(2). - 78-86.

150. Melvin M., Weinstein P., The Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) M100-ED28:2018 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI, под ред. 27th edition, - CLSI. - 2018. - 296 с

151. Kuzmenkov A.Y., Trushin I.V., Vinogradova A.G., Avramenko A.A. AMRmap: An Interactive Web Platform for Analysis of Antimicrobial Resistance Surveillance Data in Russia // *Frontiers in Microbiology.* - 2021. - №12. – P. 620002.

152. Tabriz N, Nurtazina Z, Lavrinenko A, Mutayhan Z, Taishykova A. Subspecies typing on the example of *klebsiella pneumoniae* isolated from patients with pulmonary tuberculosis. *Pol Merkur Lekarski.* – 2025 - 53(1) - 67-74. doi: 10.36740/Merkur202501109. PMID: 40063913.

153. Cassagne C, Cella AL, Suchon P et al. Evaluation of four pretreatment procedures for MALDI-TOF MS yeast identification in the routine clinical laboratory. // *Med Mycol* - 2013. - 51(4). - 371–377.

154. Singhal.N. et. al. MALDI – TOF mass spectrometry: an emerging technology for microbial identification and diagnosis // *Frontiers in microbiology.* – 2015. – V.6. – P. 791.

155. <https://lsa.umich.edu/content/dam/chem-assets/chem-docs/techServices%20docs/massSpec/Bruker%20MALDI%20User%27s%20Booklet%204-7-2020.pdf>

156. Jadhav SR, Shah RM, Palombo EA. MALDI-ToF MS: A Rapid Methodology for Identifying and Subtyping *Listeria monocytogenes*. *Methods Mol Biol.* 2021 – 2220 - 17-29. doi: 10.1007/978-1-0716-0982-8_2. PMID: 32975763.

157. Ricardo J. Pais, R. Zmuidinaite, S.A. Butler, R.K. Iles, An automated workflow for MALDI-ToF mass spectra pattern identification on large data sets: An application to detect aneuploidies from pregnancy urine, // *Informatics in Medicine Unlocked*, Volume 16 - 2019 -100194.

158. Hou TY, Chiang-Ni C, Teng SH. Current status of MALDI-TOF mass spectrometry in clinical microbiology // J Food Drug Anal. - 2019 Apr - 27(2) - 404-414. doi: 10.1016/j.jfda.2019.01.001. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30987712; PMCID: PMC9296205.

159. Deininger SO, Cornett DS, Paape R, Becker M, Pineau C, Rauser S, Walch A, Wolski E. Normalization in MALDI-TOF imaging datasets of proteins: practical considerations. // Anal Bioanal Chem. - 2011 Jul - 401(1) - 167-81. doi: 10.1007/s00216-011-4929-z. Epub 2011 Apr 12. PMID: 21479971; PMCID: PMC3124646.

160. Hellinger R, Sigurdsson A, Wu W, Romanova EV, Li L, Sweedler JV, Süßmuth RD, Gruber CW. Peptidomics. Nat Rev Methods Primers. - 2023 Mar 30 - 3:25. doi: 10.1038/s43586-023-00205-2. PMID: 37250919; PMCID: PMC7614574.

161. Egli A, Tschudin-Sutter S, Oberle M, Goldenberger D, Frei R, Widmer AF. Matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass-spectrometry (MALDI-TOF MS) based typing of extended-spectrum β -lactamase producing *E. coli*--a novel tool for real-time outbreak investigation. PLoS One. 2015 Apr 10;10(4): e0120624. doi: 10.1371/journal.pone.0120624. PMID: 25860943; PMCID: PMC4393243.

162. Ashfaq MY, Da'na DA, Al-Ghouti MA. Application of MALDI-TOF MS for identification of environmental bacteria: A review. J Environ Manage. - 2022 Mar 1 - 305:114359. doi: 10.1016/j.jenvman.2021.114359. Epub 2021 Dec 24. PMID: 34959061.

