

ТЫНЫС АЛУ ЖОЛДАРЫНЫҢ БЕЙСПЕЦИФИКАЛЫҚ АУРУЛАРЫМЕН ЖАНАСҚАН ӨКПЕ ТУБЕРКУЛЕЗІНІҢ АҒЫМЫ (ӘДЕБИ ШОЛУ)

Ж.Б. НУРТАЗИНА, Н.С. ТӘБРИЗ, А.В. ЛАВРИНЕНКО, М.Т. ҚОЖАМУРАТОВ, К. СКАК

Қарағанды мемлекеттік медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан

Information about authors/
авторлар туралы ақпарат/
информация об авторах:

Нуртазина Ж.Б. – докторант PhD
2-го года обучения по специальности
«Медицина»;

Тәбриз Н.С. – д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой эпидемиологии
и инфекционных болезней;

Лавриненко А.В. – докторант PhD
1-го года обучения по специальности
«Медицина»;

Қожамуратов М.Т. – ассистент
кафедры эпидемиологии и
инфекционных болезней;

Скак К. – PhD, доцент кафедры
эпидемиологии и инфекционных
болезней.

Citation/
библиографиялық сілтеме/
библиографическая ссылка:

Nurtazina Zh.B., Tabriz N.S.,
Kozhamuratov M.T., Skak K. The course of
pulmonary tuberculosis in combination
with nonspecific respiratory diseases.
Medical journal of West Kazakhstan
2018;60(4):29-36.

Нуртазина Ж.Б., Тәбриз Н.С., Лаври-
ненко А.В., Қожамуратов М.Т., Скак К.
Тыныс алу жолдарының бейспецифи-
калық ауруларымен жанасқан өкпе
туберкулезінің ағымы (әдеби шолу).
Батыс Қазақстан медицина журналы
2018;60(4):29-36.

Нуртазина Ж.Б., Тәбриз Н.С., Лавринен-
ко А.В., Қожамуратов М.Т., Скак К. Те-
чение туберкулеза легких в сочетании
с неспецифическими заболеваниями
органов дыхания (обзор литературы).
Медицинский журнал Западного Казах-
стана 2018;60(4):29-36.

The course of pulmonary tuberculosis in combination with nonspecific respiratory diseases

Zh.B. Nurtazina, N.S. Tabriz, M.T. Kozhamuratov, K. Skak
Karaganda State Medical University, Karaganda, Kazakhstan

To achieve this goal, we conducted a search and analysis of scientific publications on the problem of tuberculosis and nonspecific diseases of the respiratory system in the countries of near and far abroad and in Kazakhstan, which were studied in studies from 2000 to 2017. All accepted for the formation of the review of the work were indexed in the databases PubMed, Web of Knowledge (Thompson Reuters), elibrary.ru, Google Academy, elibrary.kz using the following search filters «tuberculosis», «non-specific respiratory diseases», «secondary flora», «antibiotic resistance», published in English, Kazakh and Russian, as well as full versions of articles with clearly formulated and statistically proven conclusions. The criteria for excluding publications in the review were summaries of reports, newspaper publications and private messages. Were found 300 publications on the topic of tuberculosis and nonspecific diseases of the respiratory system, of which answered the main goal of our study 52 publications. When lung tuberculosis is combined with nonspecific lung diseases, the course of the tuberculosis process is significantly complicated, there is a greater symptomatology, the prevalence of alterative and exudative changes is observed. With a parallel process, there is a worsening of the results of treatment of pulmonary tuberculosis, the percentage of cavity closure and cessation of bacilli in the sputum is reduced, and the recovery period is increased.

Keywords: tuberculosis, non-specific diseases of the respiratory system, secondary flora, antibiotic resistance.

Тыныс алу жолдарының бейспецификалық ауруларымен жанасқан өкпе туберкулезінің ағымы (әдеби шолу)

Ж.Б. Нуртазина, Н.С. Тәбриз, А.В. Лавриненко, М.Т. Қожамуратов,
К. Скак
Қарағанды мемлекеттік медицина университеті, Қарағанды, Қазақстан

Ұсынылған әдебиет шолуында өкпе туберкулезінің өкпенің бейспецификалық ауруларымен жанасуы жайлы негізгі мәселелері қаралды, 2000 жылдан 2017 жыл аралығындағы ғылыми-зерттеу зерделенді. Электрондық PubMed, Web of Knowledge (Thompson Reuters), elibrary.ru, Google Academy, elibrary.kz, базаларында ғылыми мақалаларды іздеу келесі кілт сөздер арқылы жүгізілген: «туберкулез», «өкпенің бейспецификалық аурулары», «антибиотикорезистенттілік». Ғылыми мақалаларды әдебиетке қосу критерийі Қазақстанда, ТМД елдерінде, бүкіл әлемде зерттеу болды. Тақырыбымызға байланысты 300 мақала анықталды, оның ішінде 52 мақала біздің зерттеу жұмысымыздың негізгі мақсатына қатысты болды.

Өкпе туберкулезінің өкпенің бейспецификалық ауруларымен қосарлануында туберкулезді процестің ағымы біршама қиындайды, көп симптомдылық байқалады, альтеративті және экссудативті өзгерістер басымдылығы байқалады. Қосарлану процесі кезінде өкпе туберкулезінің ем нәтижесі нашарлауы байқалады, қуыстардың жабылу мен қақырықтағы бациллабөлгіштіктің тоқтау пайызы төмендеп, сауығу мерзімі ұзарады.

Негізгі сөздер: туберкулез, тыныс жолдарының бейспецификалық аурулары, екіншілік флора, антибиотикорезистенттілік.



Нуртазина Ж.Б.
e-mail: zhanara_1984_kz@mail.ru

Received/
Келіп түсті/
Поступила:
29.10.2018

Accepted/
Басылымға қабылданды/
Принята к публикации:
14.11.2018

ISSN 1814-5620 (Print)
© 2018 The Authors
Published by West Kazakhstan Marat Ospanov
State Medical University

Течение туберкулеза легких в сочетании с неспецифическими заболеваниями органов дыхания (обзор литературы)

Ж.Б. Нуртазина, Н.С. Тәбриз, А.В. Лавриненко, М.Т. Қожамуратов, К. Скак

Карагандинский государственный медицинский университет, Караганда, Казахстан

Для достижения поставленной цели, нами был проведен поиск и анализ научных публикаций по проблеме туберкулез и неспецифические заболевания органов дыхания в странах ближнего, дальнего зарубежья и в Казахстане, которые были изучены в исследованиях за период с 2000 по 2017 годы. Все принятые к формированию обзора работы были индексируются в базах данных PubMed, Web of Knowledge (Thompson Reuters), elibrary.ru, Google Academy, elibrary.kz с использованием следующих поисковых фильтров «туберкулез», «неспецифические заболевания органов дыхания», «вторичная флора», «антибиотикорезистентность», опубликованные на английском, казахском и русском языках. А также полные версии статей с четким сформулированными и статистически доказанными выводами. Критериями исключения публикаций в обзор стали резюме докладов, газетные публикации и личные сообщения. Были найдены 300 публикаций по теме туберкулез и неспецифические заболевания органов дыхания, из них отвечали основной цели нашего исследования 52 публикации.

