

"Қарағанды медициналық университеті"КЕАҚ

Философия докторы (PhD) дәрежесін
алу үшін диссертациялық жұмыстың

Аннотациясы

Тақырыбы: "Ауруханаға жатқызылған дәріге төзімді туберкулез науқастарындағы екіншілік бактериялық инфекция қоздырғыштарының антибиотиктерге резистенттілігі"

Мамандығы: 6D110100"Медицина"

Орындаушы: докторант Нуртазина Жанара Богдатовна

Ғылыми жетекшісі: м.ғ. д., меңгерушісі.жұқпалы аурулар және фтизиатрия кафедрасы Тәбриз Н.С.

Ғылыми кеңесшісі: М. ғ. д., профессор, Азизов и. с., Смоленск қ.

Шетелдік ғылыми кеңесшісі: MD, MPH Гарвард медициналық мектебінің доценті, Michael Leonard Rich

2025 г.

Өзектілігі.

Туберкулез (ТБ) жыл сайын миллионнан астам адам өліміне себеп болып, бүкіл әлем бойынша денсаулық сақтау саласының ең маңызды мәселелерінің бірі болып қала береді [1].

Соңғы резервтегі антибиотиктерге тұрақты грамтеріс бактериялар, рифампицинге тұрақты микобактерия туберкулезі сияқты маңызды приоритеттік патогендер ауыр жүктемесі, емдеуге төтеп беру қабілеті және басқа бактерияларға төзімділікті беру мүмкіндігі салдарынан жаһандық қауіп төндіреді. Антимикробтық препараттарға төзімділік туберкулез сияқты әлеуметтік маңызы бар инфекцияларды тиімді емдеуді қатерге тігіп, аурудың ауыр ағымына және өлім-жітім деңгейінің өсуіне әкеледі [2].

Көп дәрілік төзімділік (КДТ) және кең дәрілік төзімділік (КеңДТ) бүкіл әлемге таралуда. Сарапшылардың болжамынша, КДТ және КеңДТ туберкулезінің таралуы 2040 жылға дейін арта береді [3]. Жаңа туберкулез жағдайларындағы КДТ туберкулезінің үлесі 2040 жылы Үндістанда 12,4% (95% болжам аралығы 9,4–16,2), Филиппинде 8,9% (4,5–11,7), Ресейде 32,5% (27,0–35,8) және Оңтүстік Африкада 5,7% (3,0–7,6) болады деп күтілуде [2].

Қазіргі уақытта Қазақстандағы туберкулездің эпидемиологиялық жағдайы жақсарып келеді, бірақ бұл мәселе өзекті болып отыр.

Туберкулезбен сырқаттанушылық көрсеткіші 2018 жылы 81,7 – ден 2022 жылы 100 мың тұрғынға шаққанда 36,5-ке дейін төмендеді, бұл 55,3% - и және өлім-жітім-2018 жылы 7,4-тен 2022 жылы 1,6-ға дейін төмендеді, бұл 78,4% - кұрайды. Алайда, есірткіге төзімді туберкулез проблемасы елде өзекті болып қала береді [4]. ДДҰ бағалау деректері бойынша Қазақстан дәріге төзімді туберкулездің (ЛУ-ТБ) ауыртпалығы жоғары әлемнің 30 елінің тізіміне кіреді. 2022 жылы бастапқы РҰ/МЛУ-ТБ деңгейі 35,1% құрады, яғни дәріге төзімді туберкулез Қазақстан халқының денсаулығына елеулі қауіп төндіреді [5].

Аталған деректерге қарамастан, дәріге төзімді туберкулездің құрылымындағы өсу байқалады. *M. tuberculosis*-тің дәрілерге төзімділігі туберкулезге қарсы күресте үлкен қауіп төндіріп, денсаулық сақтау саласында бақылаудың күшеюін талап етеді [6, 7, 8, 9]. *M. tuberculosis* резистентті штамдарының таралуының тұрақты өсуі ерекше алаңдаушылық туғызады, әсіресе кең дәрілік төзімділік (КеңДТ) және көп дәрілік төзімділік (КДТ) штамдары. Бүгінде дәріге төзімді туберкулез — әлемде өлім-жітімнің өсуіне және емнің тиімділігінің төмендеуіне әкелетін басты факторлардың бірі [10, 11, 12, 13].