163. Sparbier K, Lange C, Jung J, Wieser A, Schubert S, Kostrzewa M. MALDI biotyper-based rapid resistance detection by stable-isotope labeling. J Clin Microbiol. - 2013 Nov - 51(11) - 3741-8. doi: 10.1128/JCM.01536-13. Epub 2013 Sep 4. PMID: 24006001; PMCID: PMC3889761.

164. <http://cmac-journal.ru/en/publication/2022/1/cmac-2022-t24-n1-p39/>

165. <https://cmac-journal.ru/publication/2019/2/cmac-2019-t21-n2-p119/cmac-2019-t21-n2-p119.pdf>

166. <https://amrcloud.net/en/>

167. Skerniškytė J., Krasauskas R., Péchoux C. et al. Surface-Related Features and Virulence Among *Acinetobacter baumannii* Clinical Isolates Belonging to International Clones I and II // Front Microbiol. – 2019. - №8(9). - P. 3116

168. Гудуева Е.Н., Чемисова О.С., Лычман В.А., Темякова С.Ю., Полеева М.В., Носков А.К., Логвин Ф.В. Устойчивость к антимикробным препаратам *Acinetobacter baumannii*. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2024. - 69. - (2). - 97-103. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-2-97-103>

169. Nocera F.P., Attili AR, De Martino L. *Acinetobacter baumannii*: Its Clinical Significance in Human and Veterinary Medicine // Pathogens. – 2021. - № 10(2). P. 127.

170. Склеенова Е.Ю., Азизов И.С., Шек Е.А., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С., and Дехнич А.В. "Pseudomonas aeruginosa в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов" // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, - 2018. -vol. 20, no. 3. - pp. 164-171.

171. C. Dhieb, A.C. Normand, M. Al-Yasiri et al. MALDI-TOF typing highlights geographical and fluconazole resistance clusters in *Candida glabrata*. // Medical Mycology. – 2015. – P.1–8.

ПРИЛОЖЕНИЕ А



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 13665 от «3» декабря 2020 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
НУРТАЗИНА ЖАНАРА БОГДАТОВНА, ТӘБРИЗ НУРЛАН СУЛЕЙМЕНУЛЫ, ҚОЖАМУРАТОВ
МАРГУЛАН ТОЛЕНОВИЧ, СКАК КУЛИЯ, МУТАЙХАН ЖУМАТ

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: Effects of Secondary Infections on the Course of Multidrug-Resistant Tuberculosis

Дата создания объекта: 01.12.2020



Құжат түпнұсқалығын <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте kazpatent.kz
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Оспанов Е.К.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО

О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 23607 от «15» февраля 2022 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
НУРТАЗИНА ЖАНАРА БОГДАТОВНА, Тәбриз Нұрлан Сұлтанұлы, Лавриненко Алена Владимировна,
Серикбаева Назира Мауленовна, Тайшыкова Алтынай Амангелдиевна

Вид объекта авторского права: произведение науки

Название объекта: Субвидовое типирование на примере *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с
туберкулезом легких.

Дата создания объекта: 09.02.2022



Краткая ссылка: <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" Бөлімінде тексеруге болады: <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право»: <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

Е. Куантыров

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

**АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӘЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ**

ҚУӘЛІК

2022 жылғы «15» ақпан № 23607

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басын қуалайдыратын құжатта көрсетілсе):
**НУРТАЗИНА ЖАНАРА БОГДАТОВНА, Тәбриз Нұрлан Сұлейменұлы, Лавриченко Алена Владимировна,
Серикбаева Назира Мауленовна, Тайшықова Алғынай Амангелдіевна**

Авторлық құқық объектісі: **ғылыми туынды**

Объектінің атауы: **Субвидовое тигипрование на примере K.pncimoniac, выделенных от пациентов с
туберкулезом легких.**

Объектіні жасаған күні: **09.02.2022**



Құжат тәуелсіздігі <http://www.kazpatent.kz/ru> сайтының
"Авторлық құқық" бөлімінде тексеруге болады. <https://copyright.kazpatent.kz>

Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

ЭЦҚ қол қойылды

Е. Қуантыров

ПРИЛОЖЕНИЕ Б



УТВЕРЖДАЮ

Директор КГП ОПТД
К.О. Исмаилов

20 19 г.

АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы КГП Областной противотуберкулезный диспансер г. Караганды (наименование учреждения, где внедряется работа)

Наименование предложения: Диагностика и определение структуры лекарственной чувствительности вторичной инфекции у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью

Работа включена из диссертационной работы: «Влияние вторичной инфекции на течение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью»

Форма внедрения: внедрение метода в диагностический процесс лечебно – профилактическом учреждении.

Ответственный за внедрение и исполнитель: д.м.н., профессор Тәбриз Н.С., Нуртазина Ж.Б., Кожамуратов М.Т.

Эффективность внедрения: улучшает эффективность лечения туберкулеза

Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение:

Рекомендуется более широкое применение с целью повышения эффективности лечения туберкулеза.

Сроки внедрения: 2019 года

Председатель комиссии _____ А.К. Шаймерденова
Члены (ответственные за внедрение) _____ Н.С. Тәбриз
Исполнители: _____ Ж.Б. Нуртазина
_____ М.Т. Кожамуратов

УТВЕРЖДАЮ
Проректор по научной и
клинической работе,
НАО КМУ
Тургунов Е.М.
« 10 » 06 2025 г.

**АКТ
внедрения результатов научно-исследовательской работы**

Некоммерческое акционерное общество «Карагандинский медицинский университет»

Наименование предложения: Внедрение метода субвидового типирования MALDI-TOF на примере *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с туберкулезом легких в Центральном Казахстане

Работа включена из диссертации на соискание степени доктора философии (PhD) 6D100100 – Медицина на тему «Антибиотикорезистентность возбудителей вторичной бактериальной инфекции у госпитализированных пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом»

Форма внедрения: Внедрение метода субвидового типирования MALDI-TOF на примере *K. pneumoniae*, выделенных от пациентов с туберкулезом легких в Центральном Казахстане.

Ответственный за внедрение: Нуртазина Ж.Б.
Исполнители: Нуртазина Ж.Б., Тәбриз Н.С., Лавриненко А.В.,

Эффективность внедрения: научно-исследовательская деятельность

Предложения и замечания учреждения, осуществляющего внедрения

Сроки внедрения: 2024 - 2025г.

Председатель комиссии:
Заведующая научно исследовательской
лабораторией НАО «КМУ», PhD

Лавриненко А.В.

Члены ответственные за внедрение:
с.н.с. научно-исследовательской лаборатории
НАО «КМУ», PhD

Беляев И.А.

м.н.с. научно-исследовательской лаборатории
НАО «КМУ»,
Исполнитель:
Докторант НАО «КМУ»



Турмуратова А.Б.

Нуртазина Ж.Б.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Enterobacterales.