При сочетании туберкулеза легких с неспецифическими заболеваниями легких течение туберкулезного процесса значительно осложняется: наблюдается большая симптоматичность, преобладание альтеративных и экссудативных изменений. При параллельном процессе наблюдается ухудшение результатов лечения туберкулеза легких, снижается процент закрытия полостей и прекращения бацило-выделения в мокроте, увеличивается срок выздоровления.

Ключевые слова: туберкулез, неспецифические заболевания органов дыхания, вторичная флора, антибиотикорезистентность.

Туберкулез ауруы бірнеше ғасырлардан бері бүкіл дүние жүзі бойынша қоғамдық денсаулық сақтаудың маңызды басты мәселелерінің бірі болып келеді. Дүние жүзінде аптасына 30000 адам туберкулез ауруынан көз жұмады. Қазіргі кезде дүние жүзінің 2 миллиардтан астам адамы туберкулезбен инфекцияланған, олар кейін туберкулез ауруын тудырудың негізгі себепкері болып табылады. ДДҰ-ның ақпараттарына 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 [1-3].

Әлемдік ауқымда антибиотикорезистенттілік проблемасы медицина үшін өсіп келе жатқан қауіп деп танылды. Дүниежүзілік денсаулық сақтау Ассамблеясы 20 жылдан астам уақыт ішінде қабылданған бірнеше қарарларда өз мүшелерін және барлық халықаралық қоғамдастықты антибиотикорезистенттіктің пайда болуы мен таралуына қарсы шараларды жүзеге асыруға шақырды [4].

Бактериялар — бұл тірі жүйелер, сондықтан олар өзгермелі және уақыт өте келе кез келген антибактериалды препаратқа төзімділікті қалыптастыра алады [5].

Микроорганизмдердің резистенттік штамдарынан туындаған инфекциялар неғұрлым ауыр ағыммен сипатталады, науқасты жиі емдеуге жатқызуды талап етеді, оның стационарда болу ұзақтығын арттырады, резервтік препараттарды пайдалана отырып, біріктірілген микробқа қарсы терапияны қолдануды талап етеді [6].

Өкпе туберкулезі тыныс жолдарының бейспецификалық ауруларымен және басқа туберкулез емес инфекция ауруларымен бірігіп кездесу жиілігі 7%-дан 49%-ға өзгеріп отырады [7-9]. Өкпе туберкулезі қайталанған науқастарда тыныс жолдарының созылмалы бейспецификалық аурулары 17,5-63,2% жағдайы кездеседі [10].

Өкпе туберкулезінің өкпенің бейспецификалық ауруларымен қосарлануында туберкулезді процестің ағымы біршама қиындайды, көп симптомдылық байқалады, альтеративті және экссудативті өзгерістер басымдылығы байқалады. Қосарлану процесі кезінде өкпе туберкулезінің ем нәтижесі нашарлауы байқалады, қуыстардың жабылу мен қақырықтағы бациллабөлгіштіктің тоқтау пайызы төмендеп, сауығу мерзімі ұзарады [11,12].

Соңғы жылдары өкпе туберкулезінің патоморфозымен қатар қосалқы ауру, яғни бронхтың бейспецификалық ауруларының арнайы туберкулезді бронхитке ауысқан асқынуларын да көреміз [13].

Туберкулез ағымында бейспецификалық қабынудың бірігуімен қабаттасып асқынуы жиі жүреді, ол тек клиникалық көрінісін ғана емес, сонымен қатар тіндердің реакцияларының сипаттамаларын да өзгерттеді. Егер туберкулез процесімен бейспецификалық қабыну қатар жүрсе, онда өкпе туберкулезінің емінің нәтижесі төмендеп, қуыстардың жабылу коэффициенті азайып, емнің жазылу уақыты ұзаққа созылады [14]. Өкпе туберкулезіне шалдыққан науқастардың ұзақ уақыт бойы антибактериалды ем (стрептомицин, рифампицин және т.б.) қабылдауларына қарамастан,

оларда екіншілік инфекция жиі дамиды, этиологиялық жиі себепкері сол дәрілерге төзімді ШПМ (шартты патогенді микробтар) болып табылады [15].

Соңғы уақыттарда өкпе туберкулезінің 60-65%-ға жуық науқастары ӨСБА-мен (өкпенің созылмалы бейспецификалық аурулары) шалдығып ауырады [16,17].

Өкпе туберкулезі аурулары кезінде мына ӨСБА-лары кездеседі: Созылмалы бронхиттер, оның ішінде обструктивті бронхит, бронх демікпесі, бронхоэктаздар, өкпе абсцесі және өкпе эмфиземасы. ӨСБА туберкулезге дейін және екіншілік, яғни туберкулез фонында дамиды. Біріншісінде туберкулез ӨСБА фонында, ал екіншілікте керісінше ӨСБА туберкулез фонында дамиды [18]. Бұл аурулардың ішінде жиі кездесеті және негізгі ауруларының бірі болып, СОБ (созылмалы обструктивті бронхит) болып табылады. Өкпе туберкулезінің клиникалық түрлерінің үшінде ошақты туберкулезде (52,7%), инфильтративті түрінде (56,6%), шашыранды туберкулезде (88,2%), фиброзды-каверналы туберкулезде (76,9%) кездеседі [19].

Өкпе туберкулезінің қосалқы ауруларының ішінде асқорыту жүйесі ауруларынан кейінгі жиі кездесетін ауру өкпенің созылмалы обструктивті ауруы болып табылады. Бұл аурулардың қосарлануы науқастың өмір сапасын төмендетіп, болжамдық көрсеткішін төмендетеді. Оның негізгі бір себепкері болып тыныс алу жолдарындағы екіншілік инфекцияның патогенді қоздырғыштарының әсері болып табылады. Өкпе туберкулезіндегі екіншілік инфекция қоздырғыштарының маңыздылығы ертеден келе жатқан зерттеушілердің қызығушылығы болып келеді. Ол кездерде негізінен екіншілік микрофлоралардың патогенділігіне және вируленттілігіне сүйене отырып зерттеулер жүргізіп келген [20]. Қожайын организмі мен онда болатын микроорганизмдер (микроэкологиялық дисбаланс) арасындағы тепе-теңдік бұзылысынан шартты-патогенді микробтар адам ағзасына патогенді әсерін беруі мүмкіндігі бар екендігі бүгінгі күнге дейін дәлелденген [21].

