

**З.А. САЙФУТДИНОВ**

**ИЗОНИАЗИДГА МОНОРЕЗИСТЕНТ ТУБЕРКУЛЕЗ ХОЛАТЛАРИДА  
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSISНИНГ ГЕНЕТИК МУТАЦИЯЛАРИ ВА  
УЛАРНИ ОЛИБ БОРИШ ТАКТИКАСИ**

**МОНОГРАФИЯ**



**Тошкент – 2025**

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ФТИЗИАТРИЯ ВА  
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

**“ТАСДИҚЛАЙМАН”**

Республика ихтисослаштирилган  
фтизиатрия ва пульмонология  
илмий-амалий тиббиёт маркази  
директорининг илмий ишлар бўйича  
ўринбосари

“ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2025

**ИЗОНИАЗИД ДОРИСИГА МОНОРЕЗИСТЕНТ БЎЛГАН  
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSISНИНГ ГЕНЕТИК МУТАЦИЯЛАРИ  
МАВЖУД БЕМОРЛАРНИ ОЛИБ БОРИШ  
(монография)**

**Тошкент – 2025**

**ББК**

**А 90**

**УДК: 616-002.5:616.98:578-873.2-085(575.1)**

**Сайфутдинов З.А.**

Изониазид дорисига монорезистент бўлган *Mycobacterium tuberculosis*нинг генетик мутациялари мавжуд беморларни олиб бориш: монография / Сайфутдинов З.А.

Монография замонавий тиббиётнинг энг долзарб муаммоларидан бири - Ўзбекистон Республикасида тарқалган *Mycobacterium tuberculosis*нинг изониазидга нисбатан монорезистентлик муаммосини ўрганиш, уларнинг алоҳида ген турларининг тарқалганлигини аниқлаш, туберкулез инфекциясини ташхислашда ва прогнозлашда микробиологик ҳамда генетик таҳлил усулларини такомиллаштириш усулларига бағишланган. *Mycobacterium tuberculosis* штаммининг генетик мутациялари асосида туберкулезни даволаш стандартларига ўзгартиришлар киритилган ҳамда изониазидга монорезистент туберкулез билан оғриган беморларни дастурий даволаш ҳамда диагностикасига янги дифференциацияланган ёндашувлари ишлаб чиқилган.

**Муаллиф:**

**Сайфутдинов Зайниддин  
Асамутдинович**

-

**Такризчилар:**

РИФваПИАТМ  
Етакчи илмий ходим т.ф.д. доцент

И.Х.Усмонов

Тошкент тиббиёт академияси,  
Фтизиатрия ва пульмонология  
кафедраси доценти, т.ф.н.

К.С.Мухамедов

Монография Республика ихтисослаштирилган фтизиатрия ва пульмонология илмий-амалий тиббиёт маркази Илмий кенгашида муҳокама этилган ва тасдиқдан ўтказилган (\_\_\_ 2025 йил, №\_ сон баённома кўчирмаси)

ISBN \_\_\_\_\_

Монографияда изониазид дорисига монорезистент бўлган *Mycobacterium tuberculosis*нинг генетик мутациялари тавсифи ва тарқалиши олдини олиш стратегиясини ишлаб чиқиш натижалари мавжуд бўлиб, бу сўнгги йилларда долзарб илмий муаммолардан бирига айланди. Монография муаллифларнинг кўп йиллик кузатишлари, тадқиқот ишлари натижаси бўлиб, унда туберкулез инфекциясини ташхислашда ва прогнозлашда микробиологик ҳамда генетик таҳлил усулларини такомиллаштириш тамойиллари шакллантирилган. Шунингдек, ушбу масала бўйича бошқа муаллифларнинг илмий ишларининг батафсил талқини ва таҳлили берилган.

Монография Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ тайёрланган.

Монография фтизиатрлар, пульмонологлар, терапевтлар, умумий амалиёт шифокорлари ва барча тиббиёт мутахассисликлари бўйича тайёрланган магистр ҳамда клиник ординаторларга бағишланган.

## ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР ВА ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ

|                    |                                                       |
|--------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>Bactec 960-</b> | Bactec TM MGIT TM 960 автоматлаштирилган тизими       |
| <b>ДСТ-</b>        | Дориларга сезувчанлик тести                           |
| <b>ЖССТ-</b>       | Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти                       |
| <b>ИР-</b>         | Изониазидга резистент                                 |
| <b>К+-</b>         | Озуқа муҳитига экилган намунанинг мусбат натижаси     |
| <b>К--</b>         | Озуқа муҳитига экилган намунанинг манфий натижаси     |
| <b>Л-Й-</b>        | Левенштейн-Йенсеннинг озуқа муҳити                    |
| <b>МБТ-</b>        | Туберкулез микобактериялари                           |
| <b>МТ-</b>         | молекуляр-генетик тестлар                             |
| <b>MDR TB-</b>     | кўплаб дориларга чидамли туберкулез                   |
| <b>МИК-</b>        | Минимал ингибирловчи концентрация                     |
| <b>MTBC-</b>       | Mycobacterium tuberculosis complex                    |
| <b>MGIT, 7H9-</b>  | Mycobacteria Growth Indicator Tube, суюқ озуқа муҳити |
| <b>ПЗР-</b>        | полимераза занжир реакцияси                           |
| <b>ТБ-</b>         | туберкулез                                            |
| <b>ТҚДВ-</b>       | Туберкулезга қарши дори воситалари                    |
| <b>ТҚИКДВ-</b>     | Туберкулезга қарши иккинчи қатор дори воситалари      |
| <b>Fql-</b>        | Фторхинолонлар                                        |
| <b>Ofx-</b>        | Офлоксацин                                            |
| <b>Cfx-</b>        | Ципрофлоксацин                                        |
| <b>Lfx-</b>        | Левифлоксацин                                         |
| <b>M-fx-</b>       | Моксифлоксацин                                        |
| <b>AG-</b>         | Аминогликозидлар                                      |
| <b>Am-</b>         | Амикацин                                              |
| <b>Km-</b>         | Канамицин                                             |
| <b>Cm-</b>         | Капреомицин                                           |
| <b>Cs-</b>         | Циклосерин                                            |
| <b>Eto-</b>        | Этионамид                                             |

## КИРИШ

Туберкулез асрлар давомида инсоният соғлиғига жиддий хавф солиб келаётган глобал ва чегара билмас юқумли касаллик бўлиб қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра 2019 йилда 10,4 миллион киши туберкулезга чалинган ва 1,7 миллион инсон ушбу касалликдан вафот этган. Бу туберкулезни дунёдаги юқумли касалликлар орасида ўлимга олиб келувчи етакчи касалликлардан бири бўлиб қолаётганини кўрсатмоқда. Жаҳон ҳамжамияти ҳисобланган БМТ 2030 йилга қадар бутун дунёда туберкулез эпидемиясини тўхтатиш мажбуриятини илгари сурди. ЖССТ охирги маълумотлари бўйича, дунё аҳолисининг 500 миллиони мультирезистент туберкулезга (MDR TB) чалинганлиги қайд этилмоқда. Касалликнинг эрта даврларида, асоратлар пайдо бўлмасидан дори воситаларига резистентликни эрта аниқлаш, касаллик қўзғатувчиларини анъанавий функционал усуллари билан бир қаторда генетик хусусиятларини аниқлаш имконини берадиган сезгир усулларни қўллаш фтизиатрия амалиётининг долзарб вазифаларидан бири бўлиб ҳисобланади.

Жаҳонда туберкулезнинг клиник-диагностик асослари ва уни даволашни такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилган ҳолда беморларда касаллик кечишининг клиник-функционал хусусиятларини баҳолаш, унинг турли шаклларида касалликни эрта ташхислаш маркерларини аниқлаш; беморларда молекуляр генетика усуллари қўллаш орқали касалликни эрта аниқлаш ва прогнозлаш жараёнларини баҳолаш тартибини ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шулар билан бир қаторда туберкулезда дори воситаларига резистентликни баҳолаш усуллари такомиллаштириш, касаллик этиопатогенезининг янги жиҳатларини очиб бериш, касаллик ривожланиши ва кечишини прогнозлаш, ҳамда патогенетик йўналтирилган даволаш услубларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизмат тизимни жаҳон талабларига мослаштириш, жумладан юқумли касалликларни эрта ташхислаш орқали унинг асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан

такомиллаштириш бўйича мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш каби вазифалари белгиланган.

Ушбу вазифаларни амалга оширишда туберкулезда дори воситаларига резистентликни ташхислаш ва самарали даволаш тартибини такомиллаштириш ҳамда ногиронлик ва салбий оқибатларга олиб келувчи сабабларини камайтириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

# **I-БОБ. ТУБЕРКУЛЕЗГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИГА РЕЗИСТЕНТ БЎЛГАН ВА ГЕНЕТИК МУТАЦИЯГА УЧРАГАН MYCOBACTERIUM TUBERCULOSISНИНГ ТАРҚАЛГАНЛИГИ ВА ХУСУСИЯТЛАРИНИНГ ЗАМОНАВИЙ АСПЕКТЛАРИ**

## **§1.1. Замонавий шароитларда микобактерияларнинг дори-дармонга чидамли шакллариининг тарқалганлигини ўзига хослиги**

Mycobacterium tuberculosis (MTБ) инсоният пайдо бўлган даврдан бошлаб, унинг асосий патогенларидан бири ҳисобланиб, кўп йиллардан буён олимлар эътиборини ўзига тортиб келмоқда. Халқаро статистикага кўра, MTБ келтириб чиқарган туберкулез орттирилган иммун танқислиги вируси (ОИВ)дан кейин ўлимга олиб келувчи юқумли касалликлари ичида иккинчи ўринда туради. ЖССТ маълумотига кўра, туберкулез ўлимга олиб келувчи 10 та сабаблардан бири ҳисобланади. Фақат 2020 йилда туберкулездан 2,0 миллионга яқин инсон ҳаётдан кўз юмган, 1,3 миллиардга яқин инсонлар ёки дунё аҳолисининг 21 фоизи латент туберкулез инфекцияси билан яшайди. Уларнинг тақрибан 10 фоизга яқини ҳаёти давомида мазкур касалликнинг бирор шакли билан хасталанади [1; 31-36-б., 73; 1176-1182-б., 120; 1861-1873-б.].

Таъкидлаш жоизки, 1946 йилда стрептомицин препаратининг ихтиро қилиниши ва туберкулезга қарши препаратлар қаторига киритилишидан бошлаб туберкулезнинг кечиши ва унинг оқибатлари бугунги кунга қадар анча ижобий томонга ўзгармоқда.

Даволашнинг замонавий стандарти микобактерияларнинг дори воситаларига сезгир штаммлари чақирган касалликларда, шунингдек даволаш курсига тўлиқ риоя қилинганда самарали натижа беради. Туберкулез билан касалланган инсонларга эрта ташхис қўйиш ва уларни муваффақиятли даволаш ҳар йили миллионлаб ўлимларнинг олдини олмоқда (ЖССТ маълумотларига кўра, 2000 - 2017-йилгача бўлган даврда 54 млн.)

Шунга қарамасдан, туберкулезга эрта ташхис қўйиш ва уни даволашда етарли камчиликлар сақланиб қолиб, улардан бири туберкулезга қарши дори воситаларига (ТҚДВ) резистентликнинг ортиб бориши ҳисобланади.

Илмий нашрларга кўра, туберкулезнинг дорига чидамлилигини ўсишида қуйидаги асосий сабаблар гуруҳини ажратиш мумкин: бактериологик, фармакологик, клиник ва ижтимоий-маъмурий [33; 5-14-б.]. Замонавий илм-фан туберкулезни атроф-муҳитнинг омиллари инсон ва патоген гени билан яқин боғлиқликда бўлган, кўп омилли касаллик сифатида ўрганади [103; 202-б.]

Мазкур йўналишда фарминдустрия ривожланишида эришилган ютуқларга қарамасдан, ўн йиллар давомида туберкулезга қарши воситалардан фойдаланиш бир ёки бир нечта ТҚДВга резистентлик ривожланишига олиб келмоқда. Ушбу соҳада ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ТҚДВга резистентлик антибиотикларнинг тўғри қўлланилмаслиги, тиббиёт ходимлари томонидан уларни нотўғри қўлланилиши, паст сифатга эга дори воситалари ҳамда беморларнинг даволаш схемаларига риоя қилмасликлари туфайли юзага келган [85; 1723-1728-б., 112; 2013-б., 113; 13-14-б.].

Замонавий фтизиатрия даволаш амалиётида зарурий талабларга риоя қилмаслик сабабли табиий резистентлик билан бир қаторда терапиянинг етарли даражада самарали бўлмаслиги кузатилмоқда. Бу эса МБТнинг антибиотикларга нисбатан юқори даражадаги резистентликни келтириб чиқариб, бугунги кунда глобал муаммога айланиб бормоқда. Микробактерияларнинг бир вақтнинг ўзида бир нечта ТҚДВларига резистентлигининг ривожланиши амалиётда туберкулезнинг дааволаб бўлмайдиган шаклларининг юзага келишига хавф солмоқда.

ЖССТ томонидан МБТнинг ТҚДВларига резистентлигига кўра қуйидаги турлари ажратилган:

- бир вақтнинг ўзида изониазид ва рифампицинга сезгир, аммо ТҚДВларнинг бир ёки бир нечасига нисбатан резистент бўлган полирезистент штаммлар;

- бир вақтнинг ўзида изониазид ва рифампицинга резистент, аммо бошқа ТҚДВларига сезгирлик сақланган кўплаб дориларга чидамли штаммлар (MDR TB);

- бир вақтнинг ўзида изониазид, рифампицин ҳамда туберкулезга қарши иккинчи қатор дори воситаларининг (ТҚИҚДВ) бир ва/ёки бир нечтасига резистентлик бўлган кенг доирадаги дори воситаларига резистент (XDR TB) штаммлар.

Агар полирезистент штаммлар ва MDR TBни ТҚИҚДВлари билан даволаш мумкин бўлса, иккинчи чизик препаратларидан фойдаланиб даволаш ва тузатиш мумкин бўлса, XDR TBнинг ривожланиши олди олинади.

Шу сабали, ҳудудларда MDR TB ва XDR TBнинг учраш частотасига аниқлик киритиш лозим бўлади. ЖССТ нинг таҳлилига кўра, 2013 йилда барча янги қайд этилган туберкулез беморлар орасида (6,1 миллион) 300 минг нафар беморда MDR TB рўйхатга олинган бўлиб, уларнинг ярмидан ортиғи Ҳиндистон, Хитой ҳамда Евроосиё давлатларига, шу жумладан Россия ва Ўрта Осиё республикаларига тўғри келади.

МБТнинг MDR ва XDR TB шакллари билан оғриган беморларни даволаш самарадорлигининг кўрсаткичлари хавотирли паст кўрсаткичга эга бўлиб, MDR TBнинг даво самарадорлиги 54 фоизни, XDR TBники эса 28 фоизни ташкил этган (бу борада, ТҚДВларига сезувчан бўлган туберкулезнинг даво самарадорлиги 83 фоиз) [80; 1-б.].

Европа ҳудудида резистент штаммларнинг тарқалганлигига келадиган бўлсак, иқтисодий ривожланаётган мамлакатлардан аҳолининг Европанинг ривожланган мамлакатларига миграцияси Европа иттифоқи (ЭИ) мамлакатларига хавф уйғотади. Эълон қилинган илмий ишларга кўра, Европага ва Европа ичидаги миграциялар сўнги йилларда кескин ошган ва туберкулез билан касалланиш даражаси паст бўлган кўплаб ЭИ мамлакатларида (масалан, 100 000 аҳолига <20 ҳолат), MDR TB кўрсаткичлари бутун аҳолига нисбатан, мигрантлар («хориждан келган») орасида юқори бўлганлиги белгиланди. MDR TBни Европага эмигрантлар олиб келиши исботланган ва аҳоли орасида янги ҳолатларнинг аниқланиши ёки Европа доирасида кўп тарқалиши айнан шу муаммо билан боғлиқ.

Европалик ҳамкасбларимизнинг эпидемиологик назорат маълумотлари, Ғарбий Европанинг аксарият мамлакатларида ТҚДВларига резистентлик

кўрсаткичлари паст эканлигини кўрсатсада (янги қайд этилган беморлар орасида <3%), MDR TB билан касалланиш юқори бўлган мамлакатлардан эмиграция жараёни оқибатида Европа мамлакатларида қайд этилаётган туберкулез ҳолатлари орасида MDR TBнинг ортиб бориши кузатилмоқда. Шундай қилиб, Германияда 2014 йилда жами эмигрантларнинг 58,7 фоизи туберкулез билан касалланган бўлиб, уларнинг 94,0 фоизида MDR TB аниқланган. Худди шундай, Буюк Британияда жами эмигрантларнинг 69,1 фоизида туберкулез аниқланиб, уларнинг 90,4 фоизида MDR TB ташхиси қўйилган. Францияга эмигрант бўлиб борганларнинг 55,6 фоизида туберкулез, шу беморларнинг 89,2 фоизи эса MDR TB эканлиги маълум бўлди [83; 141-146-б.].

Россия илмий нашрларига юзланадиган бўлсак, Россия Федерациясида MDR TB билан касалланиш кўрсаткичи 2012 йилда 1999 йилга нисбатан 100 минг аҳолига нисбатан 2,4 марттага ортган (1999 йилда 1,7, 2012 йилда 4,1). Ҳисобда турувчи барча беморлар орасида MDR TB беморлар сони эса бу даврда 8,6 марттага ортган (1,9 фоиздан 16,3 фоизга) [5; 23-25-б., 6; 23-25-б., 116; 1-б., 117; 1-б.]. Шу билан бир қаторда, Москва фтизиопулмонология илмий текшириш институтида *Mycobacterium tuberculosis*нинг ТҚДВларига резистентликнинг узок йиллик кузатиш натижалари таҳлил этилиб, улар тўрт кузатув даврини ўз ичига олади (I: 1984-1988- йиллар (бошланғич давр); II: 1996-2000- йиллар. (эпидемик ҳолатнинг авж олиш ва дорига чидамлиликнинг кескин ўсиш даври); III: 2007 – 2011- йиллар (нисбатан турғунлашув даври); IV: 2012-2014- йиллар (якуний).