Antimicrobial Agent	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints, nearest whole mm				Interpretive Categories and MIC Breakpoints, µg/mL			
		S	SDD	I	R	S	SDD	I	R
PENICILLINS									
Ampicillin	10 µg	≥ 17	–	14–16 [^]	≤ 13	≤ 8	–	16 [^]	≥ 32
Piperacillin	100 µg	≥ 21	–	18–20 [^]	≤ 17	≤ 16	–	32–64 [^]	≥ 128
Mecillinam	10 µg	≥ 15	–	12–14 [^]	≤ 11	≤ 8	–	16 [^]	≥ 32
β-LACTAM COMBINATION AGENTS									
Amoxicillin-clavulanate	20/10 µg	≥ 18	–	14–17 [^]	≤ 13	≤ 8/4	–	16/8 [^]	≥ 32/16
Ampicillin-sulbactam	10/10 µg	≥ 15	–	12–14 [^]	≤ 11	≤ 8/4	–	16/8 [^]	≥ 32/16
Ceftolozane-tazobactam	30/10 µg	≥ 21	–	18–20 [^]	≤ 17	≤ 2/4	–	4/4 [^]	≥ 8/4
Ceftazidime-avibactam	30/20 µg	≥ 21	–	–	≤ 20	≤ 8/4	–	–	≥ 16/4
Meropenem-vaborbactam	20/10 µg	≥ 18	–	15–17 [^]	≤ 14	≤ 4/8	–	8/8 [^]	≥ 16/8
Piperacillin-tazobactam	100/10 µg	≥ 21	–	18–20 [^]	≤ 17	≤ 16/4	–	32/4–64/4 [^]	≥ 128/4
Ticarcillin-clavulanate	75/10 µg	≥ 20	–	15–19 [^]	≤ 14	≤ 16/2	–	32/2–64/2 [^]	≥ 128/2
CEPHEMS (PARENTERAL) (Including cephalosporins I, II, III, and IV. Please refer to Glossary I.)									
Cefazolin	30 µg	≥ 23	–	20–22	≤ 19	≤ 2	–	4	≥ 8
Cefazolin	30 µg	≥ 15	–	–	≤ 14	≤ 16	–	–	≥ 32
Ceftaroline	30 µg	≥ 23	–	20–22 [^]	≤ 19	≤ 0.5	–	1 [^]	≥ 2
Cefepime	30 µg	≥ 25	19–24	–	≤ 18	≤ 2	4–8	–	≥ 16
Cefotaxime or ceftriaxone	30 µg	≥ 26	–	23–25 [^]	≤ 22	≤ 1	–	2 [^]	≥ 4
Cefotetan	30 µg	≥ 23	–	20–22 [^]	≤ 19	≤ 1	–	2 [^]	≥ 4
Cefotetan	30 µg	≥ 16	–	13–15 [^]	≤ 12	≤ 16	–	32 [^]	≥ 64
Cefoxitin	30 µg	≥ 18	–	15–17 [^]	≤ 14	≤ 8	–	16 [^]	≥ 32
Cefuroxime (parenteral)	30 µg	≥ 18	–	15–17 [^]	≤ 14	≤ 8	–	16 [^]	≥ 32
Ceftazidime	30 µg	≥ 21	–	18–20 [^]	≤ 17	≤ 4	–	8 [^]	≥ 16
Cefamandole	30 µg	≥ 18	–	15–17 [^]	≤ 14	≤ 8	–	16 [^]	≥ 32
Cefmetazole	30 µg	≥ 16	–	13–15 [^]	≤ 12	≤ 16	–	32 [^]	≥ 64
Cefonidic	30 µg	≥ 18	–	15–17 [^]	≤ 14	≤ 8	–	16 [^]	≥ 32
Cefoperazone	75 µg	≥ 21	–	16–20	≤ 15	≤ 16	–	32	≥ 64
Ceftizoxime	30 µg	≥ 25	–	22–24 [^]	≤ 21	≤ 1	–	2 [^]	≥ 4
Moxalactam	30 µg	≥ 23	–	15–22 [^]	≤ 14	≤ 8	–	16–32 [^]	≥ 64
CEPHEMS (PARENTERAL) (Including cephalosporins I, II, III, and IV. Please refer to Glossary I.) (Continued)									
Cefiderocol	30 µg	≥ 16	–	12–15 [^]	≤ 11	≤ 4	–	8 [^]	≥ 16
CEPHEMS (ORAL)									
Cefuroxime	30 µg	≥ 23	–	15–22 [^]	≤ 14	≤ 4	–	8–16 [^]	≥ 32
Cefazolin (surrogate test for oral cephalosporins and uncomplicated UTIs)	30 µg	≥ 15	–	–	≤ 14	≤ 16	–	–	≥ 32
Loracarbef	30 µg	≥ 18	–	15–17 [^]	≤ 14	≤ 8	–	16 [^]	≥ 32
Cefaclor	30 µg	≥ 18	–	15–17 [^]	≤ 14	≤ 8	–	16 [^]	≥ 32
Cefdinir	5 µg	≥ 20	–	17–19 [^]	≤ 16	≤ 1	–	2 [^]	≥ 4
Cefixime	5 µg	≥ 19	–	16–18 [^]	≤ 15	≤ 1	–	2 [^]	≥ 4
Cefpodoxime	10 µg	≥ 21	–	18–20 [^]	≤ 17	≤ 2	–	4 [^]	≥ 8
Cefprozil	30 µg	≥ 18	–	15–17 [^]	≤ 14	≤ 8	–	16 [^]	≥ 32
Cefetamet	10 µg	≥ 18	–	15–17 [^]	≤ 14	≤ 4	–	8 [^]	≥ 16
Ceftibuten	30 µg	≥ 21	–	18–20 [^]	≤ 17	≤ 8	–	16 [^]	≥ 32
MONOBACTAMS									
Aztreonam	30 µg	≥ 21	–	18–20 [^]	≤ 17	≤ 4	–	8 [^]	≥ 16
CARBAPENEMS									
Doripenem	10 µg	≥ 23	–	20–22	≤ 19	≤ 1	–	2	≥ 4
Ertapenem	10 µg	≥ 22	–	19–21	≤ 18	≤ 0.5	–	1	≥ 2
Imipenem	10 µg	≥ 23	–	20–22	≤ 19	≤ 1	–	2	≥ 4
Meropenem	10 µg	≥ 23	–	20–22	≤ 19	≤ 1	–	2	≥ 4
LIPOPEPTIDES									
Colistin or polymyxin B		–	–	–	–	–	–	≤ 2 [^]	≥ 4
		–	–	–	–	–	–	≤ 2	≥ 4
AMINOGLYCOSIDES									
Gentamicin	10 µg	≥ 15	–	13–14 [^]	≤ 12	≤ 4	–	8 [^]	≥ 16
Tobramycin	10 µg	≥ 15	–	13–14 [^]	≤ 12	≤ 4	–	8 [^]	≥ 16
Amikacin	30 µg	≥ 17	–	15–16 [^]	≤ 14	≤ 16	–	32 [^]	≥ 64
Kanamycin	30 µg	≥ 18	–	14–17 [^]	≤ 13	≤ 16	–	32 [^]	≥ 64
Netilmicin	30 µg	≥ 15	–	13–14 [^]	≤ 12	≤ 8	–	16 [^]	≥ 32
Streptomycin	10 µg	≥ 15	–	12–14 [^]	≤ 11	–	–	–	–
MACROLIDES									