Өкпе туберкулезімен ауыратын науқастар ұзақ антибиотикотерапия курстарын (стрептомицин, рифампицин және т.б.) алады, нәтижесінде көбінесе тұрақты екінші деңгейлі микрофлора, яғни шартты-патогенді микроорганизмдер (ШПМ) дамиды [14].

Шартты-патогенді микроорганизмдер (мысалы, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* және т.б.) шақыратын эндогендік екінші деңгейлі инфекциялардың дамуы көбінесе науқастың жағдайына байланысты. Госпитальдық инфекциялардың пайда болуында науқастың иммундық

жағдайы және емдеу-профилактикалық мекемедегі эпидемияға қарсы шаралардың деңгейі маңызды рөл атқарады. Өкпеде патологиялық процесс туғыза отырып, ШПМ негізгі аурудың ағымын қиындатады. ШПМ өкпе тінін зақымдап, оны *M. tuberculosis*-ке сезімтал етеді. Стафилококк, стрептококк және басқа ШПМ бактериялық аллергиямен сезімталданған өкпе тіні микобактериялардың таралуы мен жаңа ошақтардың пайда болуына қолайлы жағдай жасайды. *M. tuberculosis*-пен ассоциацияланған ШПМ өкпенің казеозды ошақтарының ыдырауын күшейтіп, туберкулез кавернасына абсцедирлеуші сипат береді. ШПМ ескі туберкулез ошақтарының тұрақтылығын бұзуға, олардың белсенуіне ықпал ететін факторлардың бірі болып табылады, бұл белсенді емес туберкулезі бар науқастарда бактерия бөлінуін тудыруы мүмкін. Көп дәрілік төзімді микроорганизмдердің пайда болуы қоздырғыштарды жылдам анықтау мен антимикробтық препараттарға сезімталдықты дереу анықтауды талап етеді [15, 16, 17].

Фиброзды-кавернозды туберкулез, инфильтративті туберкулез, туберкуломалардың ағымын қиындататын, спецификалық емес бронхиттер мен пневмониялар түрінде пайда болатын екінші инфекциялар әртүрлі болып келеді және әрдайым нақты қоздырғышпен көрсетілмейді [18].

Туберкулездің спецификалық емес тыныс алу жолдары ауруларымен бірге жүру жиілігі 7%-дан 49%-ға дейін өзгереді [19, 20, 21]. Өкпе туберкулезінің рецидиві бар науқастарда спецификалық емес созылмалы тыныс алу жолдары аурулары 17,5 - 63,2% жағдайда кездеседі [22].

Туберкулез бен спецификалық емес өкпе ауруларының үйлесуі туберкулез процесінің ағымын едәуір қиындатады, көп симптомдылық байқалады, альтеративтік және экссудативтік өзгерістер басым болады. Қосарланған процесс кезінде өкпе туберкулезін емдеудің нәтижелері нашарлайды, қуыстардың жабылу пайызы мен сұйықтықтағы микобактерияның азаюы төмендейді, сауығу мерзімі ұзарады [23,24,25].

Активті туберкулезі бар науқастарда өлім себебінің 10,2%-ы спецификалық емес тыныс алу жолдары аурулары болып табылады [26].

Өкпе туберкулезімен ауыратын науқастарда төменгі тыныс алу жолдарының (ТТЖ) екінші инфекциясын уақтылы диагностикалау және адекватты емдеу қазіргі фтизиатрияның маңызды мәселесі болып табылады [19].

Рутиндік фтизиатриялық тәжірибеде *Mycobacterium tuberculosis*-тан басқа шартты-патогенді микроорганизмдерді анықтау үшін қақырық пен бронхиалды секретті бактериологиялық талдау науқастардың 10%-дан аспайтын жағдайда ғана, негізінен ауыр науқастарда жүргізіледі [27].

Осыған байланысты, дәріге төзімді туберкулезбен ауыратын науқастарда спецификалық емес флора қоздырғыштарының этиологиялық құрылымы мен антибиотиктерге сезімталдығын зерттеуге бағытталған зерттеу жүргізу қажет.

