

Получена: 28 ноября 2016 / Принята: 14 декабря 2016 / Опубликовано online: 30 декабря 2016

УДК 616.24.002.5-085

КӨП ДӘРІЛЕРГЕ ТӨЗІМДІ ТУБЕРКУЛЕЗ. ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Кулия Скак, <http://orcid.org/0000-0003-4131-9491>,

Жанара Б. Нуртазина, Нурлан С. Тәбриз

¹Қарағанды Мемлекеттік Медицина Университеті,
Фтизиатрия кафедрасы, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы

Түйіндеме

Кіріспе. Дәріге төзімді туберкулез біздің заманымыздың жаһандық мәселелердің бірі болып табылады. ДДСҰ мәліметі бойынша жыл сайын жарты миллион көптеген дәріге төзімді туберкулездің жаңа жағдайы тіркеледі. Көптеген дәріге төзімді туберкулездің өлім-жітім көрсеткіші және емдеу құны жоғары.

Мақсат. Зерттеу мақсатымыз ТМД елдерінде, бүкіл әлемде және Қазақстанда көптеген дәріге төзімді туберкулез мәселелерін зерттеуге болды.

Зерттеу әдістері. Бұл шолуда ҚДТ ТБ негізгі мәселелері қаралды, 1999 жылдан 2016 жыл аралығындағы ғылыми-зерттеу зерделенді. Ғылыми мақалаларды әдебиетке қосу критерийі Қазақстанда, ТМД елдерінде, бүкіл әлемде зерттеу болды. Тақырыбымызға байланысты 250 мақалалар анықталды, оның ішінде 51 мақала біздің зерттеу жұмысымыздың негізгі мақсатына қатысты болды.

Нәтижелер. Әдебиеттерге шолу әлеуметтік ауру ретінде туберкулез Қазақстандағы және бүкіл әлемде маңызды мәселе болып қалуда. Туберкулез қазіргі уақытта жұқпалы аурулардың арасында өлім-жітім себептерінің құрылымында бірінші орынға ие екенін көрсетеді. Туберкулез бойынша ем тиімділігі және жоғары өлім-жітім негізгі себептерінің бірі туберкулезге қарсы препараттарға *Mycobacterium* туберкулез кеңінен көптеген дәрілік төзімділік екенін көрсетті.

Қорытынды. ТМБ дәрілік препараттарға төзімділік міселесі туберкулезбен күресу үшін үлкен қауіп төндіреді, сондай-ақ денсаулық сақтау саласындағы ғаламдық қауіпсіздік жөніндегі жоғары деңгейде бақылау субъектісі болып табылады

Түйінді сөздер. туберкулез, туберкулез микобактериясы, көптеген дәріге төзімділік, ауқымды дәріге төзімділік.

Резюме

ТУБЕРКУЛЕЗ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Кулия Скак, <http://orcid.org/0000-0003-4131-9491>,

Жанара Б. Нуртазина, Нурлан С. Табриз

¹Қарагандинский государственный медицинский университет,
Кафедра фтизиатрии, г. Караганда, Республика Казахстан

Введение. Лекарственно устойчивый туберкулез является глобальной проблемой современности. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется полмиллиона новых случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ). Туберкулез с лекарственной устойчивостью характеризуется высокими показателями смертности, при сложности и высокой стоимости его лечения.

Целью нашего исследования было изучение проблем МЛУ ТБ во всем мире, в странах ближнего зарубежья, в Казахстане.

Методы исследования. Для достижения поставленной цели нами проведен поиск и анализ научных публикаций по проблеме МЛУ ТБ в странах ближнего и дальнего зарубежья и в Казахстане, которые были изучены в исследованиях за период с 1999 по 2016 годы. Все принятые к формированию обзора работы были индексируются в базах данных PubMed, Электронная библиотека, Google Scholar, с использованием следующих поисковых фильтров «множественная лекарственная устойчивость», «широкая лекарственная устойчивость», опубликованные на английском, казахском и русском языках, а также полные версии статей с четко сформулированными и статистически доказанными выводами. Критериями исключения публикаций в обзор стали резюме докладов, газетные публикации и личные сообщения. Были найдены 250 публикаций по теме МЛУ ТБ, из них отвечали основной цели нашего исследования 51 публикация.

Результаты. Обзор литературы показал, что туберкулез как социально обусловленное заболевание продолжает оставаться серьезной проблемой в Казахстане и в мире, занимая первое место в структуре причин смертности от инфекционных заболеваний в настоящее время. Одной из основных причин низкой эффективности лечения и высокой смертности от туберкулеза явилось широкое распространение множественной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам.

Выводы. Проблема устойчивости МБТ к лекарственным препаратам создает большую угрозу для борьбы с туберкулезом и остается предметом повышенного контроля в отношении глобальной безопасности в области здравоохранения.

Ключевые слова: туберкулез, микобактерии туберкулеза, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость.

Summary

TUBERCULOSIS MULTIDRUG-RESISTANT. (LITERATURE REVIEWS)

Kuliya Skak, <http://orcid.org/0000-0003-4131-9491>,

Zhanara B. Nurtazina, Nurlan S. Tabriz

**Karaganda State Medical University, Department of Tuberculosis,
Karaganda, Kazakhstan**

Introduction. Drug-resistant tuberculosis is a global challenge of our time. According to WHO, each year half a million new cases of MDR-TB. Tuberculosis drug resistance is characterized by high mortality rates, while the complexity and high cost of its treatment.

The aim of the study was to examine the problems of MDR-TB worldwide in the CIS countries, in Kazakhstan.

Research methods. This review considers the main problem of MDR-TB, which have been studied in the research for the period from 1999 to 2016. The criterion for inclusion in the publication of the review was to study all over the world, in the CIS countries, in Kazakhstan. 250 publications on the topic of MDR-TB, of which meet the main goal of our study 51 publications were found.

Results. Review of the literature showed that the tuberculosis as a socially mediated diseases remains a serious problem in Kazakhstan and in the whole world, ranking first in the structure of causes of death from infectious diseases today. One of the main reasons for the low efficacy and the high death rate from tuberculosis was widespread multidrug resistance of Mycobacterium tuberculosis to anti-TB drugs.

Conclusions. The problem MBT drug resistance poses a great threat to TB control, and is the subject of increased controls on global health security.

Keywords: tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, multidrug-resistant, extensively drug-resistant.

Библиографическая ссылка:

Skak K., Nurtazina Zh.B., Tabriz N.S. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2016. № 6. С. 179-192.

Skak K., Nurtazina Zh.B., Tabriz N.S. Tuberculosis multidrug-resistant. Literature reviews. Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2016, 6, pp. 179-192.

Skak K., Nurtazina Zh.B., Tabriz N.S. Көп дәрілерге төзімді туберкулез. Әдебиеттерге шолу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. № 6. Б. 179-192.

Кіріспе. Дәріге төзімді туберкулез біздің заманымыздың жаһандық мәселелердің бірі болып табылады. ДДСҰ мәліметі бойынша жыл сайын жарты миллион көптеген дәріге төзімді туберкулездің жаңа жағдайы тіркеледі. Көптеген дәріге төзімді туберкулездің өлім-жітім көрсеткіші және емдеу құны жоғары.

Зерттеу мақсатымыз ТМД елдерінде, бүкіл әлемде және Қазақстанда көптеген дәріге төзімді туберкулез мәселелерін зерттеу болды.