Azithromycin	15 µg	≥ 13	–	–	≤ 12	≤ 16	–	–	≥ 32
TETRACYCLINES									
Tetracycline	30 µg	≥ 15	–	12–14	≤ 11	≤ 4	–	8	≥ 16
Doxycycline	30 µg	≥ 14	–	11–13	≤ 10	≤ 4	–	8	≥ 16
Minocycline	30 µg	≥ 16	–	13–15	≤ 12	≤ 4	–	8	≥ 16
QUINOLONES AND FLUOROQUINOLONES for Enterobacterales except <i>Salmonella</i> spp. (Please refer to Glossary I.)									
Ciprofloxacin Levofloxacin	5 µg	≥ 26	–	22–25 [^]	≤ 21	≤	–	0.5 [^]	≥ 1
	5 µg	≥ 21	–	17–20 [^]	≤ 16	0.25	–	1 [^]	≥ 2
						≤			
						0.5			
Cinoxacin	100 µg	≥ 19	–	15–18 [^]	≤ 14	≤ 16	–	32 [^]	≥ 64
Enoxacin	10 µg	≥ 18	–	15–17 [^]	≤ 14	≤ 2	–	4 [^]	≥ 8
Gatifloxacin	5 µg	≥ 18	–	15–17 [^]	≤ 14	≤ 2	–	4 [^]	≥ 8
Gemifloxacin	5 µg	≥ 20	–	16–19	≤ 15	≤ 0.25	–	0.5	≥ 1
Grepafoxacin	5 µg	≥ 18	–	15–17	≤ 14	≤ 1	–	2	≥ 4
Lomefloxacin	10 µg	≥ 22	–	19–21 [^]	≤ 18	≤ 2	–	4 [^]	≥ 8
Nalidixic acid	30 µg	≥ 19	–	14–18	≤ 13	≤ 16	–	–	≥ 32
Norfloxacn	10 µg	≥ 17	–	13–16	≤ 12	≤ 4	–	8	≥ 16
Ofloxacin	5 µg	≥ 16	–	13–15 [^]	≤ 12	≤ 2	–	4 [^]	≥ 8
Fleroxacin	5 µg	≥ 19	–	16–18 [^]	≤ 15	≤ 2	–	4 [^]	≥ 8
QUINOLONES AND FLUOROQUINOLONES for <i>Salmonella</i> spp. (Please refer to Glossary I.) (Continued)									
Ciprofloxacin Levofloxacin	5 µg –	≥ 31 –	–	21–30 [^] –	≤ 20 –	≤ 0.06	–	0.12–0.5 [^]	≥ 1
						≤ 0.12	–	0.25–1 [^]	≥ 2
Ofloxacin	–	–	–	–	–	≤ 0.12	–	0.25–1 [^]	≥ 2
Pefloxacin (surrogate test for ciprofloxacin)	5 µg	≥ 24	–	–	≤ 23	–	–	–	–
FOLATE PATHWAY ANTAGONISTS									
Trimethoprim-sulfamethoxazole	1.25/23.75 µg	≥ 16	–	11–15	≤ 10	≤ 2/38	–	–	≥ 4/76
Sulfonamides	250 or 300 µg	≥ 17	–	13–16	≤ 12	≤ 256	–	–	≥ 512
Trimethoprim	5 µg	≥ 16	–	11–15	≤ 10	≤ 8	–	–	≥ 16
PHENICOLS									
Chloramphenicol	30 µg	≥ 18	–	13–17	≤ 12	≤ 8	–	16	≥ 32
FOSFOMYCINS									
Fosfomicin	200 µg	≥ 16	–	13–15	≤ 12	≤ 64	–	128	≥ 256
NITROFURANS									
Nitrofurantoin	300 µg	≥ 17	–	15–16	≤ 14	≤ 32	–	64	≥ 128