Бунда, жами илгари даволанган ва сурункали жараёнга эга ўпка туберкулези бўлган беморларнинг 2 267 штамми ўрганилди (уларнинг 691 таси ўпкадан ташқари туберкулезга эга беморлар). Алоҳида нозологиялар кесимида муаллифлар томонидан ўтказилган тадқиқотлар ўпка туберкулезидида умумий дориларга чидамлиликнинг оғишсиз ўсишини кўрсатади, у сўнги уч йилда 90,1 фоизга етган. Яблонский П.К. (2016) [66; 133-140-б.] дорига чидамлилик тузилишининг кескин оғирлашиши кўплаб (MDR TB) ва кенг (XDR TB) дорига чидамлилик ҳолатларининг ўсиши ҳисобига содир бўлишини айтади, улар 1984 - 1988- йиллардаги 28,5 фоиз билан таққослаганда 2014 йилда 81,9 фоизни ташкил қилди.

Ўпкадан ташқари туберкулезда МБТнинг ТҚДВларига резистентлиги ўсиши илгариларча темпда давом этади: умумий дориларга резистентлик 1984-1988-йилларда 39,4 фоизни ташкил этган бўлса, 2012-2014 йилларга келиб бу кўрсаткич 80,2 фоизни ташкил этган. Муаллиф, жараённинг кескин оғирлашувини MDR/XDR ТВ штаммларнинг ривожланиб бориши ҳисобига кузатилишини айтади (биринчи даврда 10,5 фоиздан тўртинчи даврда 69,5 фоизгача). Олимлар ушбу ҳодисани ўпкадан ташқари туберкулез ўчоқларида Пекин (Beijing) генотипини юқори мослашувчан мультирезистент штаммларининг катта вегетацияланиш частотаси билан тушунтиради. Жамоанинг ушбу тадқиқот иши доирасида туберкулез спондилитида – бўғимли туберкулезнинг энг оғир ва кўп учрайдиган шаклида MDR/XDR ТВ штаммларининг 78 изолятидан 70 таси (89,7 фоизи) шу генотипга тегишли эканлигини қайд этди. Ўпка туберкулезида XDR ТВнинг ўсиш темпи, ўпкадан ташқари туберкулезда шундай кўрсаткичлардан юқори бўлди (III даврда мос равишда 26,8 фоиздан IV даврда 39,5 фоизгача). Муаллифлар, MDR/XDR ТВ билан боғлиқ ҳолатларни ўта юқланган ва кутилмаган оқибатларга олиб келиши мумкин (агар ўз вақтида тегишли чоралар кўрилмаса) деб ҳисоблашган [8; 51-55-б., 60; 81-85-б.,].

Марказий Осиё мамлакатларида мазкур муаммони ўрганишнинг аҳамиятини тушунган ҳолда, ЖССТ ташаббуси билан бевосита кузатув остида туберкулезни даволаш стратегиясига асосланган DOTS дастури (ДОТС) тақлиф этилди. DOTSнинг тадбиқ этилиши 1998 йилда бошланиб, Орол денгизидан жанубдаги уч ҳудудни халқаро мурувват тиббий ёрдам ташкилоти бўлган Médecins Sans Frontières (MSF) билан қамраб олди ва 2003 йилга келиб бу дастур орқали мазкур ҳудудларда тўлиқ қамраб олинди. Қорақалпоғистон Республикаси (ҚР), Хоразм вилояти ва Туркменистоннинг Дашоғуз вилоятида (бу вақтда аҳоли 4 миллион одамни ташкил қилди) 2002 йилда 8 000 нафар бемор рўйхатга олиниб, мазкур уч ҳудудда ДОТСга мувофиқ даволанишди.

Беморларнинг тўпланиши 2001 йилда бошланиб, 2002 йилнинг январь ойида ҚРда, 2002 йилнинг март ойида Дашоғузда яқунланди. Жами тадқиқотга 441 нафар бемор киритилиб, уларнинг 213 нафари Дашоғуздан ва 228 нафари ҚРдан бўлди.

Умуман, Дашоғузда 76 фоиз ва ҚРда 68 фоиз беморлар ДОТС дастури билан даволанишга мос деб топилди.

ТҚБҚДВнинг беш препаратига резистентлик натижалари шуни кўрсатдики, ҚРда янги қайд этилган беморларда 52 фоиз ва такрорий даволанаётган беморларда 20 фоиз штаммлар биринчи қаторнинг барча беш препаратига тўлиқ сезувчанликка эга бўлди. Дашовузда янги беморларда 70 фоизи ва такрорий даволанётган беморларда 38 фоизи штаммлар ТҚБҚДВнинг беш препаратга сезувчанликка эга бўлди. Монорезистентлик эса иккала ҳудудда ҳам стрептомицинга нисбатан аниқланди (ҚРда 11 фоиз ва Дашовузда 14 фоиз беморда). Шунингдек изониазидга ҳам резистентлик аниқланиб, ҚРда жами беморларнинг 53 фоизи Дашовузда 31 фоизи резистент штаммлар билан касалланганлиги маълум бўлди. Муаллифлар, бу тадқиқотлар Марказий Осиёда икки мамлакат ҳудудларида MDR ТВ ўта юқори кўрсаткичларини кўрсатганлигини қайд этишди.

Ўзбекистонга тегишли маълумотларга келадиган бўлсак, ҳудудий тадқиқотлар шуни кўрсатдики, биринчи бор ташхис қўйилган беморлар орасида MDR ТВ тарқалганлиги 23 фоизни, қайталанган беморларда эса 62 фоизни ташкил этди. 1998 йилда бошланган ДОТС стратегияси бўйича олиб борилган ишлар доирасида олинган натижалар баъзи беморлар орасида ТҚБҚДВлари билан ўтказилган терапиянинг самарасизлигини кўрсатди.

Кейинроқ, 2002 йилда ҳудудий штаммларнинг ТҚДВларига резистентлик профилини ўрганиш бўйича тадқиқотлар ўтказилди. Ўтказилган тадқиқотларнинг ҳулосасига кўра, ҚРда MDR ТВнинг даражаси ҳудудда энг юқори эканлиги аниқланди. Туберкулез бўйича даво олмаган беморларнинг 13 фоизида MDR ТВ аниқланди, даволанган беморлар орасида ушбу кўрсаткич 40 фоизни ташкил этди [90; 1075-1085-б., 113; 13-14-б.].

Юқоридагилардан келиб чиқиб, ЖССТ қатор халқаро ташкилотлар билан ҳамкорликда резистент туберкулезнинг, хусусан MDR/XDR ТВнинг ўсиб бораётганини эътиборга олиб, замонавий эпидемиологик, микробиологик ва даво усуллари ўз ичига олувчи микробактерияларнинг резистент штаммларини

тарқалишини назорат қилиш бўйича стратегия ва у билан боғлиқ глобал лойиҳалар ишлаб чиқишди [121; 591-593-б.].

Шу соҳадаги қатор тадқиқотлар шуни кўрсатдики, касалликнинг давомийлиги ва тарқалганлиги, олиб борилаётган даволаш фонида бактерияларнинг ажралиши, туберкулез жараёнининг клиник оғирлиги, бактериологик тасдиқ бўлмаган ҳолатда узок ўтказилган кимё терапиясининг самарасизлиги туберкулез микобактерияларнинг резистентлигини кўрсатади ва туберкулезга қарши кимё терапияси самарадорлигини ошириш мақсадида ТҚДВларининг захира препаратлари (фторхинолон, протионамид, капреомицин, амикацин) қўллаш учун асос бўлади. Беморларда MDR TB касаллиги қайталаниши беморларнинг 20,5 фоизида ТҚДВ резистентлик янада ортиши учун етакчи омил ҳисобланади. Бу каби мураккаб ҳолатлар беморларнинг адекват даво терапиясини олишлари учун салбий оқибатларга олиб келиш билан бир қаторда, ривожланаётган давлатлар иқтисодиётига жиддий таъсир кўрсатади [84].

## **§1.2 Mycobacterium tuberculosis изониазидга резистентлигининг молекуляр механизмлари**

ТҚДВларига резистент туберкулез жиддий глобал муаммо ҳисобланган ҳолда, нафақат туберкулезнинг резистент штаммларига эга беморларни даволашни қийинлаштиради, балки ЖССТнинг бутун дунёда туберкулезни бартараф этиш бўйича Стратегияда белгиланган мақсадларга эришиш бўйича глобал жараённи хавф остига қўяди [120; 1861-1873-б.].

ЖССТ таҳлилларига кўра, биргина 2016 йилда 1,674 миллион киши туберкулез сабабли ҳаётдан кўз юмган, 2000 – 2016 йилларда диагностика ва даволаш стандартлари такомиллаштирилиши ҳисобига жами 52,5 миллион киши мазкур касалликдан тузалди. Бироқ, 2014 йилда туберкулез кенг тарқалган 22 та мамлакатдан 13 таси туберкулез тарқалишини камайтириш бўйича кўрсаткичларни бажара олишмади. Бу ўз навбатида ушбу касалликка қарши кураш стратегиясини такомиллаштириш заруриятини кўрсатади [118; 1-б., 119; 1-б.].

Туберкулезни самарали назорат қилиш айниқса, MDR TB эга беморлар орасида қийин, уларга камида ТҚБҚДВларидан ҳисабланаган энг кучли препаратлар - изониазид ва рифампицинга резистентлик хос. Шундай қилиб, 2015 йил учун олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, 2014 йил якунида 153 та мамлакатда MDR TB штаммларининг циркуляцияси ҳақида хабар берилди, улардан 70 та давлат узлуксиз кузатув тизимига эга, қолган 83 та давлат эпидемиологик текширувларга таянади. Туберкулезга қарши самарали вакцина, мос келувчи антибактериал терапиянинг йўқлиги туберкулезнинг тарқалишига қарши курашишнинг энг муҳим муаммоси бўлиб қолмоқда. Лекин шу билан бирга, ТҚБҚДВ ҳамда туберкулезга қарши иккинчи қатор дори воситаларига (ТҚИҚДВ) резистент туберкулез ўтишини сезиларли даражада оғирлаштирувчи резистентлик омиллари мазкур соҳада кенгроқ ген-молекуляр тадқиқотлар ўтказишнинг аҳамиятини кўрсатади [18; 1-б., 81; 3-66-б., 101; 3246-б., 116; 1-б., 117; 1-б., 118; 1-б., 119; 1-б., 120; 1861-1873-б.].

Туберкулезнинг дори воситаларига резистентлигига тўхталадиган бўлсак, у ҳақиқий (генетик) ва орттирилган резистентликка ажратилади. Ҳақиқий (генетик) резистентлик патогеннинг тур белгиси ҳисобланган ҳолда, антибиотикнинг таъсир мўлжалини йўқлиги ёки ҳужайра деворини ёмон ўтказувчанлиги билан боғлиқ, алоҳида ҳолатларда эффлокс кўринишида намоён бўлади. Эътиборли томони шуки, *Mycobacterium tuberculosis* пенициллинлар, β-лактам, макролидлар, карбапенемлар, цефалоспоринлар, тетрациклинлар оиласига мансуб кўплаб антимикроб препаратларга чидамлилиқка эга.

Орттирилган резистентлик хромосомалардаги мутацияларнинг ривожланиши ҳамда муайян ТҚДВларни бузувчи ёки фаолсизлантирувчи ферментларнинг синтезини назорат қилувчи янги генлар шаклланиши ҳисобига ҳосил бўлади. Орттирилган резистентлик бирламчи ва иккиламчига ажратилади. Бирламчи дорига резистентлик *Mycobacterium tuberculosis* нинг дорига резистент штаммларини юқтирган беморларда аниқланади, бунда бу беморлар илгари махсус даво курсини ўтмаган бўлишлари керак.

Иккиламчи дорига резистентлик туберкулез билан касалланган беморни даволаш жараёнида ривожланади, ушбу ходисанинг ривожланиш жараёни терапияни бошидан 3-6 ойни эгаллайди [47; 1-б.].

Бугунги кунда, бошқа вазифалардан билан бир қаторда ечимини талаб қилаётган муҳим вазифалардан бири МБТнинг муаммоли ҳисобланган «клиник изолятлари»нинг геномини ўрганиш ҳисобланади. Туберкулез штаммларининг дорига резистентлик масаласи, шунингдек уни ривожланиш механизмларининг ўзига хосликлари геном ўзгаришининг комплекс характерини аниқлагандан кейин долзарб тус олди. Битта МБТ микобактерияси тахминан 4000 кетма-кетликка эга геномдан иборат бўлиб, ТҚДВларига резистентликнинг ривожланиши муайян генлардаги мутациялар сабабли юзага келади. Ҳозирда, МБТ геномининг 70 фоизидан ортиғи тўлиқ ўрганилган.

MDR TB штаммлар беморлар ҳаёти учун алоҳида хавф уйғотади. Маълумки, МБТнинг ўхшаш изолятлари чақирган касалликлар ўткир авж олувчи характерга эга ва уларни даволаш бирмунча оғир кечади. Халқаро илмий нашрларга юзлансак, MDR TB штаммларидаги турли препаратлар, шу жумладан изониазидга бўлган резистентликка жавоб берувчи генлар бугунги кунга қадар ўрганилиб, таҳлил қилиб келинмоқда. Ҳаётий зарур ва муҳим дори воситалари рўйхатига киритилган изониазид препарати биринчи бор 1926 йилда рус химика А.Т.Качугин томонидан ишлаб чиқилган бўлиб, унинг клиник қўлланиши 1952 йилда бошланган.

Шу вақт ичида изониазид рифампицин ва пиразинамид билан бир қаторда, микобактерияларнинг дориларга сезувчан штаммлари чақирган туберкулезни даволашда энг кенг фойдаланиб келаётган препаратга айланди. Бундан ташқари, профилактика мақсадида изониазид билан монотерапия латент туберкулезни даволашда қўлланган. МБТ хужайра деворининг жуда муҳим таркибий қисми бўлган микола кислотаси синтезининг изониазид препарати билан ингибирланиши МБТнинг кислотага чидамлилиқ хусусиятидан маҳрум қилади. МБТда микола кислоталарининг мавжудлиги уни ТҚДВлари билан даволашга чидамли қилади, мазкур кислоталарнинг синтези эса МБТнинг яшаб қолиши учун зарур. Қатор тадқиқотлар изониазид препаратини фаол бўлган МБТларга нисбатан кислородли муҳитда яхши

таъсир кўрсатишини ва аксинча анаэроб шароитда латент ҳолатда бўлган МБТ учун эса нофаол эканини кўрсатмоқда. Шу билан бир қаторда, ҳарорат режими ҳам катта аҳамиятга эга. Изониазид препарати 37 °C да фаоллиги ортади ва 4 °C да камаяди, бу изониазиднинг бактериал хужайрада ферментатив фаоллик билан боғлиқлигини кўрсатади. Изониазид таъсир қилувчи актив моддадан олдин келувчи модда, яъни про-препарат ҳисобланиб, унинг антибактериал фаоллигини МБТ хужайраси ичидаги каталаза-пероксидаза (KatG) ферменти таъминлаб беради [61; 77-91-б.].

МБТда изониазидга резистентлик худди бошқа ТҚДВлари сингари даво терапияси бошлангандан сўнг пайдо бўлди. Мазкур препарат МБТ хужайраси ичида таъсир қилувчи бир нечта таргет қисмлари маълум бўлиб, улар микол кислота синтезида иштирок этувчи ферментлар комплексиدير. Бу оқсилларни (*inhA*, *asrM* ва *kasA*) кодловчи генлардаги мутация изониазидга резистентликни юзага келтириши мумкин. Шу билан бир қаторда, МБТнинг изониазидга резистентлиги препаратни фаол шакллариининг ҳаракат мўлжалини ортиқча ҳосил бўлиши ҳисобига содир бўлади. Мисол учун, микол кислотадан олдин келувчи моддалар транспорти ва унинг биосинтезида иштирок этувчи оқсилар - ацилланган оқсил ташувчи (ген *asrM*), оқсил ташувчининг синтезатори (*kasA* гени) ва редуктазаси (*inhA* гени). Мутацияларнинг катта қисми келтирилган генларнинг промотор соҳасида аниқланади. Нишон маҳсулотларнинг ортиқча ҳосил бўлиши билан боғлиқ резистентлик даражаси, одатда каталаза-пероксидаза гени мутациясига нисбатан паст бўлади.

Эълон қилинган илмий ишларда белгиланганидек, изониазиднинг бир ўзига ёки бошқа дори воситалари билан бирга учровчи резистентлиги 13 фоиздан ортади. Бу туберкулезнинг ҳар еттинчи ҳолати изониазидга резистент штамм билан чақирилган бўлиши мумкинлигини англатади. Шундан келиб чиқиб, бу бутун дунёда туберкулезни бошқариш ва назорат қилишда жиддий хавф уйғотади [49; 54-59-б., 87; 3214-3221-б., 88; 298-307-б.].

Бугунги кунда МБТ геномининг бир нечта локусларида мутацияларга берилган кўплаб илмий ишлар эълон қилинган, жумладан *katG*, *inhA* (унинг промотор соҳаси *mabA-inhA*), *kasA*, *ahpC* (*oxyR-ahpC* юқори турувчи соҳаси), *ndh*,

nat va mshA. Сўнги йилларда ўтказилган тадқиқотларнинг аксарият қисми ДНКни секвенциялаш усули, ДНК-чипларда гибридизация, реал вақтдаги ПЗР ва бошқа усулларда мутацияларни аниқлашга асосланган [87; 3214-3221-б.].