ӨСБА-мен жүретін өкпе туберкулезі науқастарының клиникалық ағымының қолайлығы төмендеу болады. Бұл науқастарды дұрыс жүргізу тактикасы, бәрінен бұрын қақырық анализін туберкулезден басқа микрофлораларды зерттеп, олардың антибиотиктерге төзімділіктерін анықтау керек және сыртқы тыныс қызметін зерттеу қажет [22].

Әртүрлі аурулармен тыныс жолдарының инфекция дамуы кезінде немесе керісінше туберкулездің басқа тыныс жолдарының инфекция ауруларымен қосарланған жағдайда ауру ағымы ауыр өтеді, яғни бір жағынан туберкулездің созылмалы жайылмалы түрлері туындаса, келесі жағынан қосымша аурулардың ағымының ауыр өтуі байқалады. Тыныс алу жолдарының туберкулезімен ӨСБА-ның қосарлануы патологиялық процестің белсендігін қолдап, репарацияны баяулатады, туберкулез ағымын асқындырып және аурудың сәтсіз ем нәтижесіне әкеліп соғады [23-25].

Тыныс жолдарының бейспецификалық аурулары өкпе туберкулезінің алдында және фоны кезінде жүреді. Аурудың клиникалық көріністері интоксикациямен, кеуделік белгілермен, физикалық зерттеу белгілерімен және объективті көріністермен жүреді. Негізгі аурулары бронхиттер, пневмониялар, эмфизема және бронхоэктаз аурулары болып табылады. Бұл аурулардың қақырық анализдерінде патогенді микрофлораларды анықтауға болады. ФБС зерттеуін өкпе туберкулезі науқастарына жүргізген кезде эндобронхиттерді анықтауға болады. Бұл ауруларға туберкулезге қарсы дәрілермен қатар кең спектрлі антибиотиктерді қолдануға болады. Осы ем нәтижесінде бронхтардың бейспецификалық қабынудың жылдам сауығуын көруге болады [27].

Адам ағзасында қалыпты жағдайда жүздеген микроорганизмдер түрлері кездеседі. Олардың ішінде бактериялар басым болып келеді. Вирустар мен қарапайымдылар түрлері аз мөлшерде кездеседі. Адам ағзасының 1 жасушасына шамамен 10 микроорганизмнен сәйкес келеді [28].

Жоғарғы тыныс алу жолдары жоғары микробтық жүктемеге ие болып келеді, себебі, олардың шырышты қабаты қоршаған ортаның әртүрлі факторларына, мысалы бөгде заттың енуіне, оның ішінде тірі организмдерге бірінші қарсы тұра алады. Осы жағдайда қалыпты микрофлоралар “иммунитет колонизациясын” түзей отырып, ағзаны патогенді микроорганизмдерден қорғай алады. Олар бактериялар мен басқа да қоздырғыштардың тері мен шырышты қабаттардың беткейіне бекінуіне қарсы тұрып, олардың тері және шырышты қабаттың ішіне енуіне бөгет жасайды [29].

Қалыпты жағдайда адамда төменгі тыныс жолдары (көмей, трахея, бронхтар, бронхиолалар және альвеолалар) таза стерильді болып келеді, ал жоғары тыныс жолдарында микробиоценоз болады, онда стрептококктар, нейссериялар, споротүзбейтін облигатты-аэробты бактериялар және басқа аллохтонды микроорганизмдер түзіледі. Жоғарғы және төменгі тыныс жолдарындағы әртүрлі әсерлердің, яғни механикалық, аспирация кезінде, трахея интубациясы, назогастральды зондты салу кезінде және т.б. медициналық тексерулерді жүргізген кезінде микрофлора құрамы өзгеріп отырады. Микрофлораларды зерттеу үшін негізгі әдіс қақырықты пен бронхты-альвеолярлы жуындыны микробиологиялық зерттеу әдісі болып табылады [30].

Өкпе туберкулезімен ауыратын 30-40% науқастардың қақырықтарында патогенді бейспецификалық микрофлора анықталады, ал егер туберкулез созылмалы обструктивті бронхитпен

қосарланса, бронх секреттерінде бейспецификалық флораға зерттеуінің оң өсіп шығу жиілігі 90%-дан асып кетеді. Өкпе туберкулезімен ауыратын науқастарда және төменгі тыныс алу жолдарының инфекциялық ауруларында, оның ішінде ауруханадан тыс пневмония, ауруханаішілік пневмония, өкпенің созылмалы обструктивті ауруының әртүрлі түрлері дамиды. Ауруханадан тыс пневмонияның өкпе туберкулезімен ауыратын науқастарымен бірге жүруі, яғни созылмалы алкогольизм, өкпенің созылмалы обструктивті ауруы және АИВ инфекциясы секілді қосалқы ауруларымен жиі дамиды. Мұндай жағдайда пневмонияның жиі қоздырғыштары *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.Catarralis*, ал сирегірек-анаэробтар және грамм теріс бактериялары болып табылады. Ауруханаішілік пневмонияның қоздырғыштарының ішінде ең жиі кездесетіні *Ps.aeruginosa*, *S.aureus*, кейін энтеробактерия туыстастығының қоздырғыштары кездеседі. Ауруханаішілік пневмонияның 20-30% жағдайында анаэробты бактериялар бөлінеді, ал 5-10% жағдайда *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Chlamydia* және тағы басқа да микроорганизмдер анықталады [31,32].

Өкпе туберкулезі және туберкулезінен кейінгі ӨСБА-ның дамуына ерекше орын алатын түрі бейспецификалық эндобронхит болып келеді, олар алғашқыда параспецификалды, перифокалды қабынумен жүреді. Кейбір науқастарда *S.pneumoniae* сияқты бактериялы инфекцияның қабаттасуымен жүреді.

Сонымен қатар ШПМ-лар *St. aureus*, *Str. haemolyticus*, *Str. pyogenes* және олардың ассоциацияларының рөлін жоққа шығаруға болмайды, яғни олар екіншілік ӨСБА-ға тән болып келеді. Өкпе туберкулезінде екіншілік инфекция жүрген кезде, сезімталдылықтарын ескере отырып кен спектрлі антибактериальды дәрілерді қолданады, сонымен қатар эндоскопиялық тазалауды және аэрозоль-емін жүргізеді [33].