Acinetobacter spp

Antimicrobial Agent	Disk	Interpretive Categories and Zone	Interpretive Categories and MIC
---------------------	------	----------------------------------	---------------------------------

	Content	Diameter Breakpoints, nearest whole mm			Breakpoints, µg/mL		
		S	I	R	S	I	R
PENICILLINS							
Piperacillin	100 µg	≥ 21	18–20	≤ 17	≤ 16	32–64	≥ 128
β-LACTAM COMBINATION AGENTS							
Ampicillin-sulbactam	10/10 µg	≥ 15	12–14	≤ 11	≤ 8/4	16/8	≥ 32/16
Piperacillin-tazobactam	100/10 µg	≥ 21	18–20	≤ 17	≤ 16/4	32/4–64/4	≥ 128/4
Ticarcillin-clavulanate	75/10 µg	≥ 20	15–19	≤ 14	≤ 16/2	32/2–64/2	≥ 128/2
CEPHEMS (PARENTERAL) (Including cephalosporins I, II, III, and IV. Please refer to Glossary I.)							
Ceftazidime	30 µg	≥ 18	15–17	≤ 14	≤ 8	16	≥ 32
Cefepime	30 µg	≥ 18	15–17	≤ 14	≤ 8	16	≥ 32
Cefotaxime	30 µg	≥ 23	15–22	≤ 14	≤ 8	16–32	≥ 64
Ceftriaxone	30 µg	≥ 21	14–20	≤ 13	≤ 8	16–32	≥ 64
Cefiderocol	30 µg	≥ 15	11–14	≤ 10	≤ 4	8	≥ 16
CARBAPENEMS							
Doripenem	10 µg	≥ 18	15–17	≤ 14	≤ 2	4	≥ 8
Imipenem	10 µg	≥ 22	19–21	≤ 18	≤ 2	4	≥ 8
Meropenem	10 µg	≥ 18	15–17	≤ 14	≤ 2	4	≥ 8
LIPOPEPTIDES							
Colistin or polymyxin B	–	–	–	–	–	≤ 2	≥ 4
	–	–	–	–	–	≤ 2	≥ 4
AMINOGLYCOSIDES							
Gentamicin	10 µg	≥ 15	13–14	≤ 12	≤ 4	8	≥ 16
Tobramycin	10 µg	≥ 15	13–14	≤ 12	≤ 4	8	≥ 16
Amikacin	30 µg	≥ 17	15–16	≤ 14	≤ 16	32	≥ 64
Netilmicin	–	–	–	–	≤ 8	16	≥ 32
TETRACYCLINES							
Doxycycline	30 µg	≥ 13	10–12	≤ 9	≤ 4	8	≥ 16
Minocycline	30 µg	≥ 16	13–15	≤ 12	≤ 4	8	≥ 16
Tetracycline	30 µg	≥ 15	12–14	≤ 11	≤ 4	8	≥ 16
FLUOROQUINOLONES							
Ciprofloxacin	5 µg	≥ 21	16–20	≤ 15	≤ 1	2	≥ 4
Levofloxacin	5 µg	≥ 17	14–16	≤ 13	≤ 2	4	≥ 8
Gatifloxacin	5 µg	≥ 18	15–17	≤ 14	≤ 2	4	≥ 8
FOLATE PATHWAY ANTAGONISTS							
Trimethoprim- sulfamethoxazole	1.25/23.75 µg	≥ 16	11–15	≤ 10	≤ 2/38	–	≥ 4/76