Зерттеудің мақсаты-туберкулездің дәріге төзімді түрімен ауруханаға жатқызылған науқастарда қайталама инфекция қоздырғыштарының микробқа қарсы препараттарына этиологиялық құрылымы мен сезімталдығын зерттеу.

Зерттеу міндеттері.

1) туберкулездің дәрілік тұрақты түрімен біріктірілген қайталама инфекциямен ауруханаға жатқызылған пациенттерде туберкулездің клиникалық нысандарының ерекшеліктерін және емдеу тиімділігін зерделеу

2) қайталама инфекция қоздырғыштарының дәріге төзімділігі бар туберкулезбен ауыратын науқастардың этиологиялық құрылымын зерделеу

3) қайталама инфекция қоздырғыштарының дәріге төзімділігі бар туберкулезбен ауыратын науқастарда микробқа қарсы препараттарға сезімталдықты зерделеу.

4) Орталық Қазақстанда өкпе туберкулезімен ауруханаға жатқызылған пациенттерден оқшауланған *K. pneumoniae* мысалында MALDI-TOF көмегімен субвидті типтеуді пайдаланудың тиімділігін бағалау.

Ғылыми жаңалығы

Туберкулездің клиникалық түрлерінің ерекшеліктері және туберкулездің дәріге төзімді түрімен біріктірілген қайталама инфекциямен ауруханаға жатқызылған пациенттерде емдеудің тиімділігі зерттелді.

Туберкулездің дәріге төзімді түрімен ауруханаға жатқызылған пациенттерде зерттеу нәтижесінде 2018-2019 жылдар кезеңінде Орталық Қазақстанда қайталама инфекциялар қоздырғыштарының этиологиялық құрылымы анықталды..

Туберкулездің дәріге төзімді түрімен ауруханаға жатқызылған пациенттерде микробқа қарсы препараттарға, ауруханаішілік инфекциялардың қоздырғыштарына сезімталдық анықталды.

Орталық Қазақстанда өкпе туберкулезімен ауруханаға жатқызылған пациенттерден бөлінген MALDI-TOF технологиясы бойынша алғаш рет *K. pneumoniae* субвидтік типтеу жүргізілді (авторлық құқық объектісіне құқықтарды тіркеу туралы куәлік 15.02.2022 ж. № 23607)

Жұмыс нәтижелері Қарағанды облысы Денсаулық сақтау басқармасының "Облыстық туберкулезге қарсы диспансері" КМК, 2019 ж., "ҚМУ"КЕАҚ ғылыми - зерттеу зертханасының тәжірибелік қызметіне енгізілді.

Қорғауға ұсынылатын негізгі тұжырымдар:

1. Дәріге төзімді туберкулезбен (ДТ-ТБ) ауыратын науқастарда екінші микрофлора құрылымында грамтеріс микроорганизмдер, атап айтқанда *Enterobacteriales* қатарына жататын бактериялар (*E. coli*, *Klebsiella spp.*) басым болды. Грампозитивті бактериялар сирек кездеседі. ДТ-ТБ және дәріге сезімтал туберкулез (ДС-ТБ) топтарының микрофлора құрылымында статистикалық тұрғыдан маңызды айырмашылықтар анықталған жоқ

2. Грамтеріс бактерияларға қарсы ең жоғары белсенділік карбапенемдер мен аминогликозидтерде байқалды. Пенициллиндерге төзімділік жиілігі жоғары болғандықтан, олардың клиникалық қолданысы шектеулі.

3. Зерттеу нәтижесінде *Klebsiella pneumoniae* екінші микрофлорасының левофлоксацинге *in vitro* сезімталдығының сенімді төмендеуі анықталды. Бұл факт, мүмкін, ДТ-ТБ емдеу сызбаларында осы антибиотиктің қолданылуына байланысты селекциялық қысыммен түсіндіріледі.

4. *K. pneumoniae* штамдарының субтиптелуі олардың айтарлықтай генетикалық әртүрлілігін көрсетті, бұл инфекцияның поликлоналдық сипатын білдіреді және инфекция көздерінің әртүрлі болуын болжайды.