Өкпе туберкулезі науқастарының көбінің қақырық анализінде, яғни 86,9%-да екіншілік инфекцияның бактериалды флоралары анықталады, оның 1/3 үлесі төменгі тыныс алу жолдарынан бөлінген негізгі патогенді флоралары болып табылады. Клиникалық көріністері бойынша бейспецификалық процестердің себепкері жәй (обструктивсіз) бронхит және обструктивті бронхит болып табылады. Патогенді микрофлоралар көбіне өкпе туберкулезінің деструктивті түрлерінде және дәріге төзімді түрлерінде жиі кездеседі. Өкпе туберкулезі науқастарында жиі кездесетін патогенді микрофлоралар пневмококктар (30,8%), энтеробактериялар тұқымдастары (22,5%), грамм-теріс ферменттелмейтін бактериялар (18,3%) болып табылды. Сонымен қатар патогенді микрофлора бөлетін өкпе туберкулезі науқастарының 58,3%-да жүректің диффузды миокардиті байқалады [34].

Өкпе туберкулезі науқастарының төменгі тыныс жолдарындағы екіншілік инфекцияның граммтеріс ШПМ-ын зертеу жұмыстарын Л.В. Ивушкинаның, С.Д. Митрохиннің және Ю.А. Мироновтардың 12

ай жүргізілген еңбектерінен көруге болады. Онда қақырық және бронх жуындыларымен микробиологиялық зерттеулер жүргізілген. Ондағы зерттеу нәтижелеріне сүйенсек, ШПМ-тар құрамын энтеробактериялар, псевдомонадтар, ацинетобактериялар құрады [35].

Шипажайда емделіп жатқан өкпе туберкулезіне белсенділігі күмәнді 86 науқастың қақырықтарын екіншілік микрофлораларға зерттеу жүргізгенде патогенді микрофлоралар 50% құрады, патогенсіз микрофлоралар 14% құрады, ол науқастардың жартысынан көбінде бронхты өзгерістер байқалған, оның ішінде жартысы катаралды және іріңді бронхты өзгерістер болған [36].

Туберкулез ауруының емінің тағы бір қажетті ұстанымы – екіншілік инфекцияны ерте басу, яғни ол интоксикацияны, организмнің иммунды және антими-кробты ресурстарының төмендеуін қолдайды. Екіншілік инфекция туберкулезбен қосарланған жағдайда емнің нәтижесі нашарлап, қуыстардың жабылу және қақырық анализінің абациллирлену пайызы төмендейді, және де сауығу уақыты ұзарады [37-39].

Дәрілерге төзімділігі бар ТМБ-сын бөлетін өкпе туберкулезі науқастарын дәріге сезімталдылығы сақталған ТМБ-сын бөлетін науқастармен салыстырғанда спецификалы және бейспецификалы бронх өзгерістерінде ауыр түрлері байқалады. Бұл науқастарға, яғни дәрілерге төзімділігі бар ТМБ-сын бөлетін өкпе туберкулезі науқастарына иммунокорректор лейкоинтеронды комплексті ем ретінде жергілікті бронхтарға қолданғанда лейкоинтеронды қолданбаған науқастармен салыстырғанда орта есеппен жазылу уақыты $0,5 \pm 0,2$ айға қысқарады [40].

Өкпе туберкулезіндегі екіншілік инфекциясы бар науқастарды көп жағдайларда антибактериальды ем эмпиризмді түрде тағайындайды. *Mycobacterium tuberculosis* басқа микробтарды анықтау үшін қақырықтың бактериологиялық анализін және бронх секреттерін зерттеу ескі фтизиатрия тәжірибесінде 10% жағдайдан асырмай орындайды, әсіресе ол жағдайы ауыр науқастарда жиі жүргізіледі [35].

Тыныс жолдарымен шалдыққан туберкулез науқастарын емдеу барысында туберкулезге қарсы дәрілермен қатар кен спектрлі антибактериальды дәрілер де қолданылады. Оларды қолдану қосалқы аурулардың болуымен байланысты және микобактерияны, сонымен қатар бейспецификалық флораларды басу мақсатында өзекті болып келеді. Лабораториялық зерттеулерге қарамастан *Mycobacterium tuberculosis* бета-лактамаз продукциясына әсері бойынша амоксициллин/клавуланаттың жоғары антибактериальды белсенділігі анықталған жоқ [41]. ОАР-да ашық рандомизирлі зерттеу жүргізілген, бұрын бактерицидті белсенділігі бар, бұл ТМБ қатынасымен комбинацияланған түрде алынған бақылау тобынан айырмашылығы болған емес [42].

Қазіргі уақытта микроорганизмдердің антибакте-

риальды препараттарға төзімділігінің дамуы көптеген себептерінің әртүрлілігі екендігі белгілі, соның ішінде ең маңыздысы препараттарды дұрыс емес қабылдау/тағайындау болып табылады, ол аталған жағдайларға мыналарды жатқызуға болады: антибактериальды дәрілерді негізсіз тағайындау; амбулаторлық тәжірибеде ең жиі таралған қателіктердің бірі болып табылатын вирусты инфекциялар кезіндегі антибактериальды препараттарды тағайындауы; антибактериальды препаратты таңдау кезіндегі қателіктер, яғни дәрілердің тиімділігі клиникалық зерттеулерде дәлелденгендігін негізге ала отырып антибиотикті препараттардың антимикробтық белсенділік спектрін, қоздырғыштың антибиотикке төзімділігінің аймақтық деңгейін таңдау керек; антибактериальды препараттардың мөлшерлік тәртібін таңдау кезіндегі қателіктер; антибиотиктерді құрамдастырып таңдау кезіндегі қателіктер - көптеген инфекцияларды емдеу монотерапиямен жүргізіледі; антибактериальды терапияның ұзақтығына байланысты қателіктер [43].

Антибиотикорезистенттіліктің дамуы әлеуметтік мәселелердің, яғни антибактериальды препараттардың рецептсіз сатылуы және өздігінен ем алуы болып табылады. 20 ғасырдың соңынан бастап фармацевтикалық нарықта екі немесе одан көп дәрілерді үйлестіру бойынша жұмыстары көбейіп келе жатыр, бірақ көп жағдайда олардың ем нәтижелері тиімсіз болып келеді. Мысалға алсақ, ципрофлоксацин мен метронидазолдың немесе офлоксацин мен орнидазолдың үйлестірулерінде емнің тиімділігін жоғарылатпайды, керісінше, микроорганизмдердің төзімділігінің дамуына себепші болады. Мұнда дәрілердің бірігіп, әр дәрінің жеке әсер етуінің салдарынан жинақтық әсер ету спектрінің кеңеюін күтуден гөрі, үйлестірілген антибактериальды дәрілердің әсер ету спектрінің тарылуымен түсіндіреді. Бұдан басқа, яғни үйлестірілген антибактериальды дәрілер антибактериальды ем бойынша ешбір халықаралық стандарттарға енгізілмеген [44].