Зерттеу әдістері. Қойылған мақсатқа жету үшін осы 250 жариялаулардың және онлайн қорлардың жүйелі түрде іздестіру жүргізіліп және талдау жасалды, келесі талдау үшін 51 көздердің таңдалып алынды. Жасалған шолу осы мақалалардың сараптамасына негізделген. Дерек көздерді іріктеу критерийлері әлемде және біздің еліміздегі диагностикалық әдістерін зерттеу және емдеу тиімділігін нәтижелерін ұсыналған әдеби мәліметтер.

Шолуды қалыптастыру үшін барлық қабылданған жұмыстар индекстелген деректер базасына PubMed, электрондық кітапхана, Google Scholar болды.

Қосу критерийлері шолуда жарияланымдар болды: (1999 жылдан бастап 2016 жылға дейін) 16 жыл тереңдігі анық тұжырымдалған және статистикалық дәлелденген қорытындылар бар көздері.

Шығару критерийлері: газет мақалалар және жеке хабарлар, жарияланбаған деректер, 1999 жылдан бұрын жарияланған ғылыми мақалалар.

Әдеби шолу қалыптастыру үшін іздеу сұрауларының негізгі кілттері келесі элементтеріне ұсынылды: «туберкулез», «туберкулез микобактериясы», «көптеген дәріге төзімділік», «ауқымды дәріге төзімділік».

Нәтижелер. Әдебиеттерге шолу әлеуметтік ауру ретінде туберкулез

Қазақстандағы және бүкіл әлемде маңызды мәселе болып қалуда. Туберкулез қазіргі уақытта жұқпалы аурулардың арасында өлім-жітім себептерінің құрылымында бірінші орынға ие екенін көрсетеді. Туберкулез бойынша ем тиімділігі және жоғары өлім-жітім негізгі себептерінің бірі туберкулезге қарсы препараттарға *Mycobacterium* туберкулез кеңінен көптеген дәрілік төзімділік екенін көрсетті.

Туберкулез (ТБ) ауруы бірнеше ғасырлардан бері дүние жүзі бойынша қоғамдық денсаулық сақтаудың маңызды басты мәселелерінің бірі болып келеді. Дүниежүзінде аптасына 30000 адам туберкулез ауруынан көз жұмады. Қазіргі таңда дүниежүзінің 2 миллиардтан астам адамы туберкулез ауруын жұқтырған, олар кейін туберкулез ауруын тудырудың негізгі себепкері болып отыр. Дүние жүзілік денсаулық сақтау ұйымының (ДДСҰ-ның) мәліметтеріне қарағанда, туберкулез ауруы 2020 жылға дейін дүние жүзіндегі 10 ауыр аурудың бірі болып қалмақ, 2012 жылы әлемде 8,6 миллион адам туберкулезбен ауырып, 1,3 миллион адам туберкулезден қайтыс болған [37,42,45].

Туберкулез қандайда бір инфекция агентінен өлу бойынша Адамның имундық тапшылық вирусы / жүре пайда болған имундық дефицитінің синдромынан (АИТВ/ЖИТС) кейін екінші орында тұр. ДДСҰ мәліметі бойынша 2010 жылы 8,8 миллион адам ТБ ауырған және 1,4 миллион адам осы аурудан көз жұмған. 95% астам жағдайда ТБ табыс көзі орташа және төмен елдерде және осы аурудан 15 пен 44 жас аралығындағы әйелдердің өлімінің себебі болып отыр. Осыған байланысты туберкулез адамзатқа көптеген шығын әкелуде және басқа да инфекциялық ауруларға қарағанда көптеген адам өмірін әкетуде. Соңғы екі жыл жаһандық экономикалық дағдарыспен өршіп

түр. Болжамға сәйкес туберкулез 2020 жылға дейін адамзатқа ауыр тиетін әлемдегі он аурудың бірі болып отыр [6,7].

Туберкулез ауруы – жазылатын ауру, бірақ дұрыс ем жүргізілмесе ол екі негізгі туберкулезге қарсы дәрілерге төзімді (HR) көп дәріге төзімді туберкулез дамиды. 2014 жылы әлем бойынша тіркелген барлық туберкулездің 480000 көп дәріге төзімді туберкулез анықталған және 190000 адам көп дәріге төзімді туберкулезден қайтыс болған. 2014 жылы бүкіл әлемде тіркелген барлық 480000 көп дәріге төзімді туберкулездің жиі анықталғаны тынықмұхит аймағы – 19%. Жалпы алғанда 2014 жылы 111000 адам көп дәріге төзімді туберкулезбен ем қабылдауды бастаған, яғни 2013 жылғымен салыстырғанда 14%-ға жоғарылаған. Еуропа елдерінің көп дәріге төзімді туберкулез жиі анықталған Эстония, Литва және Латвия мемлекеттерінде 28-37% науқастар емдік курстарының өткендігін хабарлайды [46,47].

Көп дәріге төзімді туберкулез (ҚДТ ТБ) жаһандық көлемдегі мәселесі соңғы 15 жылда болды, әсіресе Шығыс Еуропа және Тәуелсіз Мемлекеттер Достастығы (ТМД) елдерінде туберкулезге қарсы препаратқа көптеген дәрілік тұрақтылықтар байқалып отыр. Аталған мемлекеттердегі экономикалық, саяси және әлеуметтік мәселелер ХХ жүзжылдық соңында денсаулық сақтау жүйесін өзгертуге, оны жеткіліксіз қаржыландыруға алып келді, ол туберкулезбен ауыру сияқты денсаулық сақтаудың негізгі көрсеткіштерінен көрініс тапты [8].

ДДСҰ-ның мәлімдемесі бойынша Еуропа елдерінде туберкулезбен алғаш рет анықталғандар арасында дәріге төзімділік көрсеткіштері Финляндияда - 1%, Голландияда - 0,5% құрады [24,43].

ДДСҰ мәліметтері бойынша жыл сайын ҚДТ ТБ жарты миллионнан астам жағдайы тіркеледі. Дәрілік тұрақтылығы бар туберкулезде оның күрделілігі мен оны емдеудегі қиындықтарға байланысты өлім көп. Туберкулездің көптеген дәрілік тұрақтылық формаларының бірі ауқымды дәрілік төзімді туберкулез болып табылады, науқастан ҚДТ ТБ байқалғанда ол ең бір әсерлі екінші қатардағы препараттарға

төзімділік байқалады (жоқ дегенде фторхинолондар мен инъекциялық екінші қатардағы препараттар) [11,12,16].

Дүние жүзілік денсаулық сақтау ұйымы (ДДСҰ) 13 қазан 2016 жылы 2015 жылы Туберкулезбен жаһандық күрес туралы баяндама шығарды, онда қорқынышты цифрлар берілген. 2015 жылы туберкулезден өлу 1,8 млн артқан 2014 жылы 1,5 млн болатын. Сонымен қоса қолда бар баға бойынша науқастардың 41% диагностикаланбаған және ем алып жатқан жоқ. Адамдарға ем көрсетуді қамту төменгі деңгейде болып отыр, туберкулездің дәрілік төзімді формасымен ауырып қалғандардың 2015 жылы тек 20% ғана қажетті еммен қамтамасыз етілген [17].

Туберкулез (ТБ) әлем бойынша өлім тудырушы басты 10 себептерінің бірі. 2015 жылы туберкулезбен 10,4 миллион адам ауырып қалды және 1,8 миллион адам (оның ішінде 0,4 миллион адам АИТВ) осы аурудан қайтыс болғандар. Туберкулезден қайтыс болудың 95% жағдайы табыс көлемі аз елдерде болып отыр. 2015 жылғы баға бойынша әлем бойынша 480000 адамда көптеген дәрілік төзімділігі бар туберкулезбен ауырады (ҚДТ ТБ).