5. Дәріге төзімді туберкулезбен қатар жүретін екінші спецификалық емес инфекция фиброзды-кавернозды өкпе туберкулезі сияқты созылмалы және үдемелі түрлері бар науқастарда, сондай-ақ «қайталану» және «үзілістен кейінгі ем» түрлері бар науқастарда жиі кездеседі. Төзімді екінші микрофлораның болуы емнің тиімділігін төмендетеді.

Практикалық маңыздылығы

Зерттеу нәтижесінде дәріге төзімді туберкулезбен (ДТ-ТБ) ауыратын ауруханаға жатқызылған науқастардан бөлінген екінші инфекциялар қоздырғыштарының этиологиялық құрылымы мен бактерияға қарсы препараттарға сезімталдығы зерттелді.

Екінші инфекцияның қоздырғышын анықтау және оның антибиотиктерге сезімталдығын бағалау — уақтылы әрі тиімді антибактериалды терапия жүргізуге мүмкіндік береді, бұл өз кезегінде емнің нәтижелілігін арттырып, науқастың стационарда болу мерзімін қысқартуға ықпал етеді.

Зерттеу нәтижелері туберкулезбен ауыратын барлық науқастарға қақырықты микробиологиялық зерттеуден өткізудің қажеттілігін көрсетті.

Диссертациялық жұмыстың басқа ғылыми-зерттеу жұмыстарымен байланысы

Диссертациялық жұмыс Қарағанды облысы денсаулық сақтау басқармасының "Фтизиопульмонология облыстық орталығы" шаруашылық жүргізу құқығындағы коммуналдық мемлекеттік кәсіпорнының, инфекциялық аурулар және фтизиатрия кафедрасының, сондай-ақ «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ-ның ортақ пайдаланудағы зертханасының базасында орындалды.

Автордың жеке үлесі

Автор талдау мен жалпылауға тікелей қатысты әдеби деректер, материалдар жиынтығын ұйымдастыру. Автор материалды жинау мен өңдеуді, талдауды, жалпылауды өз бетінше жүзеге асырды зерттеу нәтижелері және олардың сипаттамасы, барлық тарауларды жазды және рәсімдеді диссертациялық жұмыс. Диссертациялық жұмыс материалдары өңделді және автор 95% көлемінде жеке талданған.

Жұмысты апробациялау

Диссертациялық жұмыстың негізгі ережелері мен нәтижелері ұсынылды:

- "медициналық Микология мәселелері" журналында Медициналық микробиология, эпидемиология, клиникалық Микология және иммунология бойынша Ресей-Қытай конгресі XXII қашқын оқулары ("Қарағандыда өкпе туберкулезімен ауыратын науқастардағы төменгі тыныс жолдарының патогендері" постерлік баяндамасы, 2019 ж.).

-ҚР ДСМ, Алматы Ұлттық фтизиопульмонология ғылыми орталығының 85 жылдық мерейтойына арналған "туберкулез эпидетін жоюдың жаңа тәсілдері" атты Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияда. 2018.

- International Journal of Infectious Diseases тезис 73S (2018).

- ҚМУ КЕАҚ өмір туралы ғылымдар институтының кеңейтілген отырысында (20.09.2024 ж., Қарағанды қ., ҚР)

Жарияланымдар

Диссертация материалдары бойынша 3 мақала – ҚР ҰӘҚ ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету Комитеті ұсынған басылымдарда; Scopus дерекқорына кіретін 2 мақала: Scopus ақпараттық дерекқорына кіретін халықаралық басылымдарда Жарияланымдар (жарияланған кезде 54% және 60%), орыс тіліндегі 3 тезис, қазақ және ағылшын тілдерінде, оның ішінде 1 тезис – нөлдік емес Impact Factor бар басылымдарда. Жұмыс ҚМУ КЕАҚ өмір туралы ғылымдар институтының кеңейтілген отырысында сынақтан өтті.

1 авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне мәліметтер енгізу туралы куәлік.