Staphylococcus spp

Antimicrobial Agent	<i>Staphylococcus</i> spp.	Disk Content	Interpretive Categories and Zone Diameter Breakpoints, nearest whole	Interpretive Categories and MIC Breakpoints,
---------------------	----------------------------	--------------	--	--

	Indications		mm				µg/mL			
			S	SDD	I	R	S	SDD	I	R
PENICILLINASE-LABILE PENICILLINS										
Penicillin	All staphylococci	10 units	≥ 29	-	-	≤ 28	≤ 0.12	-	-	≥ 0.25
Oxacillin	<i>S. aureus</i> and <i>S. lugdunensis</i>	-	-	-	-	-	≤ 2 (oxacillin)	-	-	≥ 4 (oxacillin)
		30 µg cefoxitin (surrogate test for oxacillin)	≥ 22	-	-	≤ 21	≤ 4 (cefoxitin)	-	-	≥ 8 (cefoxitin)
Oxacillin	<i>S. epidermidis</i>	1 µg oxacillin	≥ 18 (oxacillin)	□	□	≤ 17 (oxacillin)	≤ 0.25 (oxacillin)	□	□	≥ 0.5 (oxacillin)
		30 µg cefoxitin (surrogate test for oxacillin)	≥ 25 (cefoxitin)	□	□	≤ 24 (cefoxitin)	□	□	□	□
	<i>S. pseudintermedius</i> and <i>S. schleiferi</i>	1 µg oxacillin	≥ 18	□	-	≤ 17	≤ 0.25	□	-	≥ 0.5
PENICILLINASE-STABLE PENICILLINS (Continued)										
Oxacillin	Other <i>Staphylococcus</i> spp., excluding <i>S. aureus</i> <i>S. lugdunensis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S.</i> <i>pseudintermedius</i> <i>S. schleiferi</i>	30 µg cefoxitin (surrogate test for oxacillin)	≥ 25 (cefoxitin)	□	-	≤ 24 (cefoxitin)	≤ 0.25 (oxacillin)	□	-	≥ 0.5 (oxacillin)
CEPHEMS (PARENTERAL)										
Ceftaroline	<i>S. aureus</i> , including MRSA	30 µg	≥ 25	20-24	-	≤ 19	≤ 1	2-4	□	≥ 8
GLYCOPEPTIDES										
Vancomycin	<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	-	≤ 2	-	-	4-8
	<i>Staphylococcus</i> spp. other than <i>S.</i> <i>aureus</i>	-	-	-	-	-	≤ 4	-	-	8-16
LIPOGLYCOPEPTIDES										
Dalbavancin	<i>S. aureus</i> , including MRSA	-	-	-	-	-	≤ 0.25	-	-	-
Oritavancin		-	-	-	-	-	≤ 0.12	-	-	-
Telavancin		-	-	-	-	-	-	≤ 0.12	-	-
Teicoplanin	All staphylococci	-	-	-	-	-	≤ 8	-	16	≥ 32
LIPOPEPTIDES										
Daptomycin	All staphylococci	-	-	-	-	-	≤ 1	-	-	-
AMINOGLYCOSIDES										
Gentamicin	All staphylococci	10 µg	≥ 15	-	13-14	≤ 12	≤ 4	-	8	≥ 16
MACROLIDES										
Azithromycin or clarithromycin or erythromycin or Dirithromycin	All staphylococci	15 µg	≥ 18	-	14-17	≤ 13	≤ 2	-	4	≥ 8
		15 µg	≥ 18	-	14-17	≤ 13	≤ 2	-	4	≥ 8
		15 µg	≥ 23	-	14-22	≤ 13	≤ 0.5	-	1-4	≥ 8
		15 µg	≥ 19	-	16-18	≤ 15	≤ 2	-	4	≥ 8
TETRACYCLINES										
Tetracycline	All staphylococci	30 µg	≥ 19	-	15-18	≤ 14	≤ 4	-	8	≥ 16
Doxycycline		30 µg	≥ 16	-	13-15	≤ 12	≤ 4	-	8	≥ 16
Minocycline		30 µg	≥ 19	-	15-18	≤ 14	≤ 4	-	8	≥ 16
FLUOROQUINOLONES										
Ciprofloxacin or Levofloxacin Moxifloxacin	All staphylococci	5 µg	≥ 21	-	16-20	≤ 15	≤ 1	-	2	≥ 4
		5 µg	≥ 19	-	16-18	≤ 15	≤ 1	-	2	≥ 4
		5 µg	≥ 24	-	21-23	≤ 20	≤ 0.5	-	1	≥ 2
Enoxacin		10 µg	≥ 18	-	15-17	≤ 14	≤ 2	-	4	≥ 8
Gatifloxacin		5 µg	≥ 23	-	20-22	≤ 19	≤ 0.5	-	1	≥ 2
Grepafloxacin		5 µg	≥ 18	-	15-17	≤ 14	≤ 1	-	2	≥ 4
Lomefloxacin		10 µg	≥ 22	-	19-21	≤ 18	≤ 2	-	4	≥ 8
Norfloxacin		10 µg	≥ 17	-	13-16	≤ 12	≤ 4	-	8	≥ 16
Ofloxacin		5 µg	≥ 18	-	15-17	≤ 14	≤ 1	-	2	≥ 4