2000 жылдан туберкулезбен ауыру орта есеппен жылына 1,5% кеміді. 2020 жылы туберкулезді жою бойынша Стратегияның бақылау көрсеткішіне қол жеткізу үшін ол қарқынды жылына 4–5% төмендету қажет. 2000 жылдан 2015 жыл аралығындағы баға бойынша туберкулезді диагностикалау мен емдеудің арқасында 49 миллион адам өмірі құтқарылды [17].

Көптеген дәрілік төзімділігі бар туберкулездің таралу жиілігі әр елде әр түрлі көлемде дамып отыр: АҚШ 3,5%, Францияда – 0,5%, Англия мен Уэлсте – 0,6%, Швейцарияда – 1,7%, Италияда – 2,5%, туберкулез көп тараған елдерден келушілер тұрғындарға қарағанда көп [18].

Ресей туберкулездің дәрілік тұрақтылығын кең тараған елдердің біріне жатады [19]. Туберкулез микобактерияларының дәрілік төзімділігі қазіргі заманғы фтизиатрияның басты мәселелерінің бірі болып отыр. Фтизиатриядағы аурудың таралуы мен дәрілік төзімділік мәселесі тиімді антибактериалдық

препараттар спекторының шектеулігімен ушығып және емдеу курсының ұзақтығымен де шектеліп отыр [20].

Орта Азия елдерінде туберкулезбен ауыру деңгейі ең жоғары, ал Көп дәріге төзімді туберкулез жағдайы орталық азия елдерінде әлем бойынша алдыңғы орында тұр (2015 ДДСҰ). Орта Азия елдерінде туберкулезбен ауырғандар саны бойынша Еуропа мен Орталық Азия елдері арасында бастапқы «бестік» қатарында. Қазақстан аталған тізімде үшінші орында ауырғандар саны 100 мың тұрғынға шаққанда 139 науқастан келеді. Орта есеппен Еуропа мен Орталық Азияда ауырғандар саны 100 мың адамға шаққанда 39 жағдай. 133 тек 34 мемлекет қана аумақтық ДДСҰ зерттеуіне 2013 және 2014 жылдары қатысты кешенді ұлттық жоспары бар және антибиоттикке және басқа да микробқа қарсы препараттарға төзімділік мәселелерін шешуде стратегиясы бар [21].

Туберкулездің сырқаттылық көрсеткішінің төмендеу және тұрақтылық кезеңдері әлемде соңғы онжылда барлық жерлерде өзгерістерін көрсетіп отырды, яғни жедел үдемелі және мультирезистентті түрлерінің көбеюімен сипатталады. Ол қазіргі заманымыздың өзекті мәселелерінің бірі болып қалмақ. 21 ғасырдың алғашқы 10 жылдығында көпдәріге төзімді туберкулез дүниежүзінде жыл сайын көбейіп келеді, жыл сайын анықталатын 9 миллион науқастар арасында дәріге төзімділік 5% құрайды, ал бұл көрсеткіштер Тәуелсіз Мемлекеттер Достастығы (ТМД) елдерінде 3-6 есеге көп болып келеді. Алдын ала көрсетілген мәліметтерге сүйенсек, туберкулезбен алғаш анықталғандар бацилла бөлетін науқастардың ішінде 20%-ға жуығы туберкулезге қарсы дәрілерге төзімді болып келеді екен. Әлем бойынша көп дәріге төзімділігі алғаш анықталып тіркелген науқастар Ресейде, (Мурманскіде - (28%), сонымен қатар Қазақстанда (25%), Молдовада (25%), Тәжікстанда (17%), Латвияда (15%), Эстонияда (12%) болды [5,9,22,39,40].

Туберкулездің осы формасы жаңа бактерия бөлу және қайталанатын жағдайда емдеу: Болгарияда – 2,0 және 24%, Арменияда – 9,4 және 43%, Грузияда – 9,5

және 31%, Латвияда – 10 және 24%, Литвада – 11 және 52%, Қырғызстанда – 14 және 39%, Қазақстанда – 14 және 45%, Өзбекстанда – 14 – 49%, Украинада – 16 және 44%, Тәжікстанда – 17 және 62%, Эстонияда - 18 және 44%, Ресей Федерациясында – 18 және 46%, Молдовада – 19 және 65%, Өзербайжанда – 22 және 56% демек (ДДСҰ мәліметі бойынша 2010-2011жж.) [32, 33, 48, 28].

ДДСҰ бағасы бойынша 2011 және 2015 жылдар аралығында ТБ МР 2 миллионнан артық жағдайы анықталатын болады. Соңғы мәліметтер бойынша жыл сайын әлемде шамамен 450 000 жуық ҚДТ ТБ анықталуды, Қытай, Индия және Ресей елдеріне барлық жағдайдың 50% келеді. Әлемнің көптеген елдерінде 2011 жылы 5% жаңа және бұрын туберкулезден емделген пациенттерде ҚДТ ТБ тесттелді және тек тіркелген пациенттердің ішіндегі 20% ғана адекватты терапия алып отыр [26,27,28].

ҚДТ ТБ кең тарауының негізгі себептерінің бірі инфекциялық бақылау шараларын аумақты туберкулезге қарсы стационарларда және аудандық деңгейдегі ауруханаларда дұрыс сақтамауынан болып отыр, онда барлық науқастар: бірінші рет ТБ анықталғандар мен дәріге сезімталдығы сақталған ауру рецидивтері мен ҚДТ ТБ бар науқастар ДТТ нәтижесін алғанға дейін бірге орналасады. ДТТ нәтижесін алғанға дейін аудандық және ауданаралық ТБ емдеу стационарындағы емдеудегі науқастың орта есеппен 2-3 ай уақыты кетеді [29,30,31].

ТБ бойынша эпидемиологиялық ситуацияға елдегі көші-қон жағдайы да теріс әсер етіп отыр, сонымен қатар ТБ\АИТВ, алкоголь ішімдіктерін ішетін, ішкі және сыртқы көші-қон, аз қамтылған отбасылар, түрмеде отырғандар, түрмеден босағандар да тәуекелі көп тұрғындар санының тұрақты өсуіне әсер етіп отыр.

Адам өміріне аса қауіп тудыратын дәріге төзімділік антибактериальды ем барысында тоқтамсыз өз көрінісімен көрініп отырады. Әлемнің көп елдерінде және ТМД елдерінде денсаулықсақтау жүйесіндегі басты мәселелерінің бірі көп дәріге төзімді туберкулез науқастарының кеңінен таралуы болып табылады, сондықтан ол сол ауруға

қарсы жүргізілетін іс-шара жұмыстарына өз кедергісін тигізіп келеді. [1]. Туберкулез микобактериясында көп дәріге төзімділіктің пайда болу себептері антибактериальды химиотерапияның тәртібінің бұзылыстары, емнің толық аяқталмауы, дәрілік препараттарды уақтылы қабылдамауынан, туберкулезге қарсы препараттарды қамтамасыз етудің іркілістері болып табылады [3, 4, 10]. Туберкулез микобактериясының дәріге төзімділік штамдарының таралуына қолайлы жағдай жасап тудыратын жағдай дұрыс емес химиотерапиялық ем, айтып өткендей жалпы халық немесе кейбір топтары арасында әлеуметтік және экономикалық жағымсыз жағдайын тудырады. Сонымен қатар тәртібі ассоциальды, яғни өз әлеуметтік жауапкершілігінен айрылғандармен қатар өз денсаулықтарына немқұрайлы қарайтындар да өз үлестерін қосып отырды [2].