Диссертацияның құрылымы мен көлемі

Диссертацияда машинкамен басылған мәтіннің 91 беті бар, кіріспе, әдебиетке шолу бөлімдерінен және негізгі бөлімнен тұрады (зерттеу материалдары мен әдістері тараулары, өзіндік зерттеу тараулары), қорытынды, қорытынды, практикалық ұсыныстар, әдебиеттер тізімі (171 дереккөзді қамтиды), 3 қосымша. Диссертациялық жұмыстың материалдары 6 кестемен және 13 суретпен суреттелген.

Зерттеу материалдары мен әдістері

Зерттеуге белгіленген бақылау кезеңінде Облыстық фтизиопульмонология орталығының (ОФО) стационарлық бөлімшелеріне госпитализацияланған барлық науқастар енгізілді.

Зерттеуге қосу критерийлері:

- ✓ Дәріге төзімді өкпе туберкулезі диагнозының верификацияланған (расталған) болуы
- ✓ Дәріге сезімтал өкпе туберкулезі түрлерінің зертханалық расталуы
- ✓ Науқастың жасы – 18 жастан жоғары

Зерттеуден шығару критерийлері:

- ✓ Кәмелетке толмаған пациенттер (18 жасқа дейінгі)

Таңдама қалыптастыру зерттеуге сәйкес келетін пациенттерді толық қамту әдісімен жүргізілді, бұл зерттелетін топтардың кейінгі салыстырмалы талдауға жарамдылығын (репрезентативтілігін)

Зерттеу дизайны әртүрлі дәріге сезімталдықтағы қоздырғыштары бар пациенттер тобы арасындағы клиника-лабораторлық көрсеткіштердің салыстырмалы талдауын жүргізуге мүмкіндік берді.

Зерттеу материалы ретінде туберкулез диагнозы расталған науқастардың қақырығынан алынған микроорганизмдер қызмет етті. *M. tuberculosis* идентификациясы және қосымша микрофлораны өсіру Облыстық фтизиопульмонология орталығының зертханасында жүргізілді.

Егер екінші дәрежелі микрофлора өсімі анықталса, зертханалық процедураларға [28] сәйкес культура табақшалары микроорганизмдердің түрлік идентификациясы мен антибиотиктерге сезімталдығын анықтау үшін НАО «Қазақ медициналық университеті» (ҚМУ) ұжымдық пайдалану зертханасына жеткізілді.

2018–2019 жылдары Қарағанды қаласындағы Облыстық фтизиопульмонология орталығының стационар бөлімшелерінде емделген туберкулезі бар пациенттерден алынған 994 неспецификалық микрофлора үлгілері зерттелді.

Зерттеу міндеттерін шешу мақсатында пациенттер екі топқа бөлінді: I топ (n=103) – дәріге төзімді өкпе туберкулезі формалары бар науқастар; II топ (n=122) – дәріге сезімтал өкпе туберкулезі формалары бар науқастар.

Зерттеу жұмыстары әрі қарай КЕАҚ «ҚМУ» ұжымдық пайдалану зертханасында жүргізілді.

Микробтық изоляттардың түрлік идентификациясы матрицалық лазерлік десорбция/ионизация әдісімен және уақыт ұшу масс-спектрометриясы (MALDI-TOF MS) көмегімен жүзеге асырылды. Зерттеу Германияның Bruker Daltonics компаниясының Microflex LT масс-спектрометрінде стандартты үлгілерді дайындау протоколына сәйкес жүргізілді.

Штаммдарды сақтау және қосымша субтиптеуді қамтамасыз ету үшін бөлінген микроорганизмдер –70°C температурада мұздатылды.

Микроорганизмдердің антибиотиктерге сезімталдығы екі әдіспен анықталды: Мюллер-Хинтон агарында стандартты диск диффузия әдісі; Мюллер-Хинтон бульонында сериялы микроәрілу әдісі. Барлық тестілеу кезеңдері, инкубация жағдайлары, өсудің ингибирлеу аймақтарын өлшеу (диск диффузия әдісі үшін) және минималды тежеу концентрациясын (МТК, микроәрілу әдісі үшін) анықтау, сонымен қатар алынған нәтижелерді талдау Клиникалық және зертханалық стандарттар институтының (CLSI) қазіргі ұсыныстарына толық сәйкес жүргізілді [29].