Sparfloxacin		5 µg	≥ 19	–	16–18	≤ 15	≤ 0.5	–	1	≥ 2
Fleroxacin		5 µg	≥ 19	–	16–18	≤ 15	≤ 2	–	4	≥ 8
NITROFURANTOINS										
Nitrofurantoin	All staphylococci	300 µg	≥ 17	–	15–16	≤ 14	≤ 32	–	64	≥ 128
LINCOSAMIDES										
Clindamycin	All staphylococci	2 µg	≥ 21	–	15–20	≤ 14	≤ 0.5	–	1–2	≥ 4
FOLATE PATHWAY ANTAGONISTS										
Trimethoprim-sulfamethoxazole	All staphylococci	1.25/23.75 µg	≥ 16	–	11–15	≤ 10	≤ 2/38	–	–	≥ 4/76
Sulfonamides	All staphylococci	250 or 300 µg	≥ 17	–	13–16	≤ 12	≤ 256	–	–	≥ 512
Trimethoprim	All staphylococci	5 µg	≥ 16	–	11–15	≤ 10	≤ 8	–	–	≥ 16
PHENICOLS										
Chloramphenicol	All staphylococci	30 µg	≥ 18	–	13–17	≤ 12	≤ 8	–	16	≥ 32
ANSAMYCINS										
Rifampin	All staphylococci	5 µg	≥ 20	–	17–19	≤ 16	≤ 1	–	2	≥ 4
STREPTOGRAMINS										
Quinupristin-dalfopristin	<i>S. aureus</i>	15 µg	≥ 19	–	16–18	≤ 15	≤ 1	–	2	≥ 4
OXAZOLIDINONES										
Linezolid	All staphylococci	30 µg	≥ 21	–	–	≤ 20	≤ 4	–	–	≥ 8
Tedizolid	<i>S. aureus</i> , including MRSA	–	–	–	–	–	≤ 0.5	–	1	≥ 2