Таъкидланганидек, изониазид препаратининг молекуласи МБТ хужайраси ичида каталаза-пероксидаза ферментининг таъсири остида фаоллашади (katG гени). katG генининг энг кўп учровчи 315ўрнидаги мутация (katG 315) мазкур фермент фаоллигини тахминан 50 фоизгача камайтиради ва резистентликнинг энг кўп учрайдиган сабаби ҳисобланади. 1990 йилларда ўтказилган генетик тадқиқотлар микобактерияларнинг каталаза фаоллиги ва уларнинг изониазидга резистентлиги ўртасидаги боғлиқликни тўлиқ тушунтиради. Y. Zhang ўз ҳамкасблари билан (1992) [122] ўтказган тажрибаларида *Mycobacterium smegmatis* ва *Mycobacterium tuberculosis* нинг изониазидга резистент штаммларини, каталаза-пероксидаза оксигенининг кодланиши учун жавобгар KatG функционал генидан фойдаланиб трансформацияси бу штаммларнинг изониазидга сезувчанлигини қайта тиклашини исботлади.

Шундан келиб чиқиб, бу тадқиқотлар изониазиднинг биологик фаоллиги учун KatG ниҳоятда муҳим ўрин касб этишини тасдиқлайди ва изониазид про препарат эканини эътироф этади [47; 1-б., 88; 298-307-б.].

Изониазид препаратининг хужайрага кириб бориши қатор метаболик жараёнлардан кейин  $\text{NAD}^+$  ёки  $\text{NADP}^+$  коэнзим молекуласи билан фаол бирикмалар ҳосил қилиб нуклеин кислоталар биосинтезида иштирок этувчи фермент, шунингдек микобактериялар хужайра деворининг ташкил этувчиси ҳисобланган микол кислоталар ингибитори сифатида таъсир қилади [111; 5-14-б.]. Бунда, ҳали XX аср якунида изониазидга резистентликнинг асосий механизмларидан бири katG генининг делецияси ҳисобланишини исботлашга уринишлар келтирилган илмий ишлар эълон қилинган. Бу гипотеза кейинги кўп сонли тадқиқотлар билан тасдиқланмади. Шундай қилиб, Jagielski, Т. ҳаммуаллифлари билан ўз мақоласида, katG генининг тўлиқ делецияси камдан-кам содир бўлиши ва одатда изониазидга резистентлик даражасига эга штаммларга тегишли эканлигини тасдиқлайди ( $\text{MIC} > 5 \text{ мкг / мл}$ ).

Муаллифларнинг фикрларига кўра, изониазидга резистентлик ривожланишида асосий ролни мазкур генда бир нуқтали мутациялар (миссенс-мутациялар) ёки кичик (1 тадан 3 тагача нуклеотидлар) қўшимчалар кўринишида тўсатдан вужудга келувчи мутациялар бажаради. Бунинг далили, 2004 йилда польшалик олимлар томонидан изониазидга резистент МБТларнинг 46 та музей штаммларида *katG* генида мутацияни ўрганиш бўйича тадқиқот ишлари натижаси ҳисобланади. Эълон қилинган ишларда энг кўп учрайдиган мутация 315 кодоннинг алмашиши бўлди, у текширилган 43 (93 фоиз) MDR TB штаммларининг 34 тасида (74 фоиз) аниқланди. Тадқиқотчилар, ушбу кодонда мутациянинг мавжудлиги изониазидга резистентликни кўрсатувчи омил сифатида хизмат қилиши мумкин деб ҳисоблашади. Муаллифлар *katG* нуклеотид кетма-кетлик даражасида аниқланган 16 та турли мутациялар орасида 14 таси (87,5%) полипептид *KatG* занжирда (миссенс мутациялар) аминокислоталарнинг ўзгаришига олиб келганлигини кўрсатишди [88; 298-307-б.].

Микобактерияларнинг резистентлиги билан боғлиқ ген мутацияси масалалари ўтган асрнинг охирига келиб олимлар томонидан фаол ўрганила бошланди. Манбаларда келтирилишича, *katG* нинг 300 дан ортиқ турли мутациялари аниқланган. Шу билан бирга, аксарият эълон қилинган илмий ишларда кўпгина мутациялар *katG* генининг 315 кодонида кузатилган. Бундан ташқари, бир муайян аминокислота алмашуви (сериннинг треонинга) *katG* 315 нинг барча мутацияларининг 95 фоизини ташкил қилади [105].

*KatG*да мутациялар изониазидга ўрта ва юқори даражагача резистентликнинг кенг оралиғи билан боғлиқ, одатда текшириладиган концентрациялар қаттиқ озуқа муҳитида 0,2 ва 1 мг/л, суюқ муҳитда 0,1 ва 0,4 мг/л да кузатилади.

Молекуляр механизмлар ҳақида фикр билдирганда, аксарият муаллифлар *katG* мутацияларига қўшимча тарзда, изониазидга чидамлилик *InhA* промотор соҳасида мутациялар натижасида юзага келишини таъкидлашади. Мазкур ҳодиса изониазид (*InhA*) мўлжалининг юқори экспрессиясига олиб келади, бу тўлиқ ингибирланишга эришиш учун препаратнинг тобора катта дозаларини талаб қилади. Кўплаб тадқиқотларнинг натижалари, *InhA* промотор соҳасидаги

мутациялар фенотипик резистентликнинг паст даражасига олиб келиш тенденциясига эгаллиги, шунингдек ТҚИҚДВлари, этионамид ва протионамидга чидамлиликини ҳосил қилишини кўрсатади [69; 128-144-б., 114; 2422-2429-б.].

Шунингдек, *InhA* промотор соҳасида энг кўп тарқалган мутация *c-15t* мутация ҳисобланадиган қатор илмий ишлар мавжуд, у бутун дунёда изониазидга резистент клиник изолятларнинг ўртача 19 фоизда учрайди. Кўплаб замонавий муаллифларнинг фикрича, изониазидга резистентликнинг икки энг кўп учрайдиган сабаблари, *katG* экспрессиясини бошқарувчи генларда мутация (масалан, *furA-katG* ва *sigI* генлараро соҳаси) ва *InhA* соҳада кодловчи мутациялар, шунингдек изониазиднинг инактивациясини ўз ичига олувчи мутациялар, оксидланиш-қайтарилиш потенциалидаги ўзгаришлар, микол кислота синтезидаги ўзгаришлар ва насос помпалари ёрдамида дори препаратини чиқариш ҳисобланади [72; 307-б., 102; 112-116-б., 105, 114; 2422-2429-б.].

ТҚДВларига резистентлик масаласи кўтарилганида, туберкулез инфекциясида этиологик агентни клиник-эпидемиологик баҳолашда янги ва кам ўрганилган муаммолардан бири Beijing (Пекин) генотипнинг хусусиятлари ҳисобланишини таъкидлаш зарур. Шу билан бирга, эпидемиологик тадқиқотларда такрорланувчи элементлар таҳлилига асосланувчи генотиплаш усуллари (MIRU-VNTR типлаш, сполиготиپлаш ва ҳоказолар) фойдаланиш ҳам бир ҳудуд доирасида, ҳам турли мамлакатларда микобактерия штаммлари ўртасида генетик фарқни аниқлаш имконини берганлигини айтиб ўтиш керак. Тўлиқ геном кетма-кетликларнинг қиёсий таҳлили давомида яқка нуклеотидлар (бир нуклеотид полиморфизмлар, инглизча Single-Nucleotide Polymorphisms; SNP) ва узун қисмлар (ларге-секуенсе полиморфизм; LSP) даражасида штаммлар ўртасидаги фарқлар аниқланди.

Шу билан бирга, эълон қилинган кўплаб ишларда Пекин штаммига эга беморларда ушбу касалликнинг ўпкадан ташқари шакллари сезиларли кўпроқ учраши белгиланди. Дастлаб, ёввойи (wild type) штамм дея танилган Пекин генотипининг кашф этилиш тарихи ўтган асрнинг 90-йилларидан бошланади. Олдинроқ эълон қилинган илмий ишларда «Пекин» генотипининг штаммлари тўрт

гурухга бўлинади: эндемик, уларда генотипнинг дорига резистентлик билан ишончли боғлиқлиги аниқланган; эпидемик, улар дорига резистентлик билан боғлиқ; дорига резистентлик билан боғлиқ бўлмаган эпидемик; кам тарқалган ёки аниқланмаган. Мазкур генотип тарқалганлигини ўрганиш бўйича кўплаб ишлар эълон қилинган. Илмий ишлар маълумотлари асосида МБТ комплекси (МБТК) микобактерияларининг 9 генетик оилага тақсимланишини кўрсатади. Улардан Хитой, Япония, жануби-шарқий Осиё, собиқ иттифоқ мамлакатларида энг кўп тарқалгани Пекин генетик оиласининг штаммлари ҳисобланади, уларнинг тарқалганлик частотаси бу ҳудудларда 30 – 70 фоизгача .

Шундай қилиб, SITVIT [[http://www.pasteurguadeloupe.fr:8081/SITVIT\\_ONLINE/](http://www.pasteurguadeloupe.fr:8081/SITVIT_ONLINE/)], [76; 755-766-б., 91; 183-б.] интернационал маълумотлар базасига кўра генотип штаммлари SIT 1 сполиготипи билан тавсифланади (Spoligotype International Type, халқаро сполиготип), у ДР локусда 43 спайсердан (35 дан 43 гача) 9 таси мавжудлиги билан аниқланади. Бугунги кунда генотип ичида 2 тадан ўнтагача гурухлар ажратилиши маълум, уларнинг дифференциацияси кўпинча ўта шартли характерга эга бўлиб, турлашнинг танланган усулига боғлиқ.

Шундай қилиб, илмий амалиётда мазкур генотип вакиллари атипик/қадимий ва типик/замонавий штаммларга бўлиш қабул қилинган, бунда замонавий штаммларнинг ўзига хослиги RD150 ва/ёки RD142 делецияси, шунингдек NTF соҳасида IS6110 такроралнувчи элементининг мавжудлиги ҳисобланади [70; 4082-4086-б.]. SpolDB4 сполиготиплашнинг халқаро маълумотлар базасига кўра, Пекин штаммлари глобал даражада кўп мамлакатларда мавжуд (жами штаммларнинг 13 фоизи), у бу кўрсаткич бўйича ноёб генотип ҳисобланади. Пекин генотипига катта қизиқиш, у тез тарқалиш қобилиятига эгалиги, тез авж олиб кечиши мумкинлиги, туберкулез жараёнининг диссеминацияловчи шакллари чақириш эҳтимоли, бактерияларнинг фаол ажралишига олиб келиши, юқори мутацияли ўзгарувчанлик хоссасига эгалиги билан боғлиқ. Пекин генотипи штаммлари орасида кенг дори турларига чидамли ва кўплаб дориларга чидамли вариантлари кўп учрайди.

Туберкулез кўзгатувчисининг популяция тузилишини баҳолаш, кўплаб дориларга чидамлилик шаклланишига жавобгар бўлган асосий генотиплар ва

субтипларни аниқлаш бўйича қўшни мамлакатлар, масалан, Россияда ўтказилган тадқиқот ишларига тўхталадиган бўлсак, етарлича кўп сонли ишлар эълон қилинганлигини кузатамиз.

Хусусан, Жданова С.Н. ҳаммуаллифлари билан (2018-йил) [22; 88-94-б., 23; 12-16-б., 32; 58-62-б., 63; 622-627-б.] мазкур изолятларнинг Иркутск вилоятида тарқалганлигини ўрганиб, ўзлари эълон қилган ишларда Жанубий Америка ва Россиянинг баъзи яқин қўшнилари, хусусан Болгария ва Руминияда, Шимолий Осиё ва унга туташ Осиё ва Европа ҳудудларида эпидемик аҳамиятини сақлаб қолган Пекин BL7 (MIT 642) ва S (MIT 256) генотипининг изолятлари аниқланганлиги тўғрисида маълумот келтиришади, шунингдек, кўплаб дориларга чидамлилиқ тарқалишининг юқори даражаси шаклланишида уларнинг ўрнини белгилашади [71; 279-286-б., 77; 2632-2645-б.].

Европа қитъасида ишлар ўзгача кўринишга эга. Бу ҳудудда Пекин генотипининг тарқалганлиги мазкур генетик оиланинг аниқланадиган штаммларини сонининг турличалиги билан тавсифланади. Шундай қилиб, қатор мамлакатлар учун: Россия, Украина, Қозоғистон, Ўзбекистон, Туркменистон, Қирғизистон, Озарбажён, Латвия, Эстония, Арманистон, Грузияда мазкур генотипининг улуши тахминан 50 фоизни ташкил этди. Шу билан бирга, Польша, Финландия, Болгария, Туркия каби қўшни мамлакатларда эса 10 фоиз улушни ташкил этади. [52; 1-б., 53; 114-125-б.].

Белорусиялик олимлар эълон қилган ишларда, Беларусия ҳудудида учрайдиган изониазидга резистент штаммлар орасида энг кўп мутациялар katG генида учраши белгиланган (315 кодонда), бир вақтнинг ўзида беморлардан ажратилган МТБ изолятлари мутациялар кўпроқ katG генининг 315-кодонида, камроқ – InhA геннинг 15 – 8-кодонларида аниқланди [68; 231-237-б.].

Юқорида келтирилганларнинг тасдиғи, Астана шаҳрида (Қозоғистон) яшовчи, ўпка туберкулези билан оғриган 46 нафар бемордан олинган туберкулез микобактериялари изолятларининг VNTR-типланиши усули билан ўтказилган молекуляр-генетик тадқиқот ҳисобланади. Шундай қилиб, қозоғистонлик ҳамкасбларимиз ажратилган изолятлар орасида Пекин генотипи вакиллари 70

фоизгача (32 та изолят) ташкил қилганлигини кўрсатди. Тадқиқот давомида 23 та турли генетик профиль идентификацияланди, *katG* генининг 315-кодонида ва *groV* генининг 531-кодонида мутация аниқланди.

Муаллифларнинг таъкидлашича, Пекин оиласига тегишли изолятлар кластери катта аҳамиятли генетик гомогенликка эга бўлди. Олимлар гуруҳи, ушбу танловда мазкур генотип изолятларининг ТҚДВларга ҳам резистент ҳам сезувчан турлари учраганлиги, шунингдек ушбу оила ассоциациялари дориларга чидамлилиқ билан боғлиқлиги кўрсатилмаганлигини таъкидлашади, бу муайян ҳудудда учрайдиган, мазкур изолятларнинг индивидуал ўзига хосликларидан гувоҳлик қилади [20, 21, 40; 29-36-б., 41; 33-39-б.] Қозоғистонлик олимларнинг бошқа гуруҳи кечроқ даврда, 2019-йилда олиб борилган ишларда юқорида келтирилган факт ўз тасдиғини топади.

Шундай қилиб, МБТнинг изониазид ва рифампицин дориларига резистентлиги учун жавобгар *fabGinhA*, *oxyR-ahpC* ва *groV* промотор соҳаларда *katG* генида мутациялар спектрининг баҳоланиши ва Қозоғистонда тарқалган *M. tuberculosis* мултирезистент клиник изолятларнинг 103 генетик оилаларини аниқланиши Сэнгер ва сполиготиплаш усули бўйича ўтказилди. Тадқиқот натижалари, ўрганилган барча изолятлар орасида мос равишда рифампицин ва изониазидга чидамлилиқнинг сабаби ҳисобланган, *groV* геннинг Ser→Leu 531 кодонида мутация 87,4 фоизни ва *katG* геннинг Ser→Thr 315 кодонида 97 фоизни ташкил қилиб, устунлик қилганлиги кўрсатди. Шундай қилиб, кўплаб дориларга чидамли *M. Tuberculosis* штаммларининг 80 фоиздан ортиғи энг вирулент ва дунёда энг кўп тарқалган Пекин (Beijing) генотипига киритилди [4; 45-52-б.].

Шунга қарамасдан, изониазид фаоллигининг молекуляр механизмининг кўплаб томонлари ҳанузгача номаълум. *katG* ва *InhA* промотор соҳасида уйғунлашувлар чидамлилиқнинг юқори даражасини таъминлайди (MIC>10 mg/l). Бироқ бу вариантлар *katG* мутацияси учун кузатиладиган бутун фенотипик гетерогенликни тушунтирмайди. Одатда, ушбу йўналишда тадқиқотларнинг давомида МБТнинг изониазидга резистент изолятлари орасида кузатиладиган минимал ингибирловчи

концентрацияси (МИК-МИС)нинг кенг спектрига ўз ҳиссасини қўшадиган бошқа (уйғунлашган) генетик мутациялар ўрганилади.

Юқорида келтирилганлардан қисқача хулоса қилиб айтиш мумкинки, туберкулез қўзғатувчисини турлашнинг замонавий молекуляр-генетик усуллари ҳар бир географик ҳудуд доирасида микобактериялар популяциясининг генетик гетерогенлигини кўриш имконини беради, бу энг катта хавф уйғотувчи, микобактерияларнинг эпидемик аҳамиятли оиласини ажратиш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси бўйича маълумотларга тўхталадиган бўлсак, мазкур жиҳатда ҳудудий штаммлар кам ўрганилган ва тўлиқ қамровчи геном тадқиқотлар ўтказилишини талаб этади. Эълон қилинган мавжуд илмий ишлар кўп жиҳатдан ҳудудда туберкулезнинг клиник жиҳатлари ва қисман турли шаклларини диагностикасини қамраб олади.