Антибиотиктерге сезімталдықты анықтаудың сапасын бақылау үшін келесі бақылау штаммдары қолданылды: *E. coli* ATCC®25922, *E. coli* ATCC®35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC®27853, *S. aureus* ATCC®25923.

Антимикробтық сезімталдық деректерін талдау үшін Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының WHONET 2022 бағдарламалық қамтамасыз етуі және AMRcloud бұлттық платформасы қолданылды [30].

MALDI-TOF MS әдісі арқылы субвидтік типтеу үшін *K. pneumoniae* изоляттарының репрезентативті коллекциясы (n=47) құрылды. Бұл қоздырғыш туберкулезі бар пациенттердің 41,25%-ынан анықталды, бұл туберкулез кезінде бактериалды коинфекциялардың жоғары жиілігі туралы қазіргі эпидемиологиялық мәліметтерге сәйкес келеді [31].

Алынған бактериялық спектрлердің файлдары Германияның Bruker Daltonics компаниясының FlexAnalysis 2.4 нұсқасының бағдарламасына импортталып, автоматтандырылған шындалды анықтау жүргізілді [32]

Шығу нүктелерін жою процедурасынан өткен дискриминациялық шыңдар MALDI Biotyper SW (Bruker Daltonics) бағдарламасымен терең талдаудан өткізілді.

Бұл деректерді өңдеу әдістемесі *K. pneumoniae* изоляттарының генетикалық әртүрлілігін жоғары дәлдікпен сипаттауға және субвидтік типтеу мен эпидемиологиялық талдауға сенімді негіз берді.

Антимикробтық препараттарға сезімталдықты талдау және топтарды салыстыру Ресейдің Смоленск қаласындағы [33-35] СГМУ Антимикробтық химиотерапия институты әзірлеген AMRcloud (<http://amrcloud.net>) [30] онлайн платформасының көмегімен жүргізілді.

AMRcloud платформасының статистикалық әдістерін қолдану антибиотик резистенттігінің таралуын дәл бағалауға, пациент топтары арасында статистикалық негізделген салыстырулар жүргізуге, көптестіктегі қателерді бақылауға және халықаралық стандарттарға сай нәтижелердің қайталануына мүмкіндік береді.

Осы кешенді статистикалық талдау әдістемесі мен AMRcloud платформасының мүмкіндіктері зерттеу нәтижелерінің сенімді деңгейін қамтамасыз етті.

Қорытындылар:

1. Дәріге төзімді туберкулездің (ДТ-ТБ) екіншілік спецификалық емес инфекциямен жиі бірігетіні анықталды. Бұл, әсіресе, созылмалы және өршу кезеңіндегі түрлері бар науқастарда (фиброзды-каверналы өкпе туберкулезі – 16,5%, $p < 0,05$), сондай-ақ «Рецидив» типіндегі туберкулезі бар науқастарда (30,1%, $p = 0,017$) және «Емдеуді тоқтатқаннан кейінгі емдеу» тобына жатқандарда (12,62%, $p < 0,001$) жиі кездеседі. Екіншілік микрофлораның төзімді болуы емнің тиімділігін төмендетеді: ДТ-ТБ тобының емделу деңгейі («емделген» және «емді аяқтаған») 58,22% құрады, ал бақылау тобында – 79,51% ($p < 0,05$).
2. ДТ-ТБ науқастарындағы екіншілік микрофлора құрылымында грамтеріс микроорганизмдер басым болды, оның ішінде *Enterobacteriales* тәрізді бактериялар (*E. coli* – 27,2%, *Klebsiella spp.* – 24,3%). Ферменттамайтын бактериялардың үлесі 12,7% (*A. baumannii* – 4,9%, *P. aeruginosa* – 7,8%). Грампозитивті бактериялар (*S. aureus* – 13,6%, *S. pneumoniae* – 5,8%) сирек кездеседі. ДТ-ТБ және ДС-ТБ топтары арасындағы микрофлора құрылымында статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталған жоқ.
3. Грамтеріс бактерияларға ең жоғары белсенділік карбапенемдерде байқалды (*Enterobacteriales* отбасында сезімталдық $> 80\%$, ферменттамайтын бактерияларда $> 50\%$) және аминогликозидтерде (гентамицинге сезімталдық $> 80\%$, амикацинге $> 90\%$). Пенициллиндерге жоғары дәрежеде төзімділік тіркелді (50%-дан астам), бұл олардың клиникалық қолданылуын шектейді.
4. ДТ-ТБ тобында екіншілік микрофлорадағы *K. pneumoniae* бактериясының левофлоксацинге сезімталдығы *in vitro* деңгейде статистикалық маңызы бар түрде төмендегені анықталды (төзімділік деңгейі 40%, $p < 0,05$). Бұл, ең