Тыныс алу жолдарының бактериалды инфекциялары ересек адамдардың арасында уақытша жұмысқа қабілеттілігінің төмендеуіне әкеліп соғатын жиі себептерінің бірі болып табылады, ал инфекциялы ауру кіші жастағы балалар мен егде жастағы науқастардың өлім-жітімнің жоғарылауына алып келеді. Бактериалды респираторлы инфекцияларда этиотропты емнің жалғыз қолжетімді түрі ретінде антибактериалды дәрілік заттар болып саналады, олар инфекциялы жағдайды басуға, асқынулар мен сәтсіз емді алдын алуға, науқас жағдайының тез жақсаруына септігін тигізеді [45].

Антибактериалды емді жүргізу барысында тиісті тәртіптегі дәрілік затты таңдау мен оның мөлшерлеу тәртібі маңызды және өзекті болып табылады. Антибактериалдық дәрілік заттарды тағайындауда таңдаудың екі негізгі тұжырымдамасы бар, олар эмпириялық және этиотропты түрлері болып табылады. Эмпириялық түрінде клиникалық диагноз қойылған сәттен бастап антибактериалды терапияны жүргізуді

бастау қарастырылады. Этиотропты емді тағайындау тек клиникалық материалды зерттеуге жіберіп, оның қоздырғышын идентификациялап, антибиотиктерге сезімталдылығын анықтағаннан кейін ғана жүргізуді қажет етеді. Материалды жинаған уақыттан бастап, зерттеу қорытындысын алғанға дейінгі уақыт кем дегенде 72 сағат екенін ескере кететін болсақ, тәжірибелік дәрігердің инфекцияны емдеуді этиотропты терапиядан бастауы еш мүмкін емес екендігін байқаймыз, сондықтан амбулаторлы инфекцияларды емдеуде антибиотиктер эмпирикалық жолмен тағайындалады [44,45].

Қоздырғыштардың толық эрадикациясы (жойылуы) антибактериальды емнің сәттілігі үшін қолайлы жағдайы болып табылады. Егер ем патогенді микроорганизмдерді толық жоюмен аяқталмаса, штаммдардың қолданылған препараттарға «селекциясы» төзімділігі, яғни антибиотикке төзімділігі дамиды [46].

Антибиотиктердің кең қолжетімділігі (рецептсіз босатылуы кезінде), вирусты инфекциялар кезінде «профилактикалық» түрінде тағайындалуы, дәріні мөлшерлеу немесе емнің ұзақтығы, антибиотиктерді дұрыс таңдамауы, сондай-ақ науқастардың дәрігердің ұсыныстарын дұрыс орындамауы антибиотикке төзімді микроорганизмдер штаммдарының пайда болуына және олардың таралуына әкеліп соғады. Бұл айтылған мәселелердің барлығы қазіргі таңда бүкіл әлемдік елдердің жаһандық мәселе болып келеді [47,48].

Антибиотикке төзімділік мәселесі алғаш антибиотиктердің синтезімен бір уақытта іс жүзінде пайда болған, бірақ соңғы бірнеше он жылдықта ол қауіп, кең аумақты алып келеді. 1980 жылдардан бастап, яғни антибиотикке төзімді штаммдардың санының тұрақты өсуі байқалады (ауруханалық, сондай-ақ ауруханалық емес инфекция), сонымен қатар онымен бірге қатарласа жаңа антибактериальды препараттардың шығарылу қарқыны да айтарлықтай баяулағаны тіркелген [49].

1940-1970 жылдары фармацевтикалық нарыққа осы күнге дейін тиімді болып саналатын >10 жаңа антибиотиктер кластары (пенициллиндер, аминогликозидтер, тетрациклиндер, макролидтер, хинолондар, гликопептидтер, рифампициндер, нитроимидазол туындылары және тағы басқалар) шығарылды. Осыдан кейін 40 жылға жуық айқын тоқырау құбылысы орын алды, яғни жүргізілген зерттеулерге қарамастан, клиникалық тәжірибеге бірде-бір жаңа антибиотиктер класы келіп түспеді. Тек ХХІ ғасырда бұл салада біршама алға басу айқындала бастады, яғни негізінде ерекше арнайы инфекцияларды емдеуге арналған бірлі-жарым антибиотиктер класы (глицилциклиндер, липопептидтер, оксазолидинондар) жасалынды [50].

Қазіргі таңда ауруханадан тыс және назомияльды инфекциялардың қоздырғыштарының антибактериальды препараттарға төзімділігі туралы мәселе ғаламдық сипатқа ие болып келеді. Бұл сұрақтың шешімін табу үшін микробиолог мамандар, зерттеуші-клиницисттер және де денсаулық сақтау са-

ласы ұйымының мамандары да өз күштерін салып келеді. Күнделікті клиникалық тәжірибедегі дәрігер, тіпті барлық мамандықтағы дәрігерлер микроорганизмдердің полирезистентті штаммдарымен жүретін инфекциялы-қабынулық ауруларды емдеген кезде және жалпыға ортақ емдеу мен диагностиканың стандарттарына сәйкес дәстүрлі емдеу схемаларын қолдануымен жүргізген кезде көптеген қиындықтармен кездеседі [51,52].

Төменгі тыныс жолдарының бейспецификалық инфекцияларының этиологиясын анықтау үшін жетекші ролді микробиологиялық диагностикалық әдісі атқарады, ол қоздырғыш түрін емес оның антибиотиктерге сезімталдылықтарын анықтайды. Сон-

дықтан қазіргі фтизиатрияның өзекті мәселелерінің бірі болып өкпе туберкулезі науқастарының төменгі тыныс жолдарының екіншілік инфекциясының қазіргі диагностикасы мен асқынуларға бағытталған емі болып табылады [35].

Сонымен, соңғы жылдарғы мәліметтер бойынша ТМД және Қазақстандағы өкпе туберкулезі кезіндегі екіншілік инфекция қоздырғыштары туралы еңбектердің аз екендігін көреміз. Көбіне ем кен спектрлі антибактериальды дәрілердің тағайындалуымен, яғни ем эмпиризмді түрде жүріп келеді. Бұл жағдайлар соңғы жылдардағы өкпе туберкулезінің өлімінің негізгі себептерінің бірі болып келеді және өзекті мәселелердің бірі болып қала бермек.