### **§1.3 Туберкулезга қарши курашда глобал миқёсда эришилган ютуқлар ва даволашнинг ўзига хос хусусиятлари**

Туберкулез билан касалланган беморлар учун прогноз 1946 йилда стрептомициндан бошлаб бошқа ТҚДВ ларгача ихтиро қилиниши ва тадбиқ этилиши билан сезиларли даражада яхшиланди, улар терапиянинг замонавий схемаларига киритилди. Даволашнинг ҳозирги кундаги стандарти МБТнинг ТҚДВларига сезувчан штаммлари чақирган инфекцияларда ва даволаш курсига тўлиқ риоя қилинганида самарали. ЖССТ баҳолашига кўра, туберкулез билан касалланган беморларга ташхис қўйиш ва уларни муваффақиятли даволаш 2000-2017 йилларда жами 54 млн. инсоннинг ҳаётини сақлаб қолган [116; 1-б., 117; 1-б.].

Наумов А.Г. ва ҳаммуаллифларнинг (2018) [36; 74-82-б.] ишларида, нафас олиш аъзоларининг туберкулезида MDR TBга эга беморларни даволаш учун бошқа ТҚДВ билан уйғунликда деламанид қўллашнинг юқори самарадорлиги тўғрисида маълумотлар тақдим этилган. 6 ойлик терапия курси якунида 74,5 фоиз беморларда бактериялар ажралишини тўлиқ тўхтатишга эришилди.

Бошқа муаллифлар томонидан, ЖССТ нинг 2019 йил тавсиялари бўйича, нафас олиш аъзоларининг MDR TB ва XDR TBга эга 122 нафар беморда янги

ТҚДВларини қўллаш дастури доирасида кимё терапия режимларини амалга оширишда салбий реакциялар хавф омиллари, частотаси, спектри ва касаллик кечиш оғирлигининг ретроспектив таҳлили ўтказилган. Салбий реакциялар частотаси 64,8 фоизни ташкил қилди, гастроинтестинал, юрак-томир ва аллергия реакциялар устунлик қилди, хавф омили ёндош патологиялар мавжудлиги бўлди. 3-4 оғирлик даражасидаги салбий реакциялар 24,6 фоиз беморларда қайд этилди, бунда нейро-, ото- ва гепатотоксик реакциялар устунлик қилди, аёл жинси ва анамнезда кимё терапияда оғирлашувлар хавф омиллари ҳисобланди. Салбий реакцияга олиб келувчи камида бир ТҚДВнинг бекор қилиниши 26,2 фоиз беморда, кимё терапиясининг биринчи 6 оyi давомида А гуруҳ препаратларидан исталганининг бекор қилиниши 13,9 фоиз беморларда қайд этилди [26; 5-15-б., 51; 7-13-б.].

2000 йилда ривожланиш соҳасида «Минг йилликда ривожланиш мақсадлари» даври бошланган ондан кейинги 15 йил давомида тобора кўпроқ кучлар туберкулезга қарши курашга йўналтирилди, бунда амалий чораларни ўтказишда ЖССТ нинг халқаро тавсияларига риоя қилиш ошиб борди.

Шу билан бир вақтда, аҳоли ҳам мамлакатлар даражасида ҳам халқаро даражада 2002 йилда асосланган туберкулезга қарши курашда 85 фоиз халқаро молиялаштиришни ташкил этувчи Глобал фонд тузиш воситасида ушбу мақсадларга молиялаштириш оширилганлигига гувоҳ бўлди.

Бу ҳаракатлар натижасида дунёда «Туберкулез ортишини тўхтатиш ва касалликни камайтиришни бошлаш» дастурининг мақсадига эришилди ва 2015 йилда 1990 йилга нисбатан ўлим сони 2 марта (47 фоизга) камайтирилди. Аммо, касалликнинг йиллик камайиши дунё даражасида фақат 1,5% ёки 2000 йилдан буён 18 фоизни ташкил қилди, бу туберкулезга қарши курашда ҳам мавжуд чораларни амалга ошириш муносабатида, ҳам янги ускуналарни ишлаб чиқиш учун кўпроқ ишни амалга ошириш ва кўп ресурслар талаб этилишидан дарак беради. Мос равишда, касалланиш ва ўлим ҳолатларини камайтириш темпларини ошириш, янги мақсадларга эришиш учун туберкулезнинг олдини олиш, уни даволаш ва унга қарши кураш усуллариини такомиллаштириш зарур [34; 7-15-б.].

Шундай қилиб, ушбу соҳада маҳаллий ва хорижий тадқиқотчиларнинг адабиётларини шарҳи, дунё аҳолиси орасида туберкулезнинг тарқалганлиги, учраш интенсивлиги бўйича тадқиқотлар, бундан ташқари, ушбу касалликка ташхис қўйиш, шу жумладан бактериологик даволаш, шунингдек бирламчи олдини олишга бағишланган ишлар етарли эканлиги кўрсатади. Замонавий босқичда МБТ генетик мутацияларининг тавсифи бўйича генетик тадқиқотларнинг натижалари батафсил келтирилган, глобал даражада туберкулезни даволашнинг ўзига хосликлари ва унга қарши курашда ютуқлар таърифланган. Бироқ, мамлакатимизда учрайдиган штаммлар билан ўтказилган генетик тадқиқотларга бағишланган илмий изланишлар кам, бундан ташқари мамлакатимизда яшайдиган беморларда MDR ва XDR ТВни ўрганиш бўйича ишлар оз. Шу сабабдан бу йўналишда илмий-тадқиқот ишларининг олиб борилиши ҳанузгача долзарб ва зарур бўлиб қолмоқда.

## II-БОБ. МАТЕРИАЛЛАР ВА ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ

### §2.1. Ўтказилган тадқиқотларнинг ҳажми

Ретроспектив таҳлил учун 2010-2021 йилларда РИФваПИАМ Миллий референс лаборатория, Фарғона, Бухоро, Сурхондарё ва Тошкент вилоятлари ва ҚРдаги ҳудудлараро бактериологик лабораторияларидан олинган (5 188 та бемор, 6 302 та изолят) маълумотлардан фойдаланилди.

Тадқиқотларнинг умумий ҳажми ва тадқиқот объектлари 2.1-жадвалда келтирилган.

#### 2.1-жадвал

##### Тадқиқот материаллари ва ҳажми

| Тадқиқотнинг номи                                                                                                                                                                                            | Тадқиқот объекти ва бажарилган ишлар ҳажми                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| РИФваПИАТМ миллий референс-лабораторияси, Фарғона, Бухоро, Сурхондарё ва Тошкент вилоятлари ва Қорақалпоғистон Республикаси минтақалараро бактериологик лабораториялар натижалари бўйича ретроспектив таҳлил | 2015-2019-йилларда кузатилган беморлардан олинган биологик материаллар бўйича ҳисобот ва қўзғатувчи культурасини ажратиш. |
| ТБ-01, ТБ-07, ТБ-08 қайд журналлари билан биргаликда тиббий ҳужжатларнинг кабинетли таҳлили                                                                                                                  | 5 188 нафар беморнинг клиник маълумотлари                                                                                 |
| Протеонамид (этионамид) препаратларига нисбатан қўшимча резистентлик (кросс-резистентлик) учраш частотасини аниқлаш учун микобактерияларнинг ажратилган культураларини ўрганиш                               | Mycobacterium tuberculosis нинг жами 631 изоляти                                                                          |
| МБТнинг ажратилган культураларини Хайн тест (Genotype MBTDR Hain) усули орқали дориларга сезувчанлик тестидан ўтказиш                                                                                        | Mycobacterium tuberculosisнинг жами 10815 изоляти                                                                         |
| Ажратилган микобактерия штаммларида KatG, inhA генларида генетик мутацияларнинг идентификацияси                                                                                                              | Mycobacterium tuberculosis нинг жами 6 302 изоляти                                                                        |

Тадқиқот жараёни қуйидагиларни ўз ичига олди: туберкулез ташҳиси қўйилган беморларда МБТ аниқлаш, изониазидга нисбатан резистентликни генотипик усулда аниқланиш натижаларининг таҳлили, ажратилган изолятларни

бир вақтнинг ўзида бир нечта усуллар (бектериологик, генн- молекуляр) билан уларнинг фтизиатрия амалиётида қўлланиладиган ТҚДВга сезувчанлигини аниқлаш (drug sustability testing - DST). Бу тадқиқотлар РИФваПИАТМ қошидаги миллий референс лаборатория базасида халқаро кўрсатмалар (тавсиялар) ва стандартлар асосида амалга оширилиб, батафсил ўрганилди.

Тадқиқотни олиб боришда 1964 йилда Бутунжаҳон тиббиёт ассоциациясининг Хельсинкий декларациясида қабул қилинган (сўнги қўшимча 2008 йилда Сеулда, Бутунжаҳон тиббиёт ассоциациясининг 59 умумий ассамблеясида) олимлар иштирокидаги тиббиёт тадқиқотларининг барча этика тамойилларига тўлиқ амал қилинди.

## **§2.2. М. Tuberculosisнинг антибиотикларга турғунлиги ва биологик хусусиятларини ўрганиш усуллари**

Бугунги кунда тиббий амалиётда мавжуд диагностика алгоритмлари, молекуляр-генетик усуллар ва классик усуллар ёрдамида туберкулезга тўлиқ ташхис қўйиш имкониятлари мавжуд.

Клиник аҳамиятга эга *Mycobacterium tuberculosis complex* бўйича аниқлаш лаборатория тадқиқотларини олиб боришда бирор диагностик усул, жиҳоз ёки сарф материаллари етишмовчилиги, текширилувчи биологик намуна классик усуллар қўлланилган тарзда (микроскопия ва озуқа муҳитларга экиш) текширилади. Бу каби вазият текширув вақтини узайтирсада, аммо олинган натижалар сифатига ўз таъсини ўтказмайди. Жараённинг давоми сифатида, мусбат натижа билан белгиланган ҳамда ажратиб олинган микобактериялар культураси, уларнинг турини ҳамда дори воситаларига сезувчанлигини аниқлаш мақсадида юқори турувчи микробиологик лабораторияларга юборилади (2.2-жадвалга қаранг).

### **2.2-жадвал**

**Микробиологик лабораториялар таснифи ва уларда туберкулезга ташхис қўйишда амалга ошириладиган таҳлиллар**

| <b>Лабораториялар таснифи</b> | <b>Амалга оширадиган таҳлиллар</b>                                                                   | <b>Кейинги босқичда амалга ошириладиган жараён</b>    |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| I даражали                    | Микроскопия                                                                                          | II-V даражали лабораторияга биологик намуна юборилади |
| II даража                     | Микроскопия, Xpert MTB/RIF                                                                           | III-V даража лабораторияга биологик намуна юборилади  |
| III даража                    | Микроскопия, озуқа муҳитига экиш, молекуляр генетик таҳлиллар                                        | IV-V даража лабораторияга МБТ культураси юборилади    |
| IV-V даража                   | Микроскопия, озуқа муҳитига экиш, молекуляр генетик таҳлиллар, дориларга сезувчанлик тестини ўтказиш |                                                       |

Туберкулезга ташхис қўйишнинг анъанавий усуллари лаборатория хизматида ажралмас қисм ҳисобланиб, лаборатория диагностикасининг таҳлилдан олдинги қисмига юқори талаблар белгилайди. Шундай қилиб, биологик материални олишдан бошлаб, лабораторияга олиб келишгача бўлган вақтда намуналарнинг сифати, сақлаш шароити ва етказилиш жарани халқаро ташкилотлар белгилаган (ЖССТ тавсиялари) қоидаларга риоя қилинган ҳолда амалга оширилади. Бунда, лабораторияга юбориладиган намуналар абсорбцияловчи материал билан ўралган, зарбага чидамли герметик контейнерларда қадоқланган ҳолатда тегишли расмий йўлланмалар билан бирга етказилади.

**Микобактерияларни ўрганишнинг микроскопик усуллари.**

Қарийб бир аср давомида микобактерияларнинг энг осон ва содда усули сифатида амалиётга тадбиқ этилган усуллардан бири бу микроскопия усулидир. Иқтисодий имкониятлари чекланган мамлакатлар туберкулез қўзғатувчисини биологик намунада аниқлашда айнан микроскопия усулидан фойдаланиб келмоқдалар.

МБТ инфекцияси диагностикасида эришилган катта ютуқларга қарамасдан, микроскопия усули туберкулез ташхисотида ажралмас усуллардан бири бўлиб келмоқда. Чунки, бу усул орқали беморнинг инфекцияни ташқи муҳитга

ажратаётгани ёки ажратишдан тухтаганини би лиш мумкин. Ушбу усулнинг молиявий камхаражатлиги ҳамда минимал биохавфсизлик чораларини талаб қилиши унинг барча даражадаги туберкулез муассасаларидаги микробиологик лабораторияларга жорий этиш имконини беради.

Шундай қилиб, туберкулез ташхисотида микроскопия усули учун ўрганилаётган биологик материал (балғам, сийдик, БАЛЖ, операцион материал ва бошқалар) доира шаклидаги махсус пипетка (петля) ёрдамида айланма ҳаракатлар билан предмет ойначасига суртилади (1х2см овал кўринишидаги суртма). Суртма биологик хавфсизлик шкафида (БХШ) қуритилиб, сўнг горелка алангасида фиксацияланади. Суртма тайёрлаш СОП UZB-NRL-SOP-M-002 «Биологик намунани Циль-Нильсен усули билан бўйаш» ва СОП UZB-NRL-SOP-M-003 «Биологик намунани айрамин родомин бўғи билан бўйаш» каби махсус ишлаб чиқилган тавсияларга мувофиқ бажарилади.

Таъкидлаш жоизки, микобактерияларни бўйашнинг асосий усулларида бири ҳисобланган Циль-Нильсен усули вақт нуқтаи назаридан тез, молиявий арзон ҳисобланади. Бироқ, бу усул ташхис қўйишда ўзининг паст диагностик сезгирлиги сабабли етарлича ҳисобланмайди ( мусбат натижа олиш учун 1 мл биологик намунада  $10^5$ – $10^6$  микобактериялар бўлиши тавсия этилади). Шунингдек, мазкур усул одамда туберкулез касаллигини чақирувчи тури ҳамда микобактериозлар чақириш эҳтимоли бўлган микобактерияларнинг бошқа турлари ҳақида бизга бирон бир маълумот бермайди [93; 242-249-б.].

Моҳиятига кўра, халқаро амалиётда МБТнинг микроскопия усули уч асосий протоколни таклиф этади: Цил-Нильсен усули, Joseph Kinyounнинг - «совуқ усул»и (бунда асосий бўёқ сифатида карбол фуксиндан фойдаланилади) ҳамда аурамин родомин флуоресцент бўёқлар билан (auramine O) буяш усули (бу усулда бўйланган суртмалар флуоресцент микроскопи ёрдамида кўрилади).

Республикада, фтизиатрия соҳасида туберкулез ташхисотида лабораторияларда флуорохром бўёқлар билан қўлланадиган люминесцент микроскопиядан ҳам кенг фойдаланилади. Циль- Нильсен усулига қараганда бу усул бирмунча таъсирчанлиги юқори усул ҳисобланади. Бу усул билан бўйланган

суртмалар микроскопнинг 40х объективидан (кам катталаштирилган) фойдаланилиб, кўрув майдони ҳажмининг катталашиши МБТнинг топилиш частотасини бир қадар оширишига олиб келади. Бу ўз навбатида лаборатор ходим томонидан мусбат натижаларни тез ва кўплаб топишига ёрдам беради (диагностик сезгирлик Циль-Нильсен усулига нисбатан 10 – 17% гача юқори) [103; 202-б.].

### **Микобактерияларни озуқа муҳитларига экиш (культурал, фенотипик) усуллари.**

Микроскопия амалиёти билан бир қаторда бемордан олинган биологик намуна қаттиқ (Левенштейн-Йенсен) ва ёки суюқ (Middlebrook 7H9, MGIT) озуқа муҳитларига экилади.

ЖССТ томонидан ишлаб чиқилган тавсияларга кўра, биологик материал, одатда микобактерияларнинг ўсишига тўсқинлик қилиши мумкин бўлган кўплаб турли микроорганизмларга эга бўлганлиги учун у тадқиқот даврида махсус буфер эритма ёрдамида деконтаминация босқичидан ўтказилади. Ушбу босқич микобактерияларнинг ишқорлар ва кислоталар таъсирига чидамлилигига асосланиб, ёт микроорганизмларни тўлиқ йўқотишга қаратилган ҳисобланади. Биологик намуна буфер аралашмаси билан нейтраллаштирилгандан кейин (деконтаминациядан сўнг), центрифуга ёрдамида дақиқасига 3000 айланма ҳаракат билан аралаштирилиб, махсус озуқа муҳитларига экилади. Шунингдек, тегишли диагностика алгоритмига мувофиқ, бу жараёнда ҳам ҳар бир намунадан 1 та суртма тайёрланди. Суртмалар стерил «Пастер пипетки» ёрдамида тайёрланади. Деконтаминация босқичидан ўтган биологик намуналар 0,5 мл суюқ озуқа муҳитига (MGIT) ва 0,2 мл қаттиқ озуқа муҳитига (Левенштейн-Йенсен) экилади. Қаттиқ озуқа муҳитига экилган барча пробиркалар намуна яхши сингиши учун энг камида 2 соатга 45 градус бурчак остига эгилган ҳолатга қўйилади. Суюқ озуқа муҳитига эга экилган барча намуналар эса махсус микробиологик инкубатор - ВАСТЕС MGIT 960 анализаторига жойлаштирилади.

Шундай қилиб, микобактерияларни клиник материалдан ажратишнинг умумий қабул қилинган усулида қаттиқ (Левенштейн - Йенсен) ва суюқ (MGIT) озуқа муҳитларда култивацияланади.

Микробиологик диагностиканинг стандартларига мувофиқ, 2 озуқа муҳитига экиш талаб этилади. Улардан тухум оксигенига асосланган Левенштейн-Йенсен озуқа муҳитидир. Қаттиқ озуқа муҳитига экиш «сезувчанлиги» сифатидан нисбатан юқори бўлганлиги сабабли, биологик намуналарда 100–1000 микроб таначалари\мл микдорда бўлганда ҳам мусбат натижа (культура) беради олиш хусусиятига эга. Халқаро амалиётда мазкур усулнинг максимал таъсирчанлигини таъминлаш учун турли озуқа муҳитлари (Финн-1, Финн-2 ва бошчалар), шунингдек оптимал ўсишни қўлловчи қўшимчалар (махсус оксиллар тўплами) таклиф қилинади.

2009-2010 йиллардан бошлаб туберкулез ташхисотида суюқ озуқа муҳити (Middlebrook 7H9 MGIT) билан ишлаш кенг жорий этилди. Хусусан, Бунда, ушбу озуқа муҳитига экилган биологик намуналар автоматлаштирилган ва яримавтоматлаштирилган култивациялаш тизимлари орқали мониторинг қилинади. Ушбу тизимдан бири BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson Microbiology Systems, Sparks, MD) ҳисобланади. У култивация қилинган биологик намуналарнинг натижаларини 4–42 кундан кейин олиш имконини беради. BACTEC MGIT (mycobacteria growth indicator tube) 960 тизими туберкулезнинг бактериологик диагностикасини ҳамда туберкулез микобактерияларининг ТҚБҚДВ ва ТҚИҚДВларига сезувчанлигини аниқлашни тезлаштиради.

Қаттиқ озуқа муҳитига экиш жараёнида деконтаминация босқичи бўлганидек, мазкур Middlebrook 7H9 озуқа муҳитига экишда ҳам ёт микроорганизмлар ўсишини тўхтатиш учун махсус буфер эритма (PANTA антибиотиклар аралашмаси) ҳамда микобактериялар ўсишини тезлаштириб берувчи (MGIT Growth Supplement) қўшимчалардан фойдаланилади. Микроорганизмлар ўсишини рўйхатга олиш BACTEC 960 инкубаторида автоматик тарзда махсус оптик тизим орқали амалга оширилади. Бунда, мусбат натижалар микобактериялар ўсиш давомида пробирка ичидаги кислородни сарф этиши ва бу жараёнда пробирка тубига жойлаштирилган махсус флюоресцентнинг ёрқинлашиши билан индикацияланиши тамойили асосида амалга оширилади (Левенштейн – Йенсен қаттиқ озуқа муҳитида мусбат натижалар пробиркада ҳосил бўлувчи микобактерия колонияларини визуал аниқлаш орқали амалга оширилади).

Левенштейн – Йенсен қаттиқ озуқа муҳитига экилган барча намуналар ҳафтада камида бир марта визуал кўриқдан ўтказилади (визуал мониторинг давомийлиги 28 кун). ВАСТЕС 960да мусбат натижалар олинганда, мазкур пробиркадаги колониялардан микобактерияларни типизация қилиш учун суртмалар тайёрланади.

Қайд этилган уникал имкониятларга қарамай, суяқ култивациялаш усуллари (ВАСТЕС 960) бир қатор камчиликларга эга. Масалан, экиш жараёнида пробиркаларнинг ҳаводаги ёт флора билан ифлосланиши, пробирка ичида диагностик аҳамияти кам бўлган нотуберкулез микобактерияларнинг ўсиши, шунингдек мазкур озуқа муҳити молиявий қиммат экани ва яхши билим ва кўникмага эга тиббий ва техник мутахассис кучи талаб қилиши, инкубаторнинг даврий техник кўриги қимматлиги ва республикада бу йўналишдаги муҳандисларнинг йўқлиги ва бошқалар.

Шунинг учун, деярли барча давлатлар молиявий арзон бўлган қаттиқ озуқа муҳитини (Левенштейн - Йенсен) рутин усул сифатида ишлатиб келмоқдалар.

Шундай қилиб, озуқа муҳитига экишнинг якуний мусбат натижаси микобактерияларнинг тури идентификациялангандан кейин берилади (ID тест BD / Bioline, MTBDRplus/sl/CM, биокимёвий усуллар). Қаттиқ ва суяқ озуқа муҳитларида манфий натижа олиш учун сарф этилувчи вақт қуйидагиларни ташкил этади:

- Л-Й учун 8 ҳафта
- MGIT учун 42 кун

Тест ўтказиш натижалари ва уларнинг интерпретацияси махсус формулярда рўйхатга олинади ва натижаларнинг интерпретациясини ўтказган ходимлар томонидан имзоланади. Барча формулярлар валидация, рўйхатга олиш ва тадқиқотнинг якуний натижалари берилиши билан боғлиқ жараёнлар ўтказилганидан сўнг архивга қўйилди. Барча натижалар шахсан муаллиф томонидан таърифланди.

### **Микобактерияларни ўрганишнинг генотипик усуллари**

Озуқа муҳитларидан ўсиб чиққан микобактерия колониялари кейинги босқичларда генотипик текширув Хайни тест (MTBDRplus/sl/CM) амалиётларидан ўтказилади.

### **Микобактериялар ДНК си экстракцияси**

Намуналарни генотипик усулларда текшириш учун ўрганилаётган материал NALC-NaOHда деконтаминирланди, кейин центрифугаланади. Шундан сўнг, деконтаминацияланган материал 500 мкл миқдорда қопқоғи буралиб ёпиладиган стерил пробиркага кўчирилди. Кейинги босқичда ушбу пробиркалар БХШда жойлашган дақиқасига 10 минг мартта айланиш кучига эга центрифугада 15 дақиқа айлантирилиб, чўкма ҳосил қилинади. Чўкма устидаги суюқлик эҳтиёткорлик билан пипетка ёрдамида олиб ташланди. Ҳар бир пробиркага Lysis Buffer (A-LYS) эритувчи махсус буфердан 100 мкл қуйилади. Сўнг вортексда ресуспендияланади. Тадқиқотларнинг алгоритмига мувофиқ барча пробиркалар термостатга жойланди ва 95 °C ҳароратда 5 дақиқа давомида ушлаб турилади. Кейинги босқичда уларнинг ҳар бирига Neutralization Buffer (A-NB) нейтраллаштирувчи буфердан 100 мкл миқдорда қуйилади ва 5 сония давомида вортексда ресуспендияланади. Олинган аралашмада эркин ДНК ҳосил бўлади ва у полимераза занжирли реакция (ПЗР) ўтказилгунга қадар манфий 20 °C ҳароратда сақланади.

### **Амплификация босқичи**

Биологик намунадан ажратиб олинган микобактерия ДНКси кейинги босқичда геометрик прогрессия билан кўпайтирилади. Бу жараёнга амплификации дейилади. Бунинг учун ажратиб олинган ДНКга сунъий нуклеин кислоталари қўшилиб махсус амплификатор ускунасига жойланади ва «mtbdr+v.2.0 sput» ёки «mtbdr+v.2.0 cultur» дастури танланади. Бу жараёнда аралашма таркибидаги микобактерия ДНКси 30-40 босқичда бир неча миллионларга кўпаяди (2.3-жадвалга қаранг).

## **2.3-жадвал**

### **Амплификация**

| <b>Циклнинг вақти ва ҳарорати</b> | <b>Озуқа муҳитидан олинган микобактерия колониялари</b> | <b>Клиник намуна</b> |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------|
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------|

|                                             |         |         |
|---------------------------------------------|---------|---------|
| 15 дақ 95°C                                 | 1 цикл  | 1 цикл  |
| 30 дақ 95°C<br>2 дақ 65°C                   | 10 цикл | 20 цикл |
| 25 сон 95°C<br>40 сон 50 °C<br>40 сон 70 °C | 20 цикл | 30 цикл |
| 8 дақ 70 °C                                 | 1 цикл  | 1 цикл  |

### **Гибридизация босқичи**

МТБ комплексига (МТБК) тегишли бўлган микобактерияларнинг турларини ажратиш ҳамда уларнинг туберкулезга қарши препаратларга чидамлилигини аниқлаш учун HAIN Lifescience ишлаб чиқарган GenoType® MTBDRplus ver 2.0 дан фойдаланилади. Иш жараёнида 20 мкл.дан денатурланган аралашма ва амплификат кетма-кет киритилади. Кейинги босқичда 5 дақиқа давомида инкубациялаш хона ҳароратида содир бўлади. Ҳар бир катакка босқичма-босқич 1 мл гибридизацияланган НҮВ буфери киритилади ва TwinCubator чизиқли ваннага жойланади, шундан сўнг 45 °C да 30 дақиқа давомида инкубацияланади. Тестни ўтказишнинг кейинги босқичлари ювиш воситаси билан «ювиш» ҳамда қўлланмага кўра 1 мл микдорда конугат аралашмасини (CON) қўшишни талаб қилади. Кейин олинган аралашма TwinCubator чизиқли ваннага қўйилади ва хона ҳароратида 30 дақиқа инкубацияланади, шундан сўнг конюгат аралашмаси тўлиқ олиб ташланади. Махсус аралашмалар билан бир неча бор ювиш ва инкубациялаш жараёнлари барча чизиқларнинг ишлаб чиқарувчи формулярига ёпиштирилиши билан яқунланади.

### **Натижаларнинг ҳисобга олиниши ва интерпретацияси**

GenoType MTBDRplus VER 2.0 тести (Хайн тест) in vitro диагностика учун юқори сифатли тести ҳисобланиб, *Mycobacterium tuberculosis* комплексини идентификациялаш ва унинг рифампицин (RIF) ва/ёки изониазидга (INH) резистентлигини микроскопик суртмаларнинг мусбат натижаларида ёки мусбат культивация натижаларида аниқлашда фойдаланилади. Ушбу тест тўплами ёрдамида микобактерияларнинг қуйидаги турларини аниқлаш мумкин: *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. caprae*, *M. bovis BCG*, *M. microti*, *M. canettii*

ва *M. pinnipediae*. Ажратилган намуналарда рифампицинга резистентликни аниқлаш *groV* генининг энг аҳамиятли мутацияларини детекциялаш ёрдамида содир бўлади. Изониазидга резистентликни аниқлашда эса (каталаза пероксидазани кодловчи) *katG* гени ва (NADH *enoil* ASR редуктазани кодловчи) *InhA* генида промотор соҳаси ўрганилади. Ҳар бир стрип 27 та реакция худудига эга (2.1 ва 2.2-расмларга ва 2.4-жадвалга қаранг).

### **§2.3. Текширилаётган материалларнинг клиник тавсифи**

Маълумотлар тўплаш жараёни:

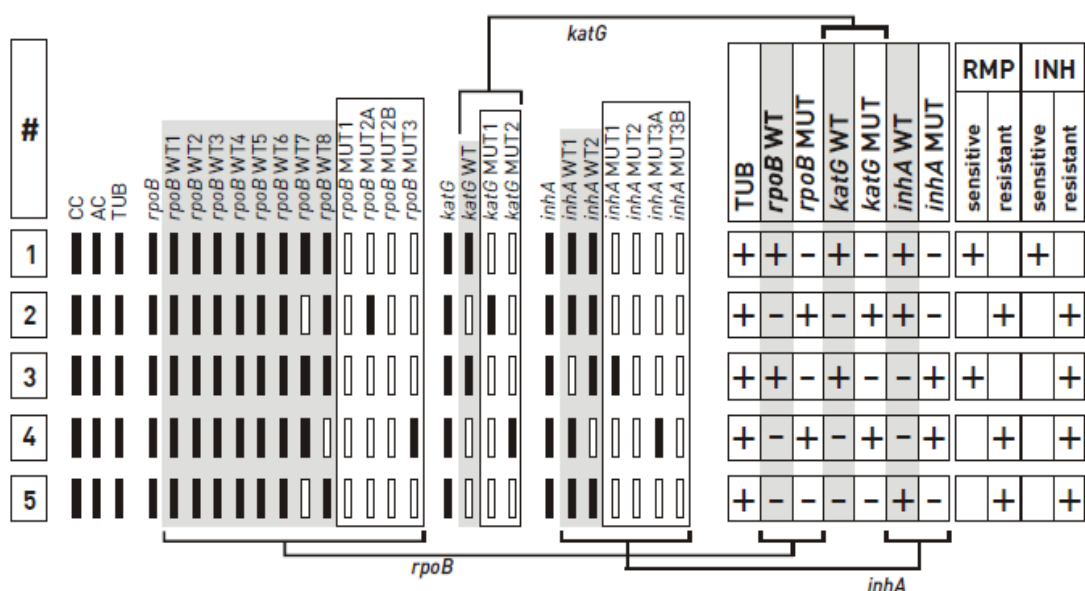
Илмий иш доирасида миллий референс лабораторияси ва уч тадқиқот худудларининг минтақалараро бактериологик лабораторияларидан олинган лаборатория маълумотлар базасидан «изониазидга резистент» ташхиси қўйилган беморлар рўйхати шакллантирилди. Мазкур рўйхатга мувофиқ, тегишли туберкулезга қарши диспансерлардан тиббий карталари, беморларни даволаш маълумотлари ва туберкулез беморларининг реестр варақлари нусхалари тақдим қилинди. Кейин барча зарур маълумотлар ушбу манбаларда ўзгариб турувчи текширувлар ажратиб олинди ва маълумотларни тўплашнинг структуравий шаклига киритилди. Шакллар фойдаланишдан аввал текширувдан ўтказилди. Маълумотлар базасида лаборатория рақами маълумотларни тўплашнинг намунавий шаклида ёзилди, маълумотлар базасини кейинчалик бирлаштириш учун ҳар қайси беморга тўлдирилди.

|       |                                                     |
|-------|-----------------------------------------------------|
| ----- | Контроль конъюгата (CC)                             |
| ----- | Зона Контроля Амплификации (AC)                     |
| ----- | Комплекс <i>M. tuberculosis</i> (TUB)               |
| ----- | <i>groB</i> Контроль Локуса ( <i>groB</i> )         |
| ----- | <i>groB</i> проба дикого типа 1 [ <i>groB</i> WT1]  |
| ----- | <i>groB</i> проба дикого типа 2 [ <i>groB</i> WT2]  |
| ----- | <i>groB</i> проба дикого типа 3 [ <i>groB</i> WT3]  |
| ----- | <i>groB</i> проба дикого типа 4 [ <i>groB</i> WT4]  |
| ----- | <i>groB</i> проба дикого типа 5 [ <i>groB</i> WT5]  |
| ----- | <i>groB</i> проба дикого типа 6 [ <i>groB</i> WT6]  |
| ----- | <i>groB</i> проба дикого типа 7 [ <i>groB</i> WT7]  |
| ----- | <i>groB</i> проба дикого типа 8 [ <i>groB</i> WT8]  |
| ----- | <i>groB</i> мутантная проба 1 [ <i>groB</i> MUT1]   |
| ----- | <i>groB</i> мутантная проба 2A [ <i>groB</i> MUT2A] |
| ----- | <i>groB</i> мутантная проба 2B [ <i>groB</i> MUT2B] |
| ----- | <i>groB</i> мутантная проба 3 [ <i>groB</i> MUT3]   |
| ----- | <i>katG</i> Контроль Локуса ( <i>katG</i> )         |
| ----- | <i>katG</i> проба дикого типа [ <i>katG</i> WT]     |
| ----- | <i>katG</i> мутантная проба 1 [ <i>katG</i> MUT1]   |
| ----- | <i>katG</i> мутантная проба 2 [ <i>katG</i> MUT2]   |
| ----- | <i>inhA</i> Контроль Локуса ( <i>inhA</i> )         |
| ----- | <i>inhA</i> проба дикого типа 1 [ <i>inhA</i> WT1]  |
| ----- | <i>inhA</i> проба дикого типа 2 [ <i>inhA</i> WT2]  |
| ----- | <i>inhA</i> мутантная проба 1 [ <i>inhA</i> MUT1]   |
| ----- | <i>inhA</i> мутантная проба 2 [ <i>inhA</i> MUT2]   |
| ----- | <i>inhA</i> мутантная проба 3A [ <i>inhA</i> MUT3A] |
| ----- | <i>inhA</i> мутантная проба 3B [ <i>inhA</i> MUT3B] |
| ----- | цветовая маркировка                                 |

## 2.1-расм. GenoType MTBDRplus VER 2.0 стрипининг реакция худудлари

Маълумотларнинг киритилиши ва таҳлили:

Лаборатория маълумотлар базасидан олинган маълумотлар EpiData (1-маълумотлар базаси) дастурига киритилди ва маълумотлар тўплаш учун тузилмали шаклга ёзилди, улар шу мақсадда яратилган (2-маълумотлар базаси) EpiData (версия 3.1, Ассоциация EpiData, Оденсе, Дания), маълумотлар базасига киритилди ва текширилди. Ишда барча демографик, клиник хусусиятлар ва даволаш характеристикалари умумлаштирилиб, фоизлар кўришида тақдим қилинди. Туберкулезни даволаш натижалари 95% ишонч оралиғи билан ҳиссалар кўринишида умумлаштирилган. Туберкулезни даволаш натижалари муваффақиятли даволаш (тузатиш ва даволашни якунлаш) ва муваффақиятсиз даволаш (муваффақиятсизлик, кейинги кузатув учун йўқотиш, ўлим, натижа баҳоланмади) тоифаларига ажратилди.



**2.2-расм. GenoType MTBDRplus VER 2.0 натижаларини интерпретациялаш.**

Хи-квадрат мезонлари ёки Фишернинг аниқ тестидан ҳиссалар ўртасида фарқнинг статистик аҳамиятини текширишда фойдаланилди, шунингдек 95% ишонч оралиғи (ИО) билан тузатилмаган нисбий хавфлар ҳисобланди. Туберкулезни даволаш натижаларига демографик ва клиник омилларнинг мустақил таъсирини баҳолаш учун кўп ўлчовли моделдан фойдаланилди (мантикий биномиал регрессия) ва 95% ИО билан тузатилган нисбий хавфлар ҳисобланди.

Этик масалалар:

Тадқиқотларни ўтказиш тўғрисидаги таклифлар Ўзбекистон соғлиқни сақлаш Вазирлиги қошидаги этика бўйича Миллий қўмига тақдим қилинди. маълумотларни олишга рухсат олиш учун РИФваПИАТМ раҳбарига сўров юборилди. Ушбу тадқиқот иштирокчилар билан бевосита мулоқотга киришмасдан, мавжуд маълумотларнинг шарҳини ўзида намоён қилар экан, индивидуал розилик олиш муносабатида талаблардан воз кечишга қарор қилинди.

## 2.4-жадвал

**Аниқланган мутациялар мавжудлигида эҳтимоли бўлган фенотип**

**чидамлилиқ**

| WT сигнали<br>йўқлиги ёки сустр<br>бўлиши | МУТ йўлакнинг интенсив<br>сигнали | Фенотипик чидамлилиқ |
|-------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
|-------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|

|                     |                                      |            |
|---------------------|--------------------------------------|------------|
| <i>rpoB</i> WT1     | МУТ йўлакнинг бўлмаслиги             | Рифампицин |
| <i>rpoB</i> WT2     | МУТ йўлакнинг бўлмаслиги             |            |
| <i>rpoB</i> WT2/WT3 | МУТ йўлакнинг бўлмаслиги             |            |
| <i>rpoB</i> WT3/WT4 | <i>rpoB</i> МУТ1                     |            |
| <i>rpoB</i> WT4/WT5 | МУТ йўлакнинг бўлмаслиги             |            |
| <i>rpoB</i> WT5/WT6 | МУТ йўлакнинг бўлмаслиги             |            |
| <i>rpoB</i> WT7     | <i>rpoB</i> МУТ2А; <i>rpoB</i> МУТ2В |            |
| <i>rpoB</i> WT8     | <i>rpoB</i> МУТ3                     |            |
| <i>katG</i> WT      | <i>katG</i> МУТ1; <i>katG</i> МУТ2   | Изониазид  |
| <i>inhA</i> WT1     | <i>inhA</i> МУТ1; <i>inhA</i> МУТ2   |            |
| <i>inh</i> WT2      | <i>inhA</i> МУТ3А; <i>inhA</i> МУТ3В |            |

## §2.4. Статистик усуллар

Олинган натижалар Стюдент ва Фишер бўйича тиббий-биологик тадқиқотлар учун умумий қабул қилинган статистика усуллари билан қайта ишланди. Ўрта арифметик сон ( $M$ ), ўрта сон хатолиги ( $m$ ), ишончлилиқ мезони ( $t$ ) аниқланди. Барча тадқиқотлар шахсий компютерда тиббий-биологик тадқиқотлар учун махсус дастурлардан фойдаланиб ўтказилди.

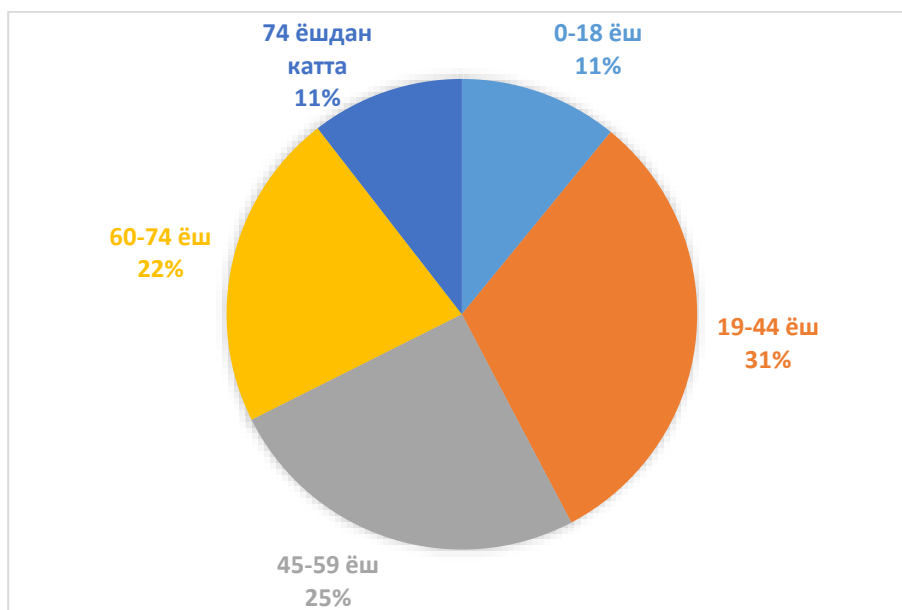
Тадқиқотларни ташкил қилиш ва ўтказишда далилий тиббиёт принципига риоя қилинди.

## II-БОБ. ВИЛОЯТЛАР КЕСИМИДА MYCOBACTERIUM TUBERCULOSISHNI АНИҚЛАШНИНГ КЎП ЙИЛЛИК ДИНАМИКАСИ

### §3.1. Ўзбекистон Республикасида туберкулез билан касалланиш даражасини баҳолаш

Туберкулезнинг узок йиллик динамикасини ўрганиш РИФваПИАТМ қошидаги Миллий референс лабораториясида (МРЛ) беш йил давомида олиб борилган микробиологик текширув натижалари ва туберкулез касаллигининг турли шакллари билан оғриган беморларнинг архив материалларини ўрганиш асосида олиб борилди.

Диссертация ишининг материалларига РИФ ва ПИАТМ ва унинг Бухоро, Тошкент ва Фарғона вилоятлари, шунингдек Тошкент шаҳридаги филиалларида туберкулез касаллиги юзасидан даволанган 5188 нафар беморнинг маълумтолари киритилди.



**3.1-расм. 2015-2019-йиллар даврида Ўзбекистон Республикасида туберкулезга эга беморларнинг ёш бўйича тақсимланиши.**

Шундай қилиб, жами текширилган туберкулезга эга беморларнинг гендер тақсимотига кўра, уларнинг 2 786 нафарини (53,7%) эркак, 2 402 нафарини (46,3%)

эса аёллар ташкил этди. Туберкулез билан оғриган беморларнинг ёш бўйича барча текширилган беморлар орасида тақсимланишини 3-расм яққол намоён қилади.

Тадқиқотнинг натижаларини кўрсатишича, беморлар ёш тоифаси бўйича бир-биридан сезиларли даражада катта фарқ қилмади, фақат 18 ёшгача ва 79-90 ёшлилар ажралиб турди, улар энг кам гуруҳни ташкил қилди.

Олинган маълумотларнинг кейинги ретроспектив таҳлили ҳудудлар орасида туберкулез билан касалланган бемор сони бўйича қуйидаги нисбатни кўрсатди: Тошкент шаҳри (18,5%; n=961), Фарғона вилояти (25,4%; n=1 318) ва Бухоро вилояти (56,1%; n=2 909).

Хайн тест асосида молекуляр генетик текширув қуйидаги нисбатларда ўтказилди: 2017 (50,7%; n=2 633), 2018 (38,5%; n=1 995) ва 2019 (10,8%; n=559) йиллар. Текширилган барча беморлар ичида туберкулезнинг ўпкадан ташқари тури 34,3% (n=1 779), ўпка тури эса 65,7% (n=3 409) текширилган беморларда кузатилди.

Беморларнинг ушбу касалликнинг клиник шакллари бўйича тақсимланиши 3.1-жадвалда келтирилган.

### 3.1-жадвал

#### Текширилган беморларда туберкулезнинг асосий клиник шаклларини

| №  | Туберкулезнинг клиник шакллари       | Беморларнинг сони |      |
|----|--------------------------------------|-------------------|------|
|    |                                      | Абс. рақам        | %    |
| 1  | Ўпканинг инфилтратив туберкулези     | 1707              | 32,9 |
| 2  | Бўйин лимфотугунларининг туберкулези | 924               | 17,8 |
| 3  | Суяк туберкулези                     | 652               | 12,6 |
| 4  | Ичак туберкулези                     | 436               | 8,4  |
| 5  | Ўчоқли туберкулез                    | 287               | 5,5  |
| 6  | Ўрта девор туберкулези               | 278               | 5,4  |
| 7  | Фиброз-каверноз туберкулез           | 149               | 2,9  |
| 8  | Туберкулома                          | 127               | 2,4  |
| 9  | Плевра туберкулези                   | 111               | 2,1  |
| 10 | Диссеминирланган туберкулез          | 106               | 2,0  |
| 11 | Пешоб чиқарувчи йўллар туберкулези   | 81                | 1,6  |

Юқорида келтирилган 3.1-жадвалдан кўриниб турибдики, туберкулез ташхиси билан текширилган беморлар орасида асосан 11 та нозологик шакл учради, улар текширилган беморларнинг умумий сонидан 1,6 фоиздан 32,9 фоизгача фарқланади. Бундан ташқари, туберкулезнинг бошқа клиник шакллари (ўпканинг каверноз туберкулези, кўриш аъзосининг туберкулези, периферик лимфотугунлар туберкулези ва бошқалар) ҳам аниқланиб, улар 0,09 фоиздан 1,1 фоизгача ташкил қилди.

Ретроспектив таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, текширилган беморлар орасида, биринчи бор аниқланган ҳолатлар 33,7 % (n=1 746), бунда 66,3 % (n=3 442) ҳолат ушбу патологиянинг қайталаниши билан боғлиқ. Туберкулезда рентгенографик тадқиқот тиббиёт амалиётида муҳим аҳамиятга эга. Шундай қилиб, даволаш муассасаларида беморларда ўтказилган рентгенографик тадқиқотлар таҳлили шуни кўрсатдики, 46,1% (n=23 90) ҳолатда ташхис рентгенографик усул билан тасдиқланган, қолган 53,9% (n=2 798) ҳолатда ўпка туберкулезининг рентгенографик усулда тасдиқланмаган.

Ушбу беморларда балғамнинг бактериологик (культурал) усулдаги тасдиғи 40,6% (n=2 108) ҳолатда мусбат бўлди. Шу билан бирга, 59,4% (n=3 080) ҳолатда эса микобактерияларнинг ўсиши кузатилмади.

Беморларнинг даволаш тўғрисидаги маълумотлари клиник материални таҳлил қилиш учун фойдали ҳисобланиб, буни эътиборга олган ҳолда даволаш режимларининг статистик таҳлили олиб борилди (3.2-жадвалга қаранг).

### 3.2-жадвал

#### Беморларга қўлланилган даво режимлари

| Даволаш режимлари | Беморларнинг сони |              |
|-------------------|-------------------|--------------|
|                   | абс               | %            |
| 1 даволаш режими  | 1 913             | 36,9         |
| 2 даволаш режими  | 405               | 7,8          |
| 3 даволаш режими  | 1 649             | 31,8         |
| 4 даволаш режими  | 1 221             | 23,5         |
| <b>Жами</b>       | <b>5 188</b>      | <b>100,0</b> |

3.2-жадвалда беморларга турли даво режимлари қўлланилганлигини кўриш мумкин.

Бундан ташқари, тадқиқотга жалб қилинган туберкулез билан касалланган беморларни даволаш натижаларининг таҳлили ўтказилди (3.3-жадвалга қаранг).

Унга кўра, 54,2% (n=2 815) ҳолатда ушбу беморларнинг муваффақиятли даволаниши амалга оширилганлиги белгиланган, бундан ташқари, 22,5% (n=1 166) ҳолатда қўлланган даволаш муваффақиятсиз бўлганлиги исботланган. Ушбу факт қўлланаётган ТҚДВларга МБТ кўзғатувчисининг резистентлиги ошганлиги ҳамда кўзғатувчисининг MDR ва XDR штампларининг ортишига далолат беради.

### 3.3-жадвал

#### Туберкулез билан оғриган беморларни даволаш натижаларининг қиёсий кўрсаткичлари

| Даволаш натижалари                | Беморларнинг сони |      |
|-----------------------------------|-------------------|------|
|                                   | Абс               | %    |
| Муваффақиятли даволанган          | 2 815             | 54,2 |
| Муваффақиятсиз даволанган         | 1 166             | 22,5 |
| Сўнги шифокор кузатуви йўқотилган | 201               | 3,9  |
| Бошқа эрта даволаш                | 297               | 5,7  |
| Эски номаълум даволаш тарихи      | 15                | 0,3  |
| Кўчириб ўтказилган                | 694               | 13,4 |
| Жами                              | 5 188             | 100  |

### §3.2. Вилоятлар кесимида туберкулез билан касалланиш таҳлили

2010-2020-йилларда Ўзбекистон аҳолиси орасида туберкулез билан касалланиш даражасини ўрганиш ва баҳолаш бўйича олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, бутун республика бўйича касалланишнинг интенсив кўрсаткичи тобора камаймоқда. Агар 2010 йилда республикада 100 минг аҳолига нисбатан касалланиш 61,3 га тенг бўлган бўлса, 2020 йилда бу кўрсаткич 32,1 ни ташкил қилмоқда (3.4-жадвалга қаранг). Ўтган давр мобайнида ҳудудлар кесимида бу кўрсаткичнинг таҳлил натижалари касалланишнинг босқичма-босқич камайишини кўрсатаётган бўлсада, ҚР ва Тошкент шаҳри бу борада етакчи ўринни эгаллаб

келмоқда. Республиканинг мазкур ҳудудида энг катта интенсив кўрсаткич 100 минг аҳолига 105,9 га тенг бўлиб, 2020 йилда 57,6 га қадар босқичма-босқич камайди.

Жадвалдан кўриниб турибдики, кузатув даврининг бошида ҚР билан бир қаторда касалланиш даражаси кўрсаткичларидан бўйича ҳар 100 минг аҳолига нисбатан сезиларли фарқ билан Тошкент (54,7), Самарқанд (51,2), Сирдарё (50,6) вилоятлари ажралиб турибди.

Бундан фарқли ўлароқ, республиканинг бошқа вилоятларида касалланишнинг мазкур кўрсаткичлари айрим йилларда ортишлар кузатилган бўлишига қарамай, республикадаги ўртача кўрсаткичлардан паст бўлди. Жумладан, 2017 йилда Бухоро вилоятида 100 минг аҳолига нисбатан касалланиш кўрсаткичи 55,1, 2015 йилда Тошкент шаҳрида 100 минг аҳолига 50,0 ни ташкил этган.

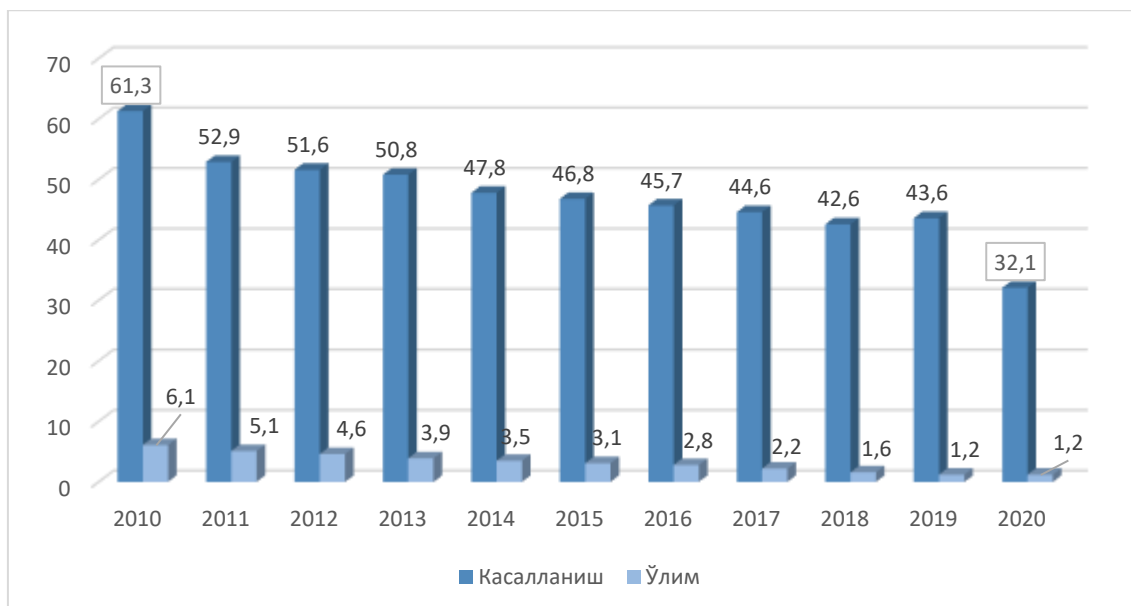
Умуман олганда, 10 йилли кузатув динамикасида касалланиш кўрсаткичларининг камайиш тенденцияси эътиборни олади (3.2-расм). Агар республика бўйича 2017-2018-йилларда туберкулез билан касалланиш тенденциясининг камайиши туберкулезга қарши кураш бўйича давлат дастури доирасидаги кенг қўламли ишлар билан боғлиқ бўлса, айрим вилоятларда туберкулез билан касалланишнинг қиёсий таҳлили мазкур ҳудудлар учун алоҳида профилактика чораларини олиб бориш ҳамда МБТ штаммларининг ҳудудий хусусиятларини ўрганишга алоҳида эътибор қаратилишини талаб қилади.

Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимида самарали даволаш усуллари қўлланаётгани ва замонавий, юқори технологик диагностика усулларининг лаборатория амалиётига тадбиқ этилаётганлигига қарамай, касалланиш ва ўлим кўрсаткичларининг камайтириш, фаол профилактика чораларини ишлаб чиқиб тадбиқ қилиш фтизиатрия хизматининг диққат марказида қолмоқда (3.2-расмга қаранг)

3.4-жадвал

**Ўзбекистон Республикасида 2014-2020-йилларда туберкулез билан касалланиш кўрсаткичлари  
(100 минг аҳолига нисбий ва интенсив кўрсаткичлар)**

| Худудлар           | Йиллар бўйича касалланиш кўрсаткичлари |             |              |             |              |             |              |             |              |             |              |             |              |             |
|--------------------|----------------------------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
|                    | 2014                                   |             | 2015         |             | 2016         |             | 2017         |             | 2018         |             | 2019         |             | 2020         |             |
|                    | абс                                    | инт         | абс          | инт         | абс          | инт         | абс          | инт         | абс          | инт         | абс          | инт         | абс          | инт         |
| Қорақалпоғистон Р. | 1854                                   | 105,9       | 1656         | 93,2        | 1510         | 83,1        | 1431         | 77,7        | 1470         | 78,6        | 1434         | 76,7        | 1094         | 57,6        |
| Андижон            | 1192                                   | 42,1        | 1269         | 44          | 1359         | 45,9        | 1311         | 43,5        | 1243         | 40,5        | 1266         | 41,3        | 946          | 30,2        |
| Бухоро             | 667                                    | 37,7        | 712          | 39,5        | 773          | 41,9        | 1031         | 55,1        | 857          | 45,1        | 849          | 44,7        | 521          | 27,1        |
| Жиззах             | 614                                    | 49,6        | 504          | 40          | 481          | 37          | 560          | 42,3        | 551          | 40,8        | 646          | 47,8        | 477          | 34,5        |
| Қашқадарё          | 1163                                   | 39,7        | 1249         | 41,7        | 1238         | 40,1        | 1146         | 36,4        | 1105         | 34,4        | 1119         | 34,8        | 706          | 21,5        |
| Навоий             | 342                                    | 37,7        | 332          | 36          | 335          | 35,5        | 393          | 41          | 393          | 40,3        | 370          | 38          | 309          | 31          |
| Наманган           | 1089                                   | 43,1        | 1035         | 40,1        | 999          | 37,7        | 997          | 36,9        | 1060         | 38,5        | 1107         | 40,2        | 811          | 28,9        |
| Самарқанд          | 1781                                   | 51,2        | 1867         | 52,6        | 1914         | 52,4        | 1926         | 51,8        | 1881         | 49,5        | 2112         | 55,6        | 1547         | 39,9        |
| Сурхондарё         | 921                                    | 39,5        | 908          | 38,1        | 993          | 40,3        | 933          | 37,1        | 947          | 36,9        | 911          | 35,5        | 655          | 24,9        |
| Сирдарё            | 390                                    | 50,6        | 455          | 58          | 451          | 56,2        | 448          | 54,9        | 486          | 58,6        | 437          | 52,7        | 298          | 35,2        |
| Тошкент            | 1473                                   | 53,7        | 1445         | 52          | 1293         | 45,7        | 1329         | 46,4        | 1341         | 46,3        | 1325         | 45,7        | 1040         | 35,4        |
| Фарғона            | 1332                                   | 39          | 1283         | 37          | 1242         | 34,8        | 1210         | 33,4        | 1181         | 32,1        | 1324         | 35,9        | 1019         | 27,2        |
| Хоразм             | 737                                    | 43,4        | 764          | 44,1        | 822          | 46,3        | 797          | 44,2        | 716          | 39          | 714          | 38,9        | 564          | 30,2        |
| Тошкент ш.         | 1148                                   | 48,6        | 1189         | 50          | 1026         | 42,3        | 1041         | 42,2        | 931          | 37,1        | 903          | 36          | 906          | 35,2        |
| <b>Жами:</b>       | <b>14 703</b>                          | <b>47,8</b> | <b>14668</b> | <b>46,8</b> | <b>14436</b> | <b>44,9</b> | <b>14553</b> | <b>44,6</b> | <b>14162</b> | <b>42,6</b> | <b>14517</b> | <b>43,6</b> | <b>10893</b> | <b>32,1</b> |



**3.2-расм. Ўзбекистон Республикасида туберкулезни аниқлашнинг кўп йиллик динамикаси**

Диаграммадан кўриниб турганидек, республикада касалланиш билан бир қаторда ўлим кўрсаткичи ҳам камайиб бормоқда. Лекин, вилоятлар кесимида мазкур кўрсаткичлар бўйича ҚР ва Тошкент шаҳрини ажратиб кўрсатиш мумкин (3.5-жадвалга қаранг). ҚРда 2014 йилда ўлим ҳолатларининг кўрсаткичи анча юқори бўлган бўлса (100 минг аҳолига нисбатан 8,9), 2020 йилга келиб бу кўрсаткич сезиларли даражада қарийб 5 баробарга камайиши кузатилган (100 минг аҳолига нисбатан 1,8).

Бундан фарқли ўлароқ, 2014 йилда Тошкент шаҳрида бу кўрсаткичлар (100 минг аҳолига нисбатан 8,1) юқорида келтирилган вилоятлар натижаларига деярли тенг бўлиб, 2020 йилда бор йўғи 1,9 марта камайган ва 100 минг аҳолига нисбатан 4,3 ни ташкил қилган. Бунда, ўлим интенсив кўрсаткичининг 2020 йилда 2019 йилга нисбатан 1,6 мартта ортиши (100 минг аҳолига нисбатан 2019 да 2,7, 2020 йилда 4,9) фтизиатрия хизматида жиддий хавотир уйғотади.

Бинобарин, республикада туберкулез билан касалланиш тобора камайиб бораётган бир пайтда, айрим вилоятларда бу кўрсаткичлар турли йилларда турлича намоён бўлмоқда.

3.5-жадвал

**Ўзбекистон Республикасида 2014-2020-йилларда туберкулездан вафот этиш кўрсаткичлари**  
**(100 минг аҳолига абсолют ва интенсив кўрсаткичлар)**

| Худудлар     | Йиллар бўйича ўлим кўрсаткичлари |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |            |
|--------------|----------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|              | 2014                             |            | 2015       |            | 2016       |            | 2017       |            | 2018       |            | 2019       |            | 2020       |            |
|              | абс                              | инт        | абс        | инт        | абс        | инт        | абс        | инт        | абс        | инт        | абс        | инт        | абс        | инт        |
| ҚР           | 155                              | 8,9        | 139        | 7,8        | 101        | 5,6        | 71         | 3,9        | 62         | 3,3        | 38         | 2          | 35         | 1,8        |
| Андижон      | 73                               | 2,6        | 69         | 2,4        | 66         | 2,2        | 56         | 1,9        | 35         | 1,1        | 46         | 1,5        | 38         | 1,2        |
| Бухоро       | 25                               | 1,4        | 19         | 1,1        | 13         | 0,7        | 9          | 0,5        | 4          | 0,2        | 3          | 0,2        | 2          | 0,1        |
| Жиззах       | 37                               | 3          | 30         | 2,4        | 37         | 2,8        | 36         | 2,7        | 19         | 1,4        | 26         | 1,9        | 19         | 1,4        |
| Қашқадарё    | 50                               | 1,7        | 39         | 1,3        | 45         | 1,5        | 42         | 1,3        | 25         | 0,8        | 31         | 1          | 16         | 0,5        |
| Навоий       | 15                               | 1,7        | 14         | 1,5        | 12         | 1,3        | 19         | 2          | 13         | 1,3        | 16         | 1,6        | 14         | 1,4        |
| Наманган     | 63                               | 2,5        | 54         | 2,1        | 45         | 1,7        | 53         | 2          | 47         | 1,7        | 23         | 0,8        | 21         | 0,7        |
| Самарқанд    | 127                              | 3,6        | 102        | 2,9        | 69         | 1,9        | 43         | 1,2        | 46         | 1,2        | 38         | 1          | 37         | 1          |
| Сурхондарё   | 48                               | 2,1        | 42         | 1,8        | 63         | 2,6        | 33         | 1,3        | 26         | 1          | 20         | 0,8        | 19         | 0,7        |
| Сирдарё      | 25                               | 3,2        | 23         | 2,9        | 21         | 2,6        | 20         | 2,5        | 15         | 1,8        | 6          | 0,7        | 5          | 0,6        |
| Тошкент      | 108                              | 3,9        | 116        | 4,2        | 75         | 2,7        | 60         | 2,1        | 61         | 2,1        | 45         | 1,6        | 40         | 1,4        |
| Фарғона      | 103                              | 3          | 106        | 3,1        | 116        | 3,3        | 79         | 2,2        | 54         | 1,5        | 33         | 0,9        | 31         | 0,8        |
| Хоразм       | 46                               | 2,7        | 40         | 2,3        | 32         | 1,8        | 31         | 1,7        | 24         | 1,3        | 17         | 0,9        | 14         | 0,8        |
| Тошкент ш.   | 192                              | 8,1        | 182        | 7,6        | 174        | 7,2        | 151        | 6,1        | 96         | 3,8        | 69         | 2,7        | 110        | 4,3        |
| <b>Жами:</b> | <b>1067</b>                      | <b>3,5</b> | <b>975</b> | <b>3,1</b> | <b>869</b> | <b>2,7</b> | <b>703</b> | <b>2,2</b> | <b>527</b> | <b>1,6</b> | <b>411</b> | <b>1,2</b> | <b>401</b> | <b>1,2</b> |

### **§3.3. Қорақалпоғистон Республикасида туберкулез билан касалланган беморларда туберкулезга қарши дори воситаларига бўлган резистентлик таҳлили**

Туберкулез билан касалланган беморларда микобактерияларнинг дорига резистентлик профилини аниқлаш даволаш режимларини белгилашда ТҚДВларини тўғри танлаш имкониятини беради. Бундан ташқари, MDR TB билан касалланган беморлар орасида бу қонуниятни тушуниш, қисқа муддатли даволаш режимига потенциал самарали препаратларни киритиш ва даволаш давомийлигини 2 дан 9 ойгача қисқартириш учун ўта муҳим.

Ген-молекуляр тестлар ёрдамида тезкор диагностика эрта муддатларда тўғри даволаш усулини бошлашда MDR ва XDR TB штаммларини аниқлаш учун муҳим аҳамият касб этади, бу ўтказилаётган даволашнинг муддатлари ва самарадорлигида акс этади. Аммо, M.tuberculosisда дорига резистентлик механизмлари мураккаблиги ва ҳали тўлиқ ўрганилмаганлиги, резистентлик билан боғлиқ мутациялар ҳудуднинг географиясига қараб аниқлаш фарқланиши сабабли, молекуляр тестларнинг (МТ) аниқлигини ҳар бир муайян ҳолатда баҳолаш лозим.

Шундай қилиб, ҚРда МТнинг диагностик аниқлигини баҳолаш учун 2017 йилнинг январь ойидан июнь ойига қадар мазкур ҳудудда туберкулезга қарши кураш бўйича DOTS дастури асосида даволанган янги ва такрорий беморлардан олинган 3 853 намуна таҳлил қилинди. Туберкулезнинг клиник ва лаборатор баҳоланиши халқаро тавсия ва кўрсатмаларга асосланган меъёрий ҳужжатларга мувофиқ ўтказилди.

Намуналар олдинроқ туберкулез диагностикаси учун ҚРда қабул қилинган алгоритмга мувофиқ тестдан ўтказилди, унга ўпка ва ўпкадан ташқари туберкулез билан касалланган беморлардан олинган намуналар киритилди (Қорақалпоғистон Республикаси ССВ, 2017-йил). Намуналар Хpert MTB/Rif ва Хайн тест ёрдамида МБТ генидаги мутациялар мавжудлигига текширилди. МТ нинг сезувчанлиги ва спецификлигини

аниқлаш эталон натижаларга нисбатан ҳисобланди. Рифампицинга резистентликнинг аниқланиши MDR ТВга эга беморларни таснифлаш учун бош масала ҳисобланади.

GeneXpert MTB-RIF ва Хайн тест рифампицинга резистентликни аниқлашда юқори аниқликни кўрсатди, у бошқа тадқиқотларга ўхшаш юқори сезувчанлик ва спецификлик намоён қилди [Штейнгарт ва бошқ., 2014 й].

Рифампицинга резистентликни аниқлашда МТлар аниқлиги юқори бўлди, унинг сезувчанлиги ва спецификлиги 97,9 фоиздан ортиқни ташкил қилди. Бироқ, резистентликни аниқлашда биз Хайн тестнинг изониазидга 86,4 фоиз [(95% ишонч интервали (II) 82,0-90,1%)], фторхинолонга 86,2 фоиз [(95% II 68,3-96,1%)], капреомицинга 70,0 фоиз [(95% ИИ 45,7-88,1%)] ва канамицинга 22,7 фоиз [ (95% ИИ 13,3-34,7%)] сезувчан эканини кузатдик.

Кузатилган кичик фарқларни (1,5% дан кам) гетеро-резистент инфекциялар мавжудлиги [86; 229-237-б., 114; 2422-2429-б.], шунингдек бошқа зонадаги мутациялар [74; 199-208-б.] ёки олигобацилляр [82; 554-558-б.] намуналар бўлган ҳолатлар билан тушунтириш мумкин.

Афсуски, бизнинг шароитда ДНК секвенциялаш имкониятининг йўқлиги, молекуляр усул билан ушбу номувофиқлардан баъзиларини тасдиқлаш имконини бермади. Биз Хайн тестда изониазидга резистентликни аниқлаш муносабатида паст сезувчанликни аниқладик.

KatG, fabG1 даги янги мутациялар, шунингдек изониазидга нисбатан резистент 2 фоиз изолятда аниқланган номаълум механизмлар Хайн тестда аниқланмайди [67; 3120-3188-б., 89; 928-952-б.].

Бу мутациялар орқали изониазидга фенотипик усул орқали аниқланган резистент бўлган 7% штаммлар биз ўтказган тадқиқотда Хайн тестга мувофиқ сезувчан деган натижани берди. Хайн тест ёрдамида аниқланмаган изониазид мутациялар фенотипик DST да изониазидга моно- резистент (mono-INH-R) изолятларда жуда кўп учрайди [89; 928-952-б.].

Изониазид мутациясини аниқлашда ушбу хатолик mono-INH-R изолятларининг частотаси ортишига олиб келиши мумкин, бу Осиёнинг баъзи ҳудудларида таърифланган [109; 1-б.].

Дарҳақиқат, ҚРдан олинган 12% изолятлар mono-INH-R ни ташкил этади. Бундан ташқари, туберкулезнинг mono-INH-R тури билан касалланган беморларни нотўғри даволаниши паст самарали салбий яқунга ва MDR TB ривожланиш хавфига олиб келиши мумкин.

Бу натижалар кейинчалик культурал DST тестини ўтказиш асос бўлиб хизмат қилади. Хайн тестнинг кейинги авлодида изониазид мутациялари миқдорининг ортганлигини аниқлаш ва тўғри даво режимини танлаш дориларга чидамлилиқ профилини текшириш учун фойдаланишни рағбатлантиради.

Этамбутолга нисбатан резистентлик прогнозида Хайн тест усули ишончли деб топилмади. Этамбутолга нисбатан Хайн тестнинг ёмон натижалари турли тадқиқотларда ҳам кузатилган. Кузатилган тафовутнинг бир қисми резистентликни паст даражада индуцирловчи M306I мутацияси билан боғлиқ бўлди, бу бизнинг DST текширувимиздаги спецификликнинг пасайиши билан тушунтирилади.

Аслида, этамбутолга сезувчан ва резистент изолятлар ўртасида минимал ингибирловчи концентрация сезилмас ҳисобланади, бу DST тестини ўтказилишини қийинлаштиради. Этамбутол MDR TB бўлган беморда даволаш усулини танлашда кенг эътибор бериладиган препарат ҳисобланмайди ва ҳозирги кунда Хайн тестнинг янгиланган версиясида кўриб чиқилмаяпти.

ТҚИҚДВларига резистентликни аниқлаш учун Хайн тест (MTBDRsl, Версия 1) тадқиқотимизда юқори спецификликни лекин паст сезувчанликни (канамицин препаратига эса ўта паст сезувчанликни) кўрсатди. Эҳтимол, бу Хайн тестда аниқланмаган мутациялар билан боғлиқ. Аслида, янгиланган Хайн тестга (MTBDRsl версия 2) фторхинолонлар учун *gyrB* ва канамицин учун *eis* нишон кўрсаткичлари киритилди, бу молекуляр тестларнинг сезувчанлигини бир қатор оширади.

Яқинда, ҚРдаги туберкулезга қарши 1-сон диспансерининг лабораторияси Хайн тестнинг янги версиясини амалиётига тадбиқ қилишни бошлади. Бизнинг дастлабки маълумотларимизга кўра, *eis* генидаги мутациялар анча кенг тарқалган бўлиб, ҚРда текширилган изолятларнинг 22 фоизда аниқланди. Бу тадқиқотимизда кузатилаётган сезувчанликнинг пастилигини тушунтиради. тадқиқотимизда кўрсатилган Хайн тестнинг капреомицинга сезувчанлигини камайиши ҳалигача Хайн тест тизимига ҳали киритилмаган *tlyA* мутациялари билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Бизнинг натижалардаги каби, *rrs* A1401G мутацияси билан 7% изолятлар капреомицинга фенотипик DST текширувига кўра сезувчан бўлиб, бундай мутация олдинроқ таърифланганидек мазкур препарат учун резистентликнинг ўртача специфик маркери эканлигини кўрсатади.

Бу тадқиқотда, мутацияларни секвенциялаш йўли орқали тасдиқлаш имкони бўлмади. Лекин, келажакда ҚРда мазкур изолятларнинг мутациясини молекуляр таҳлилини ўтказиш тавсия этилади.

Қорақалпоғистон Республикасида *M.tuberculosis*нинг MDR/XDR штаммларининг молекуляр генетик усулларда тезкор аниқлаш учун бу ерда бери лган маълумотлар катта аҳамият касб этади. ҚРдаги туберкулезга қарши 1-сон диспансерининг лабораториясида фойдаланилаётган МТ беморларни даволашни оптималлаштириш учун тезкор ва ишончли ускуна ҳисобланади. Шу билан бир вақтда, МТлар DST билан бирга параллель равишда ышлланилиши кеоак. Чунки, ҚР тарқалган резистент штаммлар ушбу усуллар билан аниқланмаслиги мумкин.

Маълумотларимизга кўра, МТлар MDR ТВга тезкор ва хавфсиз ташхис қўйиш учун қўшимча фойдали усул ҳисобланади. Рифампицинга резистентлик юқори аниқлик билан қайд этилсада, маълумотларимизга асосан ҚРда тарқалган замонавий усуллар билан аниқланмаган ва бошқа препаратларга резистент бўлган мутациялар мавжудлигини эҳтимоли бор, бу кейинги изланишларни талаб этади.

## **IV-БОБ. ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА ТУБЕРКУЛЕЗ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРНИ ДАВОЛАШ НАТИЖАЛАРИ ВА КАСАЛЛИК КЕЧУВИНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИКЛАР**

### **§4.1. Ўзбекистонда изониазид дори воситасига резистент бўлган беморларнинг аниқланиши ва уларнинг даволаш натижалари**

Туберкулезга қарши курашишда яқиний мақсадга эришишга тўсқинлик қилаётган хавфлардан бири бўлиб ТҚДВ ларига резистент туберкулезнинг эпидемияси ҳисобланади.

Аввалги бобларда келтирилган маълумотларни эътиборга олиб, тадқиқотларнинг кейинги босқичи туберкулезга чалинган беморлардан ажратилган *Mycobacterium tuberculosis*нинг ҳудудий MDR штаммларининг сонини ўрганиш бўлди (4.1 жадвалга қаранг).

Кузатув динамикасида республика бўйича MDR ТВ билан касалланган беморлар сонининг камайиши кузатилмади. Агар 2015 йилда республика бўйича 2 149 та ҳолат бўлган бўлса, унда 2018 йилда ушбу кўрсаткич 2 239 та ҳолатни ташкил қилди, яъни бу кўрсаткич 1,04 марттага ортган. Бу каби ҳолатлар республика бўйича ҚР, Бухоро, Қашқадарё, Сурхондарё, Хоразм вилоятларидан ташқари барча вилоятларда кузатилди.

Кузатув даври динамикасида MDR ТВнинг энг катта ўсиш нуқталари Андижон вилоятида 2,3 марттага (2015 йилда 81 ҳолатдан 2018 йилда 187 ҳолатга); Самарқанд вилоятида 1,3 марттага (2015 йилда 129 ҳолатдан 2018 йилда 166 ҳолатга) ва Фарғона вилоятида 1,2 марттага (2015 йилда 178 ҳолатдан 2018 йилда 216 ҳолатга) қайд этилди.

Қуйидаги диаграммада сўнги йилларда *Mycobacterium tuberculosis* MDR ТВ ҳиссасининг ортишини яққол кўриниб турибди (4.1-расмга қаранг).

Умуман олганда, йиллар бўйича кузатув динамикасида бутун республика бўйича MDR ТВ эга беморлар сонига ўсиш кузатилди. Туберкулез билан касалланиш ҳолатларининг камайиши мазкур соҳа мутахассисларининг муваффақияти ҳисобланади, MDR ТВга эга

беморларнинг сонини ортиши эса ушбу муаммонинг жиддийлиги ва ушбу муаммо юзасидан эрта диагностика, даволаш-профилактика чоралари етарлича ўтказилиши лозимлигини кўрсатади.

#### 4.1-жадвал

#### 2015-2018 йилларда MDR туберкулезга аниқланган беморлар сони тўғрисида маълумот

| Худудлар                     | MDR TBга эга беморлар сони |              |              |              |
|------------------------------|----------------------------|--------------|--------------|--------------|
|                              | 2015 й.                    | 2016 й.      | 2017 й.      | 2018 й.      |
| Қорақалпоғистон Республикаси | 594                        | 642          | 575          | 542          |
| Андижон                      | 81                         | 126          | 182          | 187          |
| Бухоро                       | 72                         | 69           | 65           | 48           |
| Жиззах                       | 47                         | 50           | 83           | 61           |
| Қашқадарё                    | 135                        | 120          | 72           | 114          |
| Навоий                       | 50                         | 33           | 39           | 55           |
| Наманган                     | 106                        | 49           | 162          | 115          |
| Самарқанд                    | 129                        | 109          | 139          | 166          |
| Сурхондарё                   | 85                         | 73           | 61           | 74           |
| Сирдарё                      | 65                         | 45           | 71           | 61           |
| Тошкент                      | 237                        | 193          | 236          | 257          |
| Фарғона                      | 178                        | 145          | 228          | 216          |
| Хоразм                       | 134                        | 120          | 101          | 107          |
| Тошкент ш.                   | 236                        | 212          | 251          | 236          |
| <b>Жами</b>                  | <b>2 149</b>               | <b>1 986</b> | <b>2 265</b> | <b>2 239</b> |

Туберкулезни даволаш бўйича чораларнинг муҳимлигини эътиборга олиб, биз республикада 2016-2018 йилларда туберкулезга қарши даво терапиясини олиб тузалган беморларни таҳлил қилдик (4.2 жадвалга қаранг).

Кузатув йиллари давомида илгари даволанган туберкулез касаллиги билан хасталанган беморларнинг кўрсаткичларида ортиш ёки камайиш бўйича аниқ тенденция белгиланмади.



**4.1-расм. Ўзбекистон Республикасида 2015-2018 йилларда туберкулез билан касалланган беморларда MDR-туберкулез турининг нисбати**

**4.2 жадвал**

**2016-2018-йилларда туберкулезга қарши даво терапиясини олиб тузалган беморлар тўғрисида маълумот**

| Худудлар    | Туберкулез бўйича даво терапиясини олиб тузалган беморлар. |              |              |
|-------------|------------------------------------------------------------|--------------|--------------|
|             | 2016 й.                                                    | 2017 й.      | 2018 й.      |
| ҚР          | 725                                                        | 1 097        | 865          |
| Андижон     | 330                                                        | 303          | 301          |
| Бухоро      | 158                                                        | 241          | 222          |
| Жиззах      | 190                                                        | 158          | 210          |
| Қашқадарё   | 97                                                         | 148          | 152          |
| Навоий      | 49                                                         | 85           | 84           |
| Наманган    | 179                                                        | 170          | 162          |
| Самарқанд   | 453                                                        | 539          | 400          |
| Сурхондарё  | 275                                                        | 279          | 248          |
| Сирдарё     | 199                                                        | 155          | 154          |
| Тошкент     | 301                                                        | 405          | 377          |
| Фарғона     | 247                                                        | 290          | 290          |
| Хоразм      | 187                                                        | 200          | 188          |
| Тошкент ш.  | 615                                                        | 704          | 680          |
| <b>Жами</b> | <b>4 005</b>                                               | <b>4 774</b> | <b>4 333</b> |

Бошқа муҳим кўрсаткичлардан бири аҳоли орасида туберкулез касаллиги янги аниқланган беморларни даволашдаги ижобий натижалар ҳисобланади. Шу сабабдан, биз 2016-2018 йиллар кузатув даврида республикамизда ҳудудлар бўйича туберкулез касаллиги янги аниқланган беморларни даволаш муваффақияти бўйича олинган натижаларни таҳлил қилдик (4.3-жадвалга қarang). Туберкулезга эга беморларни даволаш муваффақияти ўртача республика кўрсаткичи йиллар бўйича кузатув даврида тобора ортиб бориш тенденциясига эга эканлиги белгиланди, шундай қилиб агар 2016 йилда муваффақиятли даволаш бутун республика бўйича ўртача 89,7% ни ташкил қилган бўлса, 2018 йилда нисбий ортиш ўртача 91,2% бўлди, лекин ҳудудлар бўйича натижалар ўзаро фарқ қилади.

#### 4.3-жадвал

##### 2016-2018 йилларда туберкулез ташхиси билан янги қайд этилган беморларни даволаш самарадорлиги кўрсаткичлари (%)

| Ҳудудлар     | Йиллар бўйича муваффақиятли даволаш    |                                        |                                        |
|--------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|
|              | 2016 й.<br>(2015 йил рўйхатга олинган) | 2017 й.<br>(2016 йил рўйхатга олинган) | 2018 й.<br>(2017 йил рўйхатга олинган) |
| ҚР           | 90,5                                   | 92,0                                   | 93,2                                   |
| Андижон      | 87,2                                   | 88,3                                   | 89,1                                   |
| Бухоро       | 90,8                                   | 89,6                                   | 90,2                                   |
| Жиззах       | 92,5                                   | 94,7                                   | 96,5                                   |
| Қашқадарё    | 91,4                                   | 93,8                                   | 93,9                                   |
| Навоий       | 94,7                                   | 92,7                                   | 90,4                                   |
| Наманган     | 93,3                                   | 94,0                                   | 94,0                                   |
| Самарқанд    | 88,5                                   | 91,6                                   | 94,0                                   |
| Сурхондарё   | 91,7                                   | 87,4                                   | 90,2                                   |
| Сирдарё      | 93,4                                   | 88,6                                   | 89,6                                   |
| Тошкент      | 86,3                                   | 87,7                                   | 85,8                                   |
| Фарғона      | 89,3                                   | 89,8                                   | 90,1                                   |
| Хоразм       | 89,1                                   | 87,9                                   | 91,0                                   |
| Тошкент ш.   | 87,3                                   | 88,5                                   | 89,1                                   |
| <b>Жами:</b> | <b>89,7</b>                            | <b>90,3</b>                            | <b>91,2</b>                            |

Ушбу тоифа беморларни муваффақиятли даволаниши кўплаб ҳудудларда ҳам қайд этилди, лекин баъзи вилоятларда (Навоий, Сирдарё, Тошкент, Сурхондарё) бу параметрнинг ортишига эришилмади. Айтиб ўтиш лозимки, бу вилоятларда (Навоий, Сирдарё, Тошкент, Сурхондарё) биз касалликнинг ортиши ва муваффақиятли даволаш фоизининг ўсиши кузатилмаслиги ўртасида боғлиқликни аниқладик.

Ушбу факт шуни кўрсатадики, мутахассисларнинг касаллик даражасини камайтириш ва муваффақиятли даволаш фоизини ошириш бўйича ҳаракатлари бу масалада муаммоли бўлган ҳудудларга йўналтирилиши лозим.

Шу билан бир қаторда, вилоятлар кесимида 2016-2018 йилларда MDR TB эга беморларни муваффақиятли даволаниш кўрсаткичи таҳлил қилинди (4.4-жадвалга қаранг).

Таъкидлаш жоизки, бутун республика бўйича MDR TBга эга беморларни муваффақиятли даволаш паст кўрсаткичга эга бўлиб мазкур ҳолат 2016-2018 йилларда камайиш тенденцияси билан тушунтирилади. ҚР, Наманган, Сурхондарё, Сирдарё ва Тошкент вилоятларида ушбу кўрсаткич қолган вилоятлар кўрсаткичига нисбатан стабил тенденцияни ифода этмаган.

Бундан ташқари, MDR туберкулезни аниқлаш кўрсаткичлари молекуляр генетик усулларни кенг жорий этиш сабабли ортиб бормоқда, у мазкур тоифа беморларни даволаш якунига бевосита таъсир қилади. Гарчи туберкулезга эга беморларни муваффақиятли даволаниши ортиш тенденциясига эга бўлсада, MDRтуберкулезга эга беморларни муваффақиятли даволанишида ўсиш тенденцияси йўқ. Бу мазкур масала муаммосини зудлик билан ҳал қилиш лозимлигини кўрсатади.

ЖССТ маълумотларига кўра, 2019 йилда 456 минг инсонда рифампицинга резистент туберкулез (PPT) ривожланган ва улардан 78 фоизи ҳам изониазид, ҳам рифампицинга резистент сифатида аниқланадиган, кўплаб дориларга чидамлилиқка (MDR TB) эга бўлди. MDR TB эга беморларни диагностика қилиш ва олиб бориш сўнги йилларда, энг аввало

экспресс-молекуляр диагностиканинг оммабоплиги ва даволашнинг қисқа схемалари туфайли сезиларли даражада яхшиланди.

#### 4.4-жадвал

#### 2016-2018- йилларда республикасида MDR туберкулезга эга беморларни даволаш самарадорлиги кўрсаткичлари (%)

| Худудлар     | MDR ТВ ни муваффақиятли даволаш     |                                     |                                     |
|--------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|              | 2016 й. (2015-йил рўйхатга олинган) | 2017 й. (2016-йил рўйхатга олинган) | 2018 й. (2017-йил рўйхатга олинган) |
| ҚР           | 63,5                                | 61,5                                | 54,4                                |
| Андижон      | 50,8                                | 67,9                                | 61,3                                |
| Бухоро       | 58,7                                | 62,5                                | 63,2                                |
| Жиззах       | 83,6                                | 71,1                                | 82,0                                |
| Қашқадарё    | 77,7                                | 82,2                                | 86,7                                |
| Навоий       | 57,1                                | 62,0                                | 56,3                                |
| Наманган     | 70,4                                | 56,6                                | 59,6                                |
| Самарқанд    | 56,1                                | 75,4                                | 66,3                                |
| Сурхондарё   | 63,7                                | 59,0                                | 58,3                                |
| Сирдарё      | 64,5                                | 55,7                                | 59,5                                |
| Тошкент      | 51,8                                | 46,3                                | 44,8                                |
| Фарғона      | 65,9                                | 66,9                                | 67,7                                |
| Хоразм       | 43,8                                | 53,0                                | 54,2                                |
| Тошкент ш.   | 58,9                                | 49,2                                | 72,0                                |
| <b>Жами:</b> | <b>63,0</b>                         | <b>60,5</b>                         | <b>60,8</b>                         |

Аммо, изониазидга резистент (ИР) ва рифампицинга таъсирчан (РТ) туберкулезга эга беморлар фтизиатр ва лаборатор мутахассислар диккатидан четда қолмоқда. ЖССТ таҳлилига кўра, 2019 йилда ИР туберкулезнинг глобал миқёсда тарқалганлиги туберкулезга янги чалинган беморларда 13,1 фоизни ёки 1,4 миллион бемор ва олдин даволанган беморларда 17,4 фоизни ёки 1,1 миллион беморни ташкил қилган.

Республикада туберкулезга қарши кураш Миллий дастурларида (НТП) ИР диагностика қилиниши кўзда тутилмаслиги туфайли, улар аксарият ҳолатларда ТҚБҚДВ билан умумий даво режими орқали даволанади. Табиийки, бу ёмон натижалар, даволаш самарадорлигининг пастлиги, касалликнинг қайталаниши ва рифампицинга нисбатан резистентлик ривожланиши кўрсаткичларининг ошишига олиб келади [75; 223-234-б.].

Шундай қилиб, ИР туберкулезга қарши кураш MDR туберкулез ҳосил бўлишини олдини олиш, самарали даво терапияси ва эрта ўлим ҳолатларини олдини олишда ҳал қилувчи аҳамиятга эга.

Ўзбекистон MDR-туберкулез билан касалланиш юқори бўлган 30 та мамлакат қаторига киритилган. 2010-2011 йилларда ўтказилган, миллий дорига чидамлилиқ тадқиқоти (DRS) шуни кўрсатдики, изониазидга резистентлик улуши янги аниқланган беморлар орасида 42% ва илгари даволанган беморларда 79% ни ташкил қилди. Лекин, республикадаги туберкулез ташхиси қўйилган жами беморлар орасида ИР туберкулез улуши янги қайд этилганлар орасида 19 % илгари даволанган беморлар орасида мос равишда 17% ни ташкил этди [111; 5-14-б.].

Шу сабабдан, юқорида келтирилган муаммони ўрганишда киришишдан олдин, биз мамлакатимизда туберкулез ва унинг MDR тури билан касалланиш ҳолатларининг учрашини баҳоладик.

Бугунги кунга келиб, ЖССТ туберкулезга эга барча беморларни изониазидга резистентликка текширишни МТ ҳисобланган Хайн тест таҳлилларидан фойдаланиб амалга оширишни тавсия қилади. ИР-туберкулез ташхиси қўйилган беморларда эса, 6LRZE (олти ой левофлоксацин, рифампицин, пиразинамид ва этамбутол) даво схемаси бўйича даволашни маслаҳат беради [78; 454-463-б., 120; 1861-1873-б.]. Мазкур даво схемасида стрептомицин ёки бошқа инъекцион препаратлардан фойдаланмаслик тавсия этилади. Бироқ, ИР туберкулезни мазкур схема доирасида бирор клиник ва илмий изланиш ҳамда тадқиқот материаллари етарли эмаслигини инобатга олсак, бу тавсияга тўлиқ ишониш ва амал қилиш мушкул [120; 1861-1873-б.].

Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2014 йил 10 октябрдаги 383-сонли буйруғига мувофиқ ИР туберкулезнинг диагностикаси учун даволовчи шифокорлар томонидан қайд этилган туберкулез ҳолати Хайн тест усулида текшириш топширилган. Шунингдек, мазкур буйруққа асосан, ИР-туберкулез ташхисига эга беморлар левофлоксацин препарати киритилган тўққиз ойлик режим асосида даволанишади. Бунда, биринчи уч ойда ТҚИҚДВларидан инъекцион препаратлар биринчи 3 ойда тайинланади.

Бироқ, бу даво схемаси ЖССТ тавсия қилган режимдан фарқ қилиб, бугунги кунга қадар унинг даво самарадорлиги бўйича бирорта ҳам ижобий натижалар ва далиллар келтирилмаган. Афсуски, фтизиатрия тизимида ИР-туберкулезга эга беморларни даволаш натижалари тўғрисида алоҳида ҳисоб шакллари ёки хос маълумотