

НАО «Карагандинский медицинский университет»

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на соискание степени
доктора философии (PhD)

Тема: «Антибиотикорезистентность возбудителей вторичной бактериальной инфекции у госпитализированных пациентов с лекарственно устойчивым туберкулезом»

Специальность: 6D110100 «Медицина»

Исполнитель: докторант Нуртазина Жанара Богдатовна

Научный консультант: д.м.н., зав.кафедрой инфекционных болезней и фтизиатрии Тэбриз Н.С.

Зарубежный научный консультант: д.м.н., профессор, Азизов И. С., г. Смоленск

Зарубежный научный консультант: MD, MPH доцент Гарвардской медицинской школы, Michael Leonard Rich

2025 г.

Актуальность.

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].

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 [3]. 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 [2].

В настоящее время эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Казахстане улучшается, но остается актуальной проблемой.

Показатель заболеваемости туберкулезом снизился с 81,7 в 2018 году до 36,5 на 100 тыс. населения в 2022 г., что составляет 55,3% и смертности – с 7,4 в 2018 году до 1,6 в 2022 г., что составляет 78,4%. Однако, проблема туберкулеза с лекарственной устойчивостью остается актуальной в стране [4]. 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 [5].

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 [6, 7, 8, 9]. 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 [10, 11, 12, 13].

Больные туберкулезом легких получают длительные курсы антибиотикотерапии, вследствие этого нередко развивается устойчивая вторичная микрофлора, а именно, условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) [14].

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 туберкулезной 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 [15, 16, 17].

Вторичные инфекции, возникающие в виде неспецифических бронхитов, пневмоний и осложняющие течение фиброзно-кавернозного туберкулеза, инфильтративного туберкулеза, туберкулом, разнообразны и не всегда представлены определенным возбудителем [18].

Частота сочетания туберкулеза с неспецифическими заболеваниями органов дыхания может колебаться от 7% до 49% [19, 20, 21]. У больных с рецидивами туберкулеза легких хронические неспецифические заболевания органов дыхания встречаются в 17,5 - 63,2% случаев [22].

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 [23,24,25].

В 10,2% причиной смерти больных с активным туберкулезом являются неспецифические заболевания органов дыхания [26].

Своевременная диагностика вторичной инфекции нижних дыхательных путей (НДП) у больных туберкулезом легких и адекватное лечение - вопрос, требующий внимания современной фтизиатрии [19].

Бактериологический анализ мокроты, бронхиального секрета на обнаружение условно - патогенных микроорганизмов, отличных от

M. tuberculosis, в рутинной фтизиатрической практике выполняется не чаще чем в 10% случаев, в основном у тяжёлых пациентов [27].

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 с 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 инфекции 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 "Областной противотуберкулезный диспансер" управления здравоохранения Карагандинской области, 2019 г., научно - исследовательскую лабораторию 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 группе пенициллинов, 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.

Связь диссертации с другими научно-исследовательскими работами

Диссертация выполнялась на базе КГП на ПХВ "Областной центр фтизиопульмонологии" управления здравоохранения Карагандинской области, на кафедре инфекционных болезней и фтизиатрии, лаборатории коллективного пользования НАО «КМУ».

Личный вклад автора

Автор принял непосредственное участие в анализе и обобщении литературных данных, организации набора материала. Автор самостоятельно осуществил сбор и 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%.

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 г.).

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

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

- на расширенном заседании Института наук о жизни НАО МУК (20.09.2024 г. Караганда, РК)

Публикации

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 МУК.

1 свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом.

Структура и объем диссертации

Диссертация содержит 91 страницу машинописного текста, состоит из разделов введение, обзор литературы, и основной части (глав материалы и методы исследования, глав собственных исследований), заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы (включающего в себя 171 источника), 3 приложения. Материалы диссертационной работы иллюстрированы 6 таблицами и 13 рисунками.

Материалы и методы исследования.

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 [28] транспортировались в лабораторию коллективного пользования НАО «КМУ» для проведения видовой идентификации микроорганизмов и определения их чувствительности к антибиотикам.

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.

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.

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

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) [29].

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 [30].

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 [31].

Полученные файлы данных бактериальных спектров были импортированы в программное обеспечение FlexAnalysis версии 2.4 (Bruker Daltonics, Германия) [32] для выполнения автоматизированного выделения пиков.

Дискриминирующие пики, выявленные после процедуры удаления выбросов, подверглись углубленному анализу с использованием программного обеспечения MALDI Biotyper SW (Bruker Daltonics).

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.

Анализ чувствительности к антимикробным препаратам и сравнение групп было выполнено с использованием специализированной онлайн-платформы AMRcloud (<http://amrcloud.net>) [30]. Данная уникальная российская платформа представляет собой веб-приложение для анализа и обмена данными мониторинга антибиотикорезистентности, разработанное Институтом антимикробной химиотерапии СГМУ (Смоленск) [33-35].

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.

ВЫВОДЫ:

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 *Enterobacteriales* (*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 *Enterobacteriales* 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 due to 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 *Enterobacteriales* 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 пенициллина 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 использованной литературы:

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.
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. 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.

26. Плотников В. П., Перминова И. В., Черных Е. Е., Лаптев С. П. Случай сочетания рака легкого и фиброзно-кавернозного туберкулеза легких // Туберкулёз 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/>