Туберкулездің дәріге төзімді микобактериялар түрлері клиникалық және эпидемиологиялық ықпалымен қатар экономикалық мәні де бар. Мұндай науқастарды емдеу кезінде дәріге сезімталдылығы сақталған туберкулез науқастарын емдеумен салыстырғанда едәуір қымбатқа соғады. Өйткені дәріге төзімділігі сақталған туберкулез науқастарды емдеу кезінде ем нәтижесіне дейінгі уақыт біршама ұзарып, туберкулезге қарсы дәрілердің шығының көбейтеді. Бұл шығын дәрілерге төленетін қаражат саның едәуір көп сұранысқа әкеліп соғады [14].

Қазіргі заманда ДТ ТБ артып келеді, атап айтқанда КДТ ТБ артып отыр. Дәрілік төзімділік (ДТ) ем нәтижесіне ғана емес, сонымен қатар аталған туберкулез түрін емдеудегі экономикалық шығындарды да арттырып отыр, әсіресе екі негізгі тиімді препараттарға (изониазид және рифампицин) төзімділік экономикалық шығынды арттыруда. Дәрілік тұрақтылық көрсеткіші туберкулезбен күресудің Ұлттық бағдарламасын жүзеге асырудың маңызды индикаторы болып саналады.

Біріншілік дәрілік төзімділік КДТ ТБ ол бұрын туберкулезге қарсы препараттарды бұрын қабылдамаған немесе 1 айдан артық емес уақыт емделген науқастарда анықталатын дәрілік төзімділік. Генетикалық

әдістерді пайдалана отырып біріншілік дәрілік төзімділікті зерттеу аумақтағы эпидемиологиялық жағдайды зерттеуге мүмкіндік береді, себебі тұрғындар арасында инфекция тарау деңгейін көрсетеді.

Жүре пайда болған (екіншілік) дәрілік төзімділік: ол дәрілік төзімділік, туберкулезге қарсы препараттармен емдеу барысында қалыптасады (әдетте бір айдан артық уақытта) немесе туберкулез қайталанған жағдайда анықталуы және генотиптеу барысында нақтыланған. Қайталанған жағдай оның ішінде туберкулез рецидиві қайталанған инфекция нәтижесі де болуы мүмкін [31].

Mycobacterium tuberculosis (ТМБ) көптеген дәрілік төзімділігі бар штамдарының таралуы көп қауіп төндіреді. Туберкулез микобактерияларындағы мынандай дәрілік төзімділік жағдайларын айырып қарауға болады:

1. Монорезистенттік – туберкулез бактерияларының бірінші қатардағы бір ғана туберкулезге қарсы препаратқа дәрілік төзімділігі.

2. Полирезистенттік – ол екі немесе одан да көп туберкулезге қарсы препаратқа төзімділік, оған изониазид және рифампицин бірге төзімділік жатпайды.

3. Көптеген дәрілік төзімділік (КДТ) – полирезистенттік штамдар арасындағы төзімділік онда бір мезетте изониазид және рифампицинге де төзімділік байқалады онда ол басқа препараттарға резистенттікке тәуелсіз (Multidrugresistance - MDR) [21,32].

4. Ауқымды дәрілік төзімділік ол КДТ ТБ ретінде кем дегенде рифампицин және изониазидке төзімділік сонымен қатар – қандайда болмасын фторхинолондар мен екінші қатардағы инъекциондық дәрілерге төзімділік (канамицин, амикацин немесе капреомицин). Ондай штамдар 9 препаратқа төзімді болуы мүмкін.

Антибактериальды препараттарға төзімділік – заңды құбылыс, ол негізгі биологиялық заң, ол түрдің қоршаған ортаға бейімделуін көрсетеді. Әдебиеттерде туберкулез микобактерияларының дәрілік төзімділігінің екі теориясы қалыптасып отыр: [33,35]

- адаптация (бейімделу) теориясы микроорганизм қасиеттерінің өзгеруін, оның

қоршаған ортаға адекватты өзгерісін көрсетеді.

- микробактерияның дәрілік төзімділігінің дамуы бактериялық клетканың химияпрепараттар әсерімен өзгерушілігін көрсетеді [36].

Микробиология тұрғысынан алғанда дәрілік төзімділіктің даму механизмін ТМБ гендегі ақуыз-мишен синтезінің препарат әрекетіне кездейсоқ мутациясы болып табылады, немесе метоболиттер гиперпродукциясы препараттың инактивирлеуші әрекеті болып табылады. Туберкулезге қарсы препараттарды комбинирлеу барысында мутацияны селекциялау процесі едәуір тежеуілденеді, алайда дәрілік тұрақтылық селекциясы штаммын толық жою мүмкін болмайды.

ТМБ химиялық құрамы бойынша және архитектурасы бойынша күрделі құрылымды көрсетеді, олар споро тектес түрге ауып және қайтадан вируленттік түрге өзгере алады, макрофаг ішінде өмірсүргіштік қасиетін сақтап және генетикалық мутацияға жоғары ептілігі болады. Оның негізгі компоненті арабиногалактан және миколо қышқылы болып табылады сонымен қатар липидтер болып табылады. Осының нәтижесінде әрбір препаратта резистенттік механизмі қалыптасады [31].

- Изониазид әрекет ету механизмі кешенді демек, оған резистенттігінің дамуы күрделі механизм болып табылады.

- Рифампицин бета-субстанция РНК-полимеразбен өзара әрекеттеседі, ол учаскеде 23 аминокислотпен таралады, ол транскрипт тізбегі элонгация үрдісін бұзады.

- Пиразинамид пиридинді негіз биосинтезінің үрдісін бұзады.

- Этамбутол ингибирует фермент арабинозилтрансферазге ферментті ингибирлейді, арабиногалактан синтезін бұзады.

- Стрептомицин т-РНК дан и-РНК – ға трансляциялану үрдісін бұзады.

Егер де 10 клеткадан МБТ популяциясының тіпті бір мутантты моноутұрақты болса, ол кейінірек мутацияны жинақтау ептілігіне ие болады және полирезистенттікке ауысады. Өкпенің қарапайым туберкулез формасында 1 кв. см

қуыс деструкциясында шамамен 109 қышқылды тұрақты бактерия анықталады. Миллионнан бір қышқылға төзімді бастапқы төзімділік салдарынан басынан бастап изониазид және рифампицинге резистентті болуы мүмкін [21].

Мультирезистентті штаммдар әр түрлі деңгейдегі вируленттігімен және өсу жылдамдығымен сипатталады және оның эпидемиологиялық қаупі үлкен диапазонда ауытқып тұрады.

Қауіпті механизмдер тек қана биологиялық көптеген дәрілік төзімділік үшін ДТДМ алғышарттар құрады. ТБ МЛУ нақты артуы мен таралуы бірінші кезекте дәрігерлердің туберкулезді бақылау барысындағы бұрынғы немесе болашақтағы дұрыс емес әрекеттерімен байланысты [31,21].

M.tuberculosis – тің дәріге төзімділігін генетика және эпидемиология тұрғысынан алғанда аз болса да келесі жағдайды көрсетілген болуы керек: *M.tuberculosis*, басқа көптеген патогенді бактериялармен салыстырып қарағанда геномында тек қана *16S PNH және 23S PNH* рибосомаларының генінің бір - бір ғана көшірмелері бар. Мұнда бір мутация геннің төзімділігінің (төзімділік фенотипі) басымдылығына әкеліп соғады. Яғни, мысалы стрептомицин сияқты бұл кезде барлық рибосомалар дабелок синтезінің ингибиторларына төзімді болып келеді. Басқа микроорганизмдердегі рибосомалардың гендерінің көптеген көшірмелері төзімділік фенотип мутациясының әр көшірмесінің пайда болуын талап етеді.