алдымен, осы антибиотикті ДТ-ТБ емдеу схемаларында қолдануға байланысты селективті қысымның әсері болуы мүмкін.

5. *K. pneumoniae* штаммдарын субтиптеу нәтижесінде олардың генетикалық әртүрлілігі айқындалды, бұл инфекцияның поликлоналды сипатын көрсетеді және басым түрде әртүрлі жұқтыру көздерінің болуын болжайды.

Практикалық ұсыныстар

· Дәріге төзімді туберкулезі (ДТ-ТБ) бар науқастарға екіншілік инфекцияны ерте анықтау және түзету үшін микробиологиялық зерттеу жүргізу қажет.

· ДТ-ТБ науқастарына екіншілік инфекцияларды эмпирикалық емдеуді тағайындағанда, грамтеріс бактерияларға, әсіресе Enterobacterales және ферменттамайтын патогендерге белсенді препараттарға басымдық беру қажет.

· Карбапенемдер және аминогликозидтер (әсіресе амикацин) грамтеріс микрофлора туғызған ауыр инфекцияларды емдеуде емдеудің таңдамалы препараттары ретінде қарастырылуы мүмкін. Пенициллин тобына жататын препараттарды сезімталдықты анықтамай қолдану ұсынылмайды.

· ДТ-ТБ науқастарындағы екіншілік инфекцияларды емдеуде левофлоксацинді абайлап қолдану қажет. Оның тағайындалуынан бұрын сезімталдықты тестілеу өткізу орынды.

Қолданылған әдебиеттер тізімі

- 1 . World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2023 Geneva.
2. <https://www.who.int/ru/news/item/17-05-2024-who-updates-list-of-drug-resistant-bacteria-most-threatening-to-human-health>

3. 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
4. Available at: <https://endtb.org/kazakhstan> (Accessed December 24, 2023).
5. Available at: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/tuberculosis> (Accessed December 24, 2023).
6. Skak K., Nurtazina Zh.B., Tabriz N.S. Tuberculosis multidrug-resistant. Literature reviews. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]*. – 2016. – 6 - pp. 179-192.
7. 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.
8. Вишневский Б.И Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза. // *Медицинский альянс*.-2017.- №1 - С.29-35.
9. 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.
10. 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>
11. 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](https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-1-76-84).
12. 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.
13. 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.
14. Нуртазина Ж.Б., Табриз Н.С. Микрофлора мокроты у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью // *Научное Образование*. – 2020. - №3 (8). – С. 125-128.
15. Гергерт В.Я., Авербах М.М., Эргешов А.Э. Иммунологические аспекты патогенеза туберкулеза. *Терапевтический архив*. - 2019. - 91 (11): - С. 90-97.

16. 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.
17. Гумилевский Б.Ю., Гумилевская О.П., Комарова Е.А. // Лабораторная медицина. – 2023 – Т. 14 - №3-4. – С. 61-67.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Жангиреев А.А., Дильмагамбетов Д.С., Танжарыкова Г.Н., Алмагамбетова А.С., Байсалбаев Б.С., Ермекбаева К.Ж. Рецидивы туберкулеза легких: причины, факторы риска (обзор литературы) // [НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова»](#) – 2023 - № 3 (65) – С. 107-117.
23. 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.
24. 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.
25. Giller D. B, Giller B. D., Giller G. V., Shcherbakova G. V., Bizhanov A. V., Enilenis I. I., Glotov A. A. Treatment of pulmonary tuberculosis: past and present // Eur J Cardiothorac Surg"[jour] - 2018 May – 53 (5) - 967-972.
26. 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.
27. 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.

28. 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]

29. 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

30. 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.

31. 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.

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

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

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

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