Әдебиеттер тізімі:

1. European commission. WORLD TUBERCULOSIS DAY 2015: Together we must address the social inequalities that allow Tuberculosis to spread. Statement -24 march 2015.
2. National action plan for combating multidrug-resistant tuberculosis. The White House. Washington. December, 2015;3-4.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva, Switzerland 2015;1-2.
4. Якимов Ю.Н. Клинико-фармакологический анализ рынка антибиотиков для системного применения и перспективы его развития. Кандидатская диссертация, 2017.
5. Vanessa M. D'Costa, Christine E. King, Lindsay Kalan, Mariya Morar, Wilson W. L. Sung, et. al. Antibiotic resistance is ancient. Nature. 2011;477:457-461;
6. Данилов А.И., Жаркова Л.П. Антибиотикорезистентность: аргументы и факты. Клиническая фармакология и терапия 2017;26(5):6-9.
7. Жук Н.А. Причины неэффективного лечения больных туберкулезом. Проблема туберкулеза 2003;4:34-39.
8. Карачунский М.А., Уварова Т.Е. Эффективность интенсивного этапа химиотерапии туберкулеза у лиц пожилого и старческого возраста. Проблема туберкулеза 2004;3:19-20.
9. Чуканов В.И., Каминская Г.О., Ливчане Э. Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда. Проблема туберкулеза 2004;10:6-10.
10. Мишин В.Ю., Жестовских С.Н. Рецидивы туберкулеза органов дыхания. Пробл. туб. 2004;4:11-13.
11. Макиева В.Г., Мишин В.Ю., Селина Л.Г., Кузьмин А.Н. Эффективность лечения остро прогрессирующего туберкулеза легких, осложненного неспецифической бронхолегочной инфекцией. Материалы юбилейной сессии 80-летие Центрального НИИ туберкулеза. 75 лет со дня рождения академика РАМН Хоменко А.Г. Издательство «Медицина и жизнь», Москва 2001; 83-85.
12. Мишин В.Ю., Завражнов С.П. Эффективность химиотерапии у больных туберкулезом легких с сопутствующей неспецифической бронхолегочной инфекцией. Пульмонология Приложение. 15 Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник резюме. Рез. 2005;767:208.
13. Исмаилов Ш.Ш. Диагностика туберкулеза крупных бронхов при различных вариантах бронхоскопии. Пробл. туберкулеза 1997;3:56-59.
14. Ерохин В.В., Земскова З.С. Современные представления о туберкулезном воспалении. Пробл. туб. М. 2003;3:11-21.
15. Ивушкина Л.В., Митрохин С.Д., Миронов А.Ю., Мороз А.М. Патогены нижних дыхательных путей у больных туберкулезом легких. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье» 2006;2:25-33.
16. Шмелев Е.И. Бронхообструктивный синдром и его коррекция у больных туберкулезом легких. Consilium Medicum. 2004;6(4):254 -256.
17. Чучалин А.Г. и др. Респираторная медицина: в 2 т.: Руководство. М., 2007;1:651.

Spisok literaturey:

1. European commission. WORLD TUBERCULOSIS DAY 2015: Together we must address the social inequalities that allow Tuberculosis to spread. Statement -24 march 2015.
2. National action plan for combating multidrug-resistant tuberculosis. The White House. Washington. December, 2015;3-4.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report. Geneva, Switzerland 2015;1-2.
4. YAkimova YU.N. Kliniko-farmakologicheskij analiz rynka antibiotikov dlya sistemnogo primeneniya i perspektivy ego razvitiya. Kandidatskaya dissertaciya, 2017.
5. Vanessa M. D'Costa, Christine E. King, Lindsay Kalan, Mariya Morar, Wilson W. L. Sung, et. al. Antibiotic resistance is ancient. Nature. 2011;477:457-461;
6. Danilov A.I., Zharkova L.P. Antibiotikorezistentnost': argumenty i fakty. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2017;26(5):6-9.
7. Zhuk N.A. Prichiny neeffektivnogo lecheniya bol'nyh tuberkulezom. Problema tuberkuleza 2003;4:34-39.
8. Karachunskij M.A., Uvarova T.E. EHffektivnost' intensivnogo ehtapa himioterapii tuberkuleza u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Problema tuberkuleza 2004;3:19-20.
9. CHukanov V.I., Kaminskaya G.O., Livchane EH. CHastota i harakter pobochnyh reakcij pri lechenii bol'nyh tuberkulyozom lyogkih protivotuberkulyoznymi preparatami rezervnogo ryada. Problema tuberkuleza 2004;10:6-10.
10. Mishin V.YU., ZHestovskih S.N. Recidivy tuberkuleza organov dyhaniya. Probl. tub. 2004;4:11-13.
11. Makieva V.G., Mishin V.YU., Selina L.G., Kuz'min A.N. EHffektivnost' lecheniya ostro progressiruyushchego tuberkuleza legkih, oslozhnennogo nespecificheskoy bronholegochnoj infekciej. Materialy yubilejnoj sessii 80-letie Central'nogo NII tuberkuleza. 75 let so dnya rozhdeniya akademika RAMN Homenko A.G. Izdatel'stvo «Medicina i zhizn'», Moskva 2001; 83-85.
12. Mishin V.YU., Zavrazhnov S.P. EHffektivnost' himioterapii u bol'nyh tuberkulezom legkih s soputstvuyushchej nespecificheskoy bronholegochnoj infekciej. Pul'monologiya Prilozhenie. 15 Nacional'nyj kongress po boleznyam organov dyhaniya: Sbornik rezjume. Rez. 2005;767:208.
13. Ismailov SH.SH. Diagnostika tuberkuleza krupnyh bronhov pri razlichnyh variantah bronhoskopij. Probl. tuberkuleza 1997;3:56-59.
14. Erohin V.V., Zemskova Z.S. Sovremennye predstavleniya o tuberkuleznom vospalenii. Probl. tub. M. 2003;3:11-21.
15. Ivushkina L.V., Mitrohin S.D., Mironov A.YU., Moroz A.M. Patogeny nizhnih dyhatel'nyh putej u bol'nyh tuberkulezom legkih. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e» 2006;2:25-33.
16. SHmelev E.I. Bronhoobstruktivnyj sindrom i ego korrekciya u bol'nyh tuberkulezom legkih. Consilium Medicum. 2004;6(4):254 -256.
17. CHuchalin A.G. i dr. Respiratornaya medicina: v 2 t.: Rukovodstvo. M., 2007;1:651.
18. Koshechkin V.A., Ivanova Z.A. Tuberkulez: Uchebnoe posobie. M.:

18. Кошечкин В.А., Иванов З.А. Туберкулез: Учебное пособие. М.: ГЭОТАР Медиа 2007;304.
19. Степанищева Л.А., Игнатова Г.Л., Николаева Е.В. Опыт применения Беродуала-Н при хронической обструктивной болезни легких у рабочих на промышленном предприятии. Пульмонология 2005;1:103-106.
20. Арямкина О.Л., Савоненкова Л.Н., Сазонов Д.Л., Джангарова Е.В. Хронические неспецифические заболевания внутренних органов при туберкулезе легких. Клиническая медицина 2009;6:60-63.
21. Митрохин С.Д. Дисбактериоз современные представления. Диагностика. Возможности лечения. Антибиотики и химиотерапия. М., 2004;7:22-33.
22. Багешева Н.В., Батищева Т.Л., Неганова Н.А., Неганова Ю.А. Отдельные аспекты проблемы ведения пациентов с туберкулезом легких в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Вестник молодого ученого. Ставрополь, 2014;3-4:45-49.
23. Мишин В.Ю. Лечение больных туберкулезом легких: учебно-методическое пособие для врачей. М.: МГМСУ, 2006;120.
24. Степанян Э.С., Комиссарова О.Г. Успешно применение титропиума при бронхиальной обструкции, рефрактерной к короткодействующим бронходилататоров, у пациентов с туберкулезом легких и ХОБЛ. Пульмонология 2006;5:34-35.
25. Степанян Э.С. Нарушение бронхиальной проходимости у больных туберкулезом легких. Туберкулез и болезни легких 2013;4:6-11.
26. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Пульмонология 2007;2:5-9.
27. Ракишева А.С., Цогт Г. Фтизиатрия: учебник. Алматы 2014;419.
28. Baron E.J. (ed.) (n.d./2002). Medical Microbiology: Fourth Edition, 1994. [WWW document]. URL <http://gsbs.utmb.edu/microbook/toc.htm> (1 листопада 2002).
29. Рязанцев С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов. Вестник отоларингологии. - 2001. - № 6. - С. 7-15.
30. Свирская Л.М., Креймер В.Д., Васина Т.А. и др. Ранняя бронхофиброскопия и состав микробной флоры бронхоальвеолярного смыва у пострадавших с сочетанной травмой в период лечения в отделениях реанимации. Анестезиология и реаниматология. М., 2008;4:41-45.
31. Н.Е.Чернеховская и др. Туберкулез трахеи и бронхов: учебное пособие. Москва, 2005;26.
32. Мишин В.Ю. и др.. Фтизиопульмонология: учебник для вузов М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007;504.
33. Король О.И., Лозовская М.Э., Пак Ф.П. Фтизиатрия: справочник. М. 2010;270.
34. Завражнов С.П. Особенности гемодинамики, течение и эффективность лечение туберкулеза легких с сопутствующей вторичной инфекцией. Автореф. дисс. на соискание ученой степени док. мед. наук. Москва 2004;188.
35. Ивушкина Л.В., Митрохин С.Д., Мironov A.YU. Грамотрицательная условно-патогенная микрофлора-этиологический агент вторичной инфекции у больных туберкулезом легких. Антибиотики и химиотерапия 2006;1:11-13.
36. Еркенова Г.С., Даутова Х.М., Жолымбекова С.М. и др. Лечение больных туберкулезом в санаторных условиях. Медицина. Алматы. 2014;10:91-92.
37. Гизатуллина Э.Д. Изучение неспецифической микрофлоры у больных туберкулезом органов дыхания и пути оптимизации воздействия на нее во фтизиатрической практике. Автореф. дис. канд. мед. наук. М. 2006;157.
38. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Кобулашвили М.Г., Панова Л.В. Химиотерапия туберкулеза у детей и подростков: проблемы и пути решения. Проблемы туберкулеза 2006;8:26-29.
39. Сидоренко С.В. Новые возможности и области применения фторхинолонов, проблемы резистентности. Антибиотики и химиотерапия 2003;48(3/1):12-15.
40. Габараев А.С. Роль патологии трахеобронхиального дерева в эффективности лечения больных туберкулезом легких, вызванным лекарственно-устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза. Автореф. дис. канд. мед. наук. М.; 2007;191.
41. Flores A.R., Parsons L.M., Pavelka M.S. Jr. Characterization of novel Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium smegmatis mutants hypersusceptible to beta-lactam antibiotics. J. Bacteriol. 2005;187(6):1892-1900.
42. GEHOTAR Media 2007;304.
43. Stepanishcheva L.A., Ignatova G.L., Nikolaeva E.V. Opyt primeneniya Beroduala-N pri hronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih u rabochih na promyshlennom predpriyatii. Pul'monologiya 2005;1:103-106.
44. Aryamkina O.L., Savonenkova L.N., Sazonov D.L., Dzhangarova E.V. Hronicheskie nespecificheskie zabolevaniya vnutrennih organov pri tuberkuleze legkih. Klinicheskaya medicina 2009;6:60-63.
45. Mitrohin S.D. Disbakterioz sovremennye predstavleniya. Diagnostika. Vozmozhnosti lecheniya. Antibiotiki i himioterapiya. M., 2004;7:22-33.
46. Bagisheva N.V., Batishcheva T.L., Neganova N.A., Neganova YU.A. Otdel'nye aspekty problemy vedeniya pacientov s tuberkulezom legkih v sochetanii s hronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkih. Vestnik mladogo uchenogo. Stavropol', 2014;3-4:45-49.
47. Mishin V.YU. Lechenie bol'nyh tuberkulezom legkih: uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachej. M.: MGMSU, 2006;120.
48. Stepanyan E.H.S., Komissarova O.G. Uspeshno primenenie tiotropiuma pri bronhial'noy obstrukcii, refraktrnoy k korotkodeystvuyushchim bronhodilatorov, u pacientov s tuberkulezom legkih i HOBL. Pul'monologiya 2006;5:34-35.
49. Stepanyan E.H.S. Narusheniye bronhial'noy prohodimosti u bol'nyh tuberkulyozom legkih. Tuberkulyoz i bolezni legkih 2013;4:6-11.
50. SHmelev E.I. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezny legkih i soputstvuyushchie zabolevaniya. Pul'monologiya 2007;2:5-9.
51. Rakisheva A.S., Cogt G. Ftiziatriya: uchebnik. Almaty 2014;419.
52. Baron E.J. (ed.) (n.d./2002). Medical Microbiology: Fourth Edition, 1994. [WWW document]. URL <http://gsbs.utmb.edu/microbook/toc.htm> (1 листопада 2002).
53. Ryazancev S.V., Hmel'nickaya N.M., Tyrnova E.V. Rol' slizistoy obolochki v zashchite LOR organov ot potentsial'no patogennykh dlya organizma antigennykh faktorov. Vestnik otolaringologii. - 2001. - № 6. - S. 7-15.
54. Svirskaya L.M., Krejmer V.D., Vasina T.A. i dr. Ranyaya bronhofibroskopiya i sostav mikrobnoy flory bronhoal'veolyarnogo smyva u postradavshih s sochetannoy travmoj v period lecheniya v otdeleniyah reanimacii. Anesteziologiya i reanimatologiya. M., 2008;4:41-45.
55. N.E.Chernekhovskaya i dr. Tuberkulez trahei i bronhov: uchebnoe posobie. Moskva, 2005;26.
56. Mishin V.YU. i dr. Ftiziopul'monologiya: uchebnik dlya vuzov M.: GEHOTAR-Media, 2007;504.
57. Korol' O.I., Lozovskaya M.E.H., Pak F.P. Ftiziatriya: spravochnik. M. 2010;270.
58. Zavrazhnov S.P. Osobennosti gemodinamiki, techenie i ehffektivnost' lechenie tuberkulyoza legkih s soputstvuyushchej vtorichnoy infekciej. Avtoref. diss. na soiskanie uchenoy stepeni dok. med. nauk. Moskva 2004;188.
59. Ivushkina L.V., Mitrohin S.D., Mironov A.YU. Gramotricatel'naya uslovno-patogennaya mikroflora-ehtiologicheskij agenty vtorichnoy infekcii u bol'nyh tuberkulezom legkih. Antibiotiki i himioterapiya 2006;1:11-13.
60. Erkenova G.S., Dautova H.M., ZHolymbekova S.M. i dr. Lechenie bol'nyh tuberkulezom v sanatornykh usloviyah. Medicina. Almaty. 2014;10:91-92.
61. Gizatullina E.H.D. Izuchenie nespecificheskoj mikroflory u bol'nyh tuberkulezom organov dyhaniya i puti optimizacii vozdeystviya na nee vo ftiziatricheskoy praktike. Avtoref. dis. kand. med. nauk. M. 2006;157.
62. Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Kobulashvili M.G., Panova L.V. Himioterapiya tuberkuleza u detej i podrostkov: problemy i puti resheniya. Problemy tuberkuleza 2006;8:26-29.
63. Sidorenko S.V. Novye vozmozhnosti i oblasti primeneniya ftorhinolonov, problemy rezistentnosti. Antibiotiki i himioterapiya 2003;48(3/1):12-15.
64. Gabaraev A.S. Rol' patologii traheobronhial'nogo dereva v ehffektivnosti lecheniya bol'nyh tuberkulezom legkih, vyzvannym lekarstvenno-ustojchivymi shtammami mikobakterij tuberkuleza. Avtoref. dis. kand. med.nauk. M.; 2007;191.
65. Flores A.R., Parsons L.M., Pavelka M.S. Jr. Characterization of novel Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium smegmatis mutants hypersusceptible to beta-lactam antibiotics. J. Bacteriol. 2005;187(6):1892-1900.
66. Dagan R., Klugman K., Craig W., Baguero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is

42. Dagan R., Klugman K., Craig W., Baguero F. Evidence to support the rationale that bacterial eradication in respiratory tract infection is an important aim of antimicrobial therapy. *J.AntimicrobChemother* 2001;47:129-140.
43. Козлов Р.С. Антимикробные препараты и резистентность микроорганизмов: две стороны медали. Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения. М. 2007;3:30-32.
44. Anand S. Emergence of Irrationality in Fixed Dose Combination. *Pharma Times* 2008;40:9.
45. Жаркова Л.П., Стецок О.У., Андреева И.В., Егорова О.А. Современные тенденции применения защищенных аминопенициллинов для лечения инфекций респираторного тракта в амбулаторной практике. *Фарматека* 2011;4:8-16.
46. Дзюблик А.Я., Дзюблик Я.А. Антибиотикорезистентность при лечении бактериальных респираторных инфекций и пути ее преодоления. *Украинский медицинский журнал* 2014;1(99) I/II:48-50.
47. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C. et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect. Dis.*, 2013;13(12):1057-1098.
48. Sumpradit N., Chongtrakul P., Anuwong K. et al. Antibiotics Smart Use: a workable model for promoting the rational use of medicines in Thailand. *Bull. World Health Organ*, 2012;90(12):905-913.
49. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.*, 2009;48(1):1-12.
50. Mullane K.M., Gorbach S. Fidaxomicin: first-in-class macrocyclic antibiotic. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2011;9(7):767-777.
51. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit Care Med* 2007;163:1730-54.
52. Сарсекеева А.С., Жумагалиева А.Н., Фролова М.Ю. и др. Проблема антибиотикорезистентности основных возбудителей внебольничной пневмонии и пути ее преодоления. *Наука и здравоохранение. Семей* 2014;1:48-49.
- an important aim of antimicrobial therapy. *J.AntimicrobChemother* 2001;47:129-140.
43. Kozlov R.S. Antimikrobnye preparaty i rezistentnost' mikroorganizmov: dve storony medali. *Vedomosti nauchnogo centra ehkspertizy sredstv medicinskogo primeneniya*. M. 2007;3:30-32.
44. Anand S. Emergence of Irrationality in Fixed Dose Combination. *Pharma Times* 2008;40:9.
45. ZHarkova L.P., Stecyuk O.U., Andreeva I.V., Egorova O.A. Sovremennye tendencii primeneniya zashchishchennyh aminopenicillinov dlya lecheniya infekcij respiratornogo trakta v ambulatornoj praktike. *Farmateka* 2011;4:8-16.
46. Dzyublik A.YA., Dzyublik YA.A. Antibiotikorezistentnost' pri lechenii bakterial'nyh respiratornyh infekcij i puti ee preodoleniya. *Ukrainskij medicinskij zhurnal* 2014;1(99) I/II:48-50.
47. Laxminarayan R., Duse A., Wattal C. et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect. Dis.*, 2013;13(12):1057-1098.
48. Sumpradit N., Chongtrakul P., Anuwong K. et al. Antibiotics Smart Use: a workable model for promoting the rational use of medicines in Thailand. *Bull. World Health Organ*, 2012;90(12):905-913.
49. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.*, 2009;48(1):1-12.
50. Mullane K.M., Gorbach S. Fidaxomicin: first-in-class macrocyclic antibiotic. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2011;9(7):767-777.
51. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am. J. Respir. Crit Care Med* 2007;163:1730-54.
52. Sarsekeeva A.S., ZHumagalieva A.N., Frolova M.YU. i dr. Problema antibiotikorezistentnosti osnovnyh vzbuditelej vnebol'ничной пневмонии i puti ee preodoleniya. *Nauka i zdavooхранение. Semej* 2014;1:48-49.