Кейбір рибосомалардың төзімділік болуына қарамастан ингибиторлардың қатысуымен рибосомалардың төзімділік және сезімталдылық түрлеріне ауысып отыруымен белок синтездері өз жұмысын тоқтатып отырады. Яғни көптеген басқа патогенді микроорганизмдерге қарағанда ТМБ – ның геномында мутациялық өзгерістер төзімділікке жиі шалдықтырып отырады [4,13].

Бүгінгі күні негізгі туберкулезге қарсы препараттарға төзімділігі қалыптасқан гендар туралы ақпараттар бар. Ондай төзімділік гендегі мутацияның болуымен байланысты, оның өнімі дәрі үшін мишен болып табылады немесе оны белсендіруге қатысады [38]. Мысалы, *groB* геніндегі мутация

рифампицинге 90% артық жағдайда резистенттікті көрсетеді. Рифамицин әрекетінің мишені ДНК-тәуелді ферменті РНК-полимераза болып табылады (ген *rpoB*). Рифамицинге төзімділік (рифампицин, рифабутин және т.б.) көптеген жағдайда (95% артық штамм) салыстырмалы түрдегі аз ғана фрагмент осы ферменттің β -субъединицасында мутациясымен байланысты. Аталған фрагмент көлемі негіздің 81 жұбын құрайды. Жекелеген кодондардағы мутация өз мәні бойынша ерекшеленеді [45,48]. Мысалы, 526 және 531 кордондағы мутация барысында, рифампицинге резистенттік жоғары екені байқалады. Рифампицинге резистенттіктің кейбір жағдайлары *rpoB* генінің мутацияларымен байланысты [7].

Изониазид *M.tuberculosis* әрекет ету механизмі рифампицинға қарағанда неғұрлым күрделі. Изониазид түпдәрі (пролекарство) болып табылады, микроб клеткаға ішке түскенде каталазы – пероксидаз ферменті каталазы әсерімен (*katG*) белсенді формаға айналады – еркін радикал жасанды изоникотинды қышқылдар параллельді түзіліп еркін – радикалды оттегі формасында [41]. Тура осы жасандылар көптеген клетка мишеніне зақым келтіреді. Әрекеттің негізгі мишені NADH - ол АСР – редуктазға тәуелді (*InhA*) – синтездің негізгі ферменті негізгі клеткалық қабырға компоненті *M.tuberculosis* – микол қышқылы. Штаммдар төзімділігін құру барысында изониазидқа бірнеше гендік локустар тартылған. Дәрілік төзімділік үшін көбінесе *katG* ген, промоторлық облыс *fabG-inhA*, *oxyR-ahpC* оперон. Әдебиеттер мәліметтері бойынша 60-98% барлық тұрақты штаммдар *katG* гене мутациясы бар, 21-24% промоторлық облыста *fabG-inhA*, промоторлық облыста 10-15% *oxyR-ahpC*.

katG *Mycobacterium tuberculosis* геніндегі мутация инактивация бактериялы фермент каталаз-пероксидаз салдарынан оның изониазидке төзімділігін көрсетеді (бірінші қатардағы туберкулезге қарсы препарат). Онда да изониазид қышқылдануы өзгереді, белсенді препарат метаболитінің түзілуі және оның ДНК ингибиторы әсері, клетка қабырғасының миколды қышқылы және бактерияның демалысы.

Алайда хромосомалық ДНК генінің мутациясы *M.tuberculosis* дәрілік төзімділігінің қалыптасуының жалғыз механизмі емес. Дәрілік бактериорезистенттік факторы ретінде мыналар да болуы мүмкін:

- клеткадан тыс интеграция (бөгде) ДНК және оның гомологиялық ген М рекомбинациясы. *Tuberculosis* гетеродуплекс түзілуімен;

- конъюгация үрдісінде изодты бактериялы клетканың басқа экстрахромосомды сақиналы ДНК - R- плазмид конъюгация үрдісіне ауысуында, оның төзімділігінің ауысу факторымен (*resistance transfer factor* - RTF) және γ -детерминантпен

- (детерминантқа төзімділік) [7].

Еліміздегі көп дәріге төзімді туберкулез науқастарын анықтау диагностиканы жақсартумен және жылдамдатылған жоғары арнайы молекулярлы-генетикалық ВАСТЕК MGIT-960, Hain-test, G-Xpert әдістерді енгізіп қолданылуымен байланыстырады. Еліміздің 4 аймағында жоғарыда айтылғандай соңғы әдістер енгізіліп, жүргізілген, ол әдістер туберкулездің дәріге төзімді түрлерін қазіргі кездегі диагностикалауға және дұрыс ем тағайындауға өз үлесін қосып отырады. ТПҰО мәліметіне қарағанда екі әдістің (G-Xpert MBT/RIF және ВАСТЕК MGIT- 960) туберкулездің көп дәріге төзімділігін анықтау кезіндегі сәйкес келу дәлділігі 90%-ды құрады, яғни бұл әдістердің жоғары сезімтал екендігін көрсетеді [15,51].

Дәріге төзімді туберкулездің халық арасына таралу проблемасы бірнеше себептерге байланысты өзекті болып келеді:

1. ТМБ-ның көп дәріге төзімді штамдарының адамдарға жұғуы халықтың денсаулығында аса қауіпті және емі жоқ аурудың дамуына әкеліп соғады;

2. Көп дәріге төзімді өкпе туберкулезін емдеу үшін тағайындалатын құрал жабдықтар шектелген. Бұл мәселелер екінші қатардағы қолда бар жаңа дәрілерді және өңделіп жатқан жаңа дәрілерді қолдану салдарынан шешілуі мүмкін. Өзімізге белгілі болғандай қолданып жатқан екінші қатардағы дәрілердің әсері төмен болып келеді, өйткені бұл дәрілердің айқын жағымсыз әсерлері және токсикалық әсерлері көп, сонымен қатар олар экономикалық көп қаражатты қажет етеді;

3. ТМБ-ның қазіргі зерттеудегі генетикалық тұрғысынан алып қарағандағы генетикалық аппаратындағы өзгерістердің болуы және жаңа генотиптердің пайда болуы. Жақсы мысал ретінде W-Beijing тұқымдасына жататын ТМБ-сын алуға болады, олар жоғары вирулентті және тағы басқа қабілеттерге ие бола алады, яғни олар химиотерапия әсері жағдайындағы ТМБ-ның түрлерінің сақталуына жол береді [34].

Қорытынды.

Әдебиеттерге шолу көрсетіп отырғандай туберкулездің дәрілік-төзімді форманың кең тарауы емдеу әсерінің төмендігінің көрсеткіші және туберкулезден қайтыс болуы деңгейінің жоғары болуының негізгі себептерінің бірі [44,49,50].

ТМБ дәрілік препараттарға төзімділік міселесі туберкулезбен күресу үшін үлкен қауіп төндіреді, сондай-ақ денсаулық сақтау саласындағы ғаламдық қауіпсіздік жөніндегі жоғары деңгейде бақылау субъектісі болып табылады.

Әдебиеттер:

1. *Агзамова Р.А.* Проблема лекарственной устойчивости микобактерии туберкулеза в Республике Казахстан // Фтизиопульмонология. Алматы, 2005. №1 (7). С. 12-16.
2. *Бязров С.Х., Хетагурова С.Б.* К проблеме лечения туберкулезных больных с множественной лекарственной устойчивостью МБТ // Успехи современного естествознания. 2006. № 6. С. 66-67.
3. *Винокурова М.К., Кондаков С.Н., Бурнашева А.У., Петухова Н.Ю., Догорова О.Е.* Медико-социальные особенности и результаты лечения впервые выявленных больных туберкулезом множественной лекарственной устойчивостью // Бюл. ВСНЦ СОРАМН. М. 2011. №2 (78). С. 22-25.
4. *Егоров А.М., Сазыкин Ю.О.* Некоторые проблемы химиотерапии туберкулеза с учетом новых данных о его возбудителе // Антибиотики и химиотерапия М. 2000. Т 45, № 5.С. 3-5.
5. *Ерохин В.В., Земскова З.С.* Современные представления о туберкулезном воспалении // Проблемы туберкулеза. 2003. №3. С. 11-21.
6. *Ерохин В.В.* Культуральные методы диагностики туберкулеза. Учебное пособие для проведения базового курса обучения специалистов бактериологических лабораторий учреждений противотуберкулезной службы. М. Тверь: ООО Издательство «Триада», 2008. 32с.
7. *Ибраева А.Р., Ахметова А.Ж., Кожамкулов У.А., Раманкулов Е.М., Абилдаев А.Ш., Аленова А.Х., Бисмилда В.Л., Чингисова Л.Т.* Генетический анализ лекарственной устойчивости клинических изолятов *M.Tuberculosis* из различных областей Казахстана на основе ДНК – секвенирования // Медицинский академический журнал. ДВГМУ. 2012. №4. С.84-86.
8. *Ильин А.В.* Противотуберкулезные препараты и лекарственная устойчивость // Доклады Национальной академии наук Республики Казахстан. 2015. №302. С116-134.
9. *Исмаилов Ш.Ш., Турсынбаева А.С., Аденов М.М.* Эпидемиологическая оценка больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью, зарегистрированных в национальном регистре Республики Казахстан за 2003-2006 гг. // Фтизиопульмонология. 2007. №2 (12). С. 14-17.
10. *Карачунский М.А., Уварова Т.Е.* Эффективность интенсивного этапа химиотерапии туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста // Пробл. туб. 2004. № 3. С. 19-20.
11. Как остановить туберкулез в самом источнике // Ответ ВОЗ об эпидемиях туберкулеза М. 2006.
12. *Коровкин В.С., Лаптев А.Н.* Молекулярные основы лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Пульмонология фтизиатрия: избранные лекции и обзорные статьи. Минск. 2006. Т131, №3. С. 227-243.
13. *Коровкин В.С.* Молекулярные основы лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Медицинские новости. Минск. 2003. №9. С.8-13.
14. *Ломакин А.В.* Оптимизация лекарственной помощи больным лекарственно-устойчивым туберкулезом на основе фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических исследований: дисс. ...канд. мед. наук. 2009. С. 14-22.

15. Маймаков Т.А., Куракбаев К.К., Булешов М.А. Распространенность и динамика заболеваемости лекарственно-устойчивым туберкулезом в Южном Казахстане // Вестник КазНМУ №4(1) 2013 С. 275-278.
16. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Васильева И.А. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью // Международный журнал «Туберкулез и легочные заболевания». 2011. Т. 2. С.18-22.
17. Панин И.В., Добин В.Л., Оськин Д.Н. Характеристика и тренды первичной лекарственной устойчивости МБТ в Рязанской области // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. Оригинальный исследования. г.Рязань: 2012. №4.С.14-19.
18. Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Партнеры во имя здоровья. Бостон, 2003. 173с.
19. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Всемирная Организация Здравоохранения, 2007. 208с.
20. Руководство РИН по медицинскому ведению МЛУ-ТБ, Бостон, Массачусетс, Партнеры в здравоохранении, 2003. 293с.
21. Руководство по менеджменту случаев туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Республике Казахстан. (Методические рекомендации) Алматы 2014. С.7-10.
22. Сахелашвили М.И., Балита Т.М. Структура и течение химиорезистентного течения туберкулеза у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. М. 2010. №8. С. 46.
23. Сетаре М., Тутов Л.П., Суркова Л.К. Распространенность мутаций в кодоне 315 katG-гена в клинических изолятах лекарственно-устойчивых *M.tuberculosis* и возможности применения метода ПЦР в экспресс-диагностике туберкулеза // Медицинский журнал. 2009. №1.С.81-86.
24. Скворцова Л.А., Павлова М.В., Сапожникова Н.В. и др. Туберкулез сегодня: особенности возбудителя, клиника и лечение // Проблемы туберкулеза и болезней легких М. 2005. №11. 69с.
25. Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан. Алматы, 2013-74с.
26. Уразова О.И. Молекулярно-генетические факторы туберкулеза легких // Бюллетень сибирской медицины. 2010 №5. С.5-13.
27. Хоменко А.Г. Туберкулез как глобальная и национальная проблема здравоохранения // Большой целевой журнал о туберкулезе. 2009. №1. С.8-11.
28. Шевченко О.С. Мультирезистентный туберкулез: Характеристика профилей резистентности выделенных штаммов *M.Tuberculosis* // Ekologіchna і клінічна імунологія та імунореабілітація. 2013. №2 (116). С.54-58.
29. Ahmad S., Mokaddas E. Contribution of AGC to ACC and other mutations at codon 315 of the katG gene in isoniazid-resistant *M.tuberculosis* isolates from the Middle East // Int. J. Antimicrob. Agents. 2010. P. 1138-1152.
30. Ahmad S., Mokaddas E. Contribution of AGC to ACC and other mutations at codon 315 of the katG gene in isoniazid-resistant *M.tuberculosis* isolates from the Middle East // Int. J. Antimicrob. Agents. 2004. P. 1138-1152.
31. Barbosa P., Infuso A., Falson D. Multidrug resistance among tuberculosis case notified in Europe // Intern J.Tubercl. Lung Dis. 2002. Vol. 6. №10.
32. Caminero J.A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case fi nding / J.A. Caminero // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2010. Vol. 14(4). P. 382-390.
33. Chiang C.Y., Centis R., Migliori G.B. Drug-resistant tuberculosis:bpast, present, future // Respirology. 2010. Vol. 15(3). P. 413-432.
34. Drobniowski F., Balabanova Y., Nikolayevsky V., Ruddy M., Kuznetsov S., Zakharova S., Melentyev A., Fedorin I. Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia //JAMA. USA. 2005 V. 293. No. 22. P. 2726-2731.
35. Drobniowski F., Balabanova Y. Ruddy M. et al. Rifampin - and multidrug-resistant tuberculosis in Russian civilians and prison inmates: dominance of the Beijing strain family // Emerg. Infect. Dis. 2002. №8. P.1320-1326.
36. Dye C., Scheele S., Dolin P. et al. Consensus statement: Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country. WHO Global Surveillance

and Monitoring Project // Journal of the American Medical Association. 1999. Vol. 282. P. 677-686.

37. European commission. WORLD TUBERCULOSIS DAY 2015: Together we must address the social inequalities that allow Tuberculosis to spread. Statement - 24 march 2015.

38. Francis J. Curry. Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians. San Francisco, National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004. P. 267-270.

39. Gombos G., Pop M. The main causes which lead to immediate and belated failure in tuberculosis // Europ. Resp. J. 2005. Vol. 26, Suppl. 40. P. 944.

40. MDR/XDR-TB assessment and monitoring tool. Version 1.0. USAID. 2009. P. 16-17.

41. M/XDR-TB: 2010 global report on surveillance and response (WHO/HTM/TB/2010.3) [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44286/1/9789241599191_eng.pdf] (режим доступа – свободный, дата посещения 07.12.2016г.)

42. National action plan for combating multidrug-resistant tuberculosis, The White House, Washington. December 2015. P.3-4.

43. Ramos E, Siedner M, Gilman R. H. et al. Sensitive and rapid tuberculosis culture diagnosis with disposable filters replacing the laboratory centrifuge // International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2008. Vol. 12. P. 87-88.

44. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva: World Health Organization; 2008

45. World Health Organization. Global tuberculosis report, Geneva, Switzerland, 2015. P. 1-2.

46. World Health Organization. Global tuberculosis report, Geneva, Switzerland, 2013. P. 16.

47. World Health Organization. Global tuberculosis report, Geneva, Switzerland, 2014. P. XII.

48. World Health Organization Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing – Geneva: Switzerland. 2010. 383 p.

49. Yoshida S., Suzuki K., Iwamoto T., Tsuyuguchi K., Tomita M., Okada M., Sakatani M. Comparison of rifabutin susceptibility and rpoB

mutations in multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains by DNA sequencing and the line probe assay // Infect Chemother. 2010. P. 360-3.

50. Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis // Int.J.Tuberc.Lung.Dis.2009.Vol.13.No11.P.1320-1330.

51. [<http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-determinants/prisons-and-health/news/news/2013/03/tuberculosis-tb-concerns-us-all>] (режим доступа – свободный, дата посещения 07.12.2016г.)

References:

1. Agzamova R.A. Problema lekarstvennoi ustoichivosti mikobakterii tuberkuleza v Respublike Kazakhstan [The problem of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis in the Republic of Kazakhstan]. *Ftziopul'monologiya* [Phtisiopneumology]. Almaty, 2005. №1 (7). P. 12-16.

2. Byazrov S.Kh., Khetagurova S.B. K probleme lecheniya tuberkuleznykh bol'nykh s mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoichivost'yu MBT [On the problem of treatment of TB patients with multidrug-resistant]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [Successes of modern natural science]. 2006. №1. P.66-67.

3. Vinokurova M.K. Kondakov S.N., Burnasheva A.U., Petukhova N.Yu., Dogorova O.E. Mediko-sotsial'nye osobennosti irezul'taty lecheniya v pervye vyyavlennykh bol'nykh tuberkulezom s mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoichivost'yu. [Mediko-social features and the results of treatment of newly diagnosed TB patients with multidrug-resistant] *Byul. VSNTs SORAMN* [Bulletin of ESSC SB RAMS]. M. 2011. №2 (78). P. 22-25.

4. Egorov A.M., Sazykin Yu.O. Nekotorye problemy khimioterapii tuberkuleza s uchetom novykh dannykh o ego vzbuditele [Some of the problems of tuberculosis chemotherapy in view of new data on its exciter]. *Antibiotiki i khimioterapiya* [Antibiotics and chemotherapy]. M. 2000. T 45, № 5. P. 3-5.

5. Erokhin V.V., Zemskova Z.S. Sovremennye predstavleniya o tuberkuleznom vospalenii [Modern understanding of tuberculous inflammation]. *Problemy tuberkuleza*. [Problems of Tuberculosis]. 2003. №3. P. 11-21.

6. Erokhin V.V. *Kul'tural'nye metody diagnostiki tuberkuleza. Uchebnoe posobie dlya provedeniya bazovogo kursa obucheniya spetsialistov bakteriologicheskikh laboratorii uchrezhdenii protivotuberkuleznoi sluzhby* [Cultural methods of diagnostics tuberculosis. The manual for the basic training course specialists bacteriological laboratories of institutions of TB services]. M. Tver': OOO Izdatel'stvo «Triada» M., 2008. 32 p.
7. Ibrayeva A. R., Akhmetova A. Zh., Kozhamkulov U. A., Ramankulov E. M., Abildayev A. Sh., Alenova A. H., Bismilda V. L., Chingisova L. T. Geneticheskii analiz lekarstvennoi ustoichivosti klinicheskikh izolyatov M.Tuberculosis iz razlichnykh oblastei Kazakhstana na osnove DNK – sekvenirovaniya [Genetic analysis of drug resistance in clinical isolates M.Tuberculosis from different regions of Kazakhstan on the basis of DNA – sequencing]. *Meditsinskii akademicheskii zhurnal* [Medical Academic Journal]. DVG MU. 2012. 4. P.84-86.
8. Il'in A.V. Protivotuberkuleznye preparaty i lekarstvennaya ustoichivost' [TB drugs and drug resistance]. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Respubliki Kazakhstan* [Reports of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan]. 2015. №302. P116-134.
9. Ismailov Sh.Sh., Tursynbaeva A.S., Adenov M.M. Epidemiologicheskaya otsenka bol'nykh tuberkulezom s lekarstvennoi ustoichivost'yu, zaregistrovannykh v natsional'nom registre Respubliki Kazakhstan za 2003-2006 gg. [Epidemiological evaluation of patients with drug-resistant tuberculosis are registered in the national register of the Republic of Kazakhstan for 2003-2006]. *Ftiziopul'monologiya* [Phtisiopneumology]. 2007. №2 (12). P. 14-17.
10. Karachunskii M.A., Uvarova T.E. Effektivnost' intensivnogo etapa khimioterapii tuberkuleza u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta [The effectiveness of the intensive phase of TB chemotherapy in elderly patients with senile]. *Problemy tuberkuleza*. [Problems of Tuberculosis]. 2004. № 3. P. 19-20.
11. *Kak ostanovit' tuberkulez v samom istochnike* [How to Stop Tuberculosis in the source]. Otvet VOZ ob epidemiyakh tuberkuleza [WHO Epidemic tuberculosis]. M. 2006. 110 p.
12. Korovkin V.S., Laptev A.N. Molekulyarnye osnovy lekarstvennoi ustoichivosti mikobakterii tuberkuleza [The molecular basis of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis]. *Pul'monologiya ftiziatriya: izbrannye lektsii i obzornye stat'i* [Pulmonology phtisiology: Selected lectures and review article]. Minsk. 2006. T131. №3. P227-243.
13. Korovkin V.S., Molekulyarnye osnovy lekarstvennoi ustoichivosti mikobakterii tuberkuleza [Molecular basis of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis]. *Meditsinskie novosti*. [Medical News]. Minsk. 2003. №9. P.8-13.
14. Lomakin A.V. *Optimizatsiya lekarstvennoi pomoshchi bol'nykh lekarstvenno-ustoichivym tuberkulezom na osnove farmakoekonomicheskikh i farmakoepidemiologicheskikh issledovaniy* (kand.diss.) [Optimization of care for patients with drug-resistant tuberculosis drug on the basis of pharmacoeconomic and pharmacoepidemiological studies. Kand. Diss.]. Pyatigorsk. 2009. P.22.
15. Maimakov T.A., Kurakbaev K.K., Buleshov M.A. Rasprostranennost' i dinamika zaboлеваemosti lekarstvenno-ustoichivym tuberkulezom v Yuzhnom Kazakhstane [Prevalence and dynamics of the incidence of drug-resistant TB in South Kazakhstan]. *Vestnik KazNMU* [Bulletin KazNMU]. 2013. №4(1). P. 275-278.
16. Mishin V.Ju., Chukanov V.I., Vasil'eva I.A. Effektivnost' lecheniya tuberkuleza legkikh, vyzvannogo mikobakteriyami s mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoichivost'yu [The effectiveness of treatment of pulmonary tuberculosis caused by mycobacteria MDR]. *Mezhdunarodnyi zhurnal «Tuberkulez i legochnye zabolevaniya»* [International Journal "Tuberculosis and lung diseases"]. 2011. T.2. P.18-22
17. Panin I.V., Dobin V.L., Os'kin D.N. Kharakteristika i trendy pervichnoi lekarstvennoi ustoichivosti MBT v Ryazanskoj oblasti [Characteristics and trends of primary drug resistance in the Ryazan region]. *Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P.Pavlova*. [Russian medical and biologic bulletin named after academician I.P.Pavlov]. 2012. №4.C.14-19.
18. *Rukovodstvo po lecheniyu tuberkuleza s mnozhestvennoi lekarstvennoi ustoichivost'yu* [Guidelines for treatment of tuberculosis with multidrug resistance]. Partnery vo imya zdorov'ya. Boston. 2003. 173p.

19. Rukovodstvo po programnomu vedeniyu lekarstvenno-ustoichivogo tuberkuleza [Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis]. *Vsemirnaya Organizatsiya Zdravookhraneniya*, [The World Health Organization], 2007. 208p.
20. Rukovodstvo PIH po meditsinskomu vedeniyu MLU-TB [Guide PIH MDR-TB health management] Boston, Massachusetts, Partnery v zdravookhraneni. 2003. 293p.
21. Rukovodstvo po menedzhmentu sluchaev tuberkuleza s mnozhestvennoi i shirokoi lekarstvennoi ustoichivost'yu v Respublike Kazakhstan. [Guidelines for the management of cases of multidrug-resistant and extensively drug in the Republic of Kazakhstan]. Metodicheskie rekomendatsii. Almaty. 2014. P.7-10.
22. Sakhelashvili M.I., Balita T.M. Struktura i techenie khimioresistentnogo techeniya tuberkuleza u detei i podrostkov [Structure and flow for chemoresistant tuberculosis in children and adolescents] *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and lung disease]. 2010. №8. P. 46.
23. Setare M., Titov L. P., Surkova L. K. Rasprostranennost' mutatsii v kodone 315 katG-gena v klinicheskikh izolyatakh lekarstvenno-ustoichivyykh M.tuberculosis i vozmozhnosti primeneniya metoda PTsR v ekspress-diagnostike tuberkuleza [Prevalence of mutations at codon 315, the katG gene in clinical isolates of drug-resistant M.tuberculosis and applications of PCR in the rapid diagnosis of tuberculosis] *Meditsinskii zhurnal* [Medical Journal]. 2009. №1. P.81-86.
24. Skvortsova L.A., Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V. i dr. Tuberkulez segodnya: osobennosti vzbuditelya, klinika i lechenie [Tuberculosis today: characteristics of the pathogen, clinical and treatment]. *Problemy tuberkuleza i bolezni legkikh* [Problems of Tuberculosis and Lung Disease]. 2005. №11. P. 69.
25. *Statisticheskii obzor po tuberkulezu v Respublike Kazakhstan*. [Statistical Review of tuberculosis in the Republic of Kazakhstan]. Almaty, 2013. 74p.
26. Urazova O.I. Molekulyarno-geneticheskie faktory tuberkuleza legkikh [Molecular-genetic factors of pulmonary tuberculosis]. *Byulleten' sibirskoi meditsiny* [Bulletin of the Siberian Medicine]. 2010. №5. P.5-13.
27. Khomenko A.G. Tuberkulez kak global'naya i natsional'naya problema zdravookhraneniya [Tuberculosis as a global and national public health problem]. *Bol'shoi tselevoi zhurnal o tuberkuleze* [Large target magazine about tuberculosis]. 2009. №1. P.8-11.
28. Shevchenko O.S. Multirezistentnyi tuberkulez: Kharakteristika profilei rezistentnosti vydelennykh shtammov M.Tuberculosis [Multidrug-resistant tuberculosis: Characteristic resistance profiles isolates M.Tuberculosis] *Ekologichna i kilinchna imunologiya ta immunoreabilitatsiya* [Экологическая и клиническая иммунология в иммунореабилитации]. 2013. №2 (116). P54-58.
29. Ahmad S., Mokaddas E. Contribution of AGC to ACC and other mutations at codon 315 of the katG gene in isoniazid-resistant *M.tuberculosis* isolates from the Middle East. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2010. P. 1138-1152.
30. Ahmad S., Mokaddas E. Contribution of AGC to ACC and other mutations at codon 315 of the katG gene in isoniazid-resistant *M.tuberculosis* isolates from the Middle East. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2004. P. 1138-1152.
31. Barbosa P., Infuso A., Falson D. Multidrug resistance among tuberculosis case notified in Europe. *Intern J.Tubercl. Lung Dis*. 2002. Vol. 6. №10.
32. Caminero J.A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case fi nding. *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 2010. Vol. 14(4). P. 382-390.
33. Chiang C.Y., Centis R., Migliori G.B. Drug-resistant tuberculosis: bpast, present, future. *Respirology*. 2010. Vol. 15(3). P. 413-432.
34. Drobniwski F., Balabanova Y., Nikolayevsky V., Ruddy M., Kuznetsov S., Zakharova S., Melentyev A., Fedorin I. Drug-resistant tuberculosis, clinical virulence, and the dominance of the Beijing strain family in Russia. *JAMA. USA*. 2005. V. 293. No. 22. P. 2726-2731.
35. Drobniwski F., Balabanova Y. Ruddy M. et al. Rifampin - and multidrug-resistant tuberculosis in Russian civilians and prison inmates: dominance of the Beijing strain family. *Emerg. Infect. Dis*. 2002. №8. P.1320-1326.
36. Dye C., Scheele S., Dolin P. et al. Consensus statement: Global burden of

tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *Journal of the American Medical Association*. 1999. Vol. 282. P. 677-686.

37. European commission. WORLD TUBERCULOSIS DAY 2015: Together we must address the social inequalities that allow Tuberculosis to spread. Statement - 24 march 2015.

38. Francis J. Curry. *Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians*. San Francisco, National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004. P. 267-270

39. Gombos G., Pop M. The main causes which lead to immediate and belated failure in tuberculosis. *Europ. Resp. J.* 2005. Vol. 26, Suppl. 40. P. 944.

40. MDR/XDR-TB assessment and monitoring tool. Version 1.0. -USAID. - 2009. - P. 16-16.

41. M/XDR-TB: 2010 global report on surveillance and response (WHO/HTM/TB/2010.3).

42. National action plan for combating multidrug-resistant tuberculosis, The White House, Washington. December 2015. P.3-4.

43. Ramos E., Siedner M., Gilman R.H. et al. Sensitive and rapid tuberculosis culture diagnosis with disposable filters replacing the laboratory centrifuge. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2008. Vol. 12. P. 87-88.

44. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva: World Health Organization; 2008.

45. World Health Organization. Global tuberculosis report, Geneva, Switzerland, 2015. P. 1-2.

46. World Health Organization. Global tuberculosis report, Geneva, Switzerland, 2013.- P. 16.

47. World Health Organization. Global tuberculosis report, Geneva, Switzerland, 2014.- P. XII.

48. World Health Organization Global Tuberculosis Control: surveillance, planning, financing – Geneva: Switzerland, 2010. 383 p

49. Yoshida S., Suzuki K., Iwamoto T., Tsuyuguchi K., Tomita M., Okada M., Sakatani M. Comparison of rifabutin susceptibility and rpoB mutations in multi-drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains by DNA sequencing and the line probe assay. *Infect Chemother.* 2010. P. 360-3

50. Zhang Y., Yew W.W. Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Int.J.Tuberc.Lung.Dis.* 2009.Vol.13.No11.P.1320-1330.

51. [<http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-determinants/prisons-and-health/news/news/2013/03/tuberculosis-tb-concerns-us-all>] (Mode of access - free, date of visit 07.12.2016)

Контактная информация:

Скак Кулия – PhD докторант 3 года обучения, по специальности «6D110100 МЕДИЦИНА» Карагандинского государственного медицинского университета, г.Караганда, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Караганда, индекс 100000, ул: Гоголя 40.

E-mail: kulia-78@mail.ru

Телефон: 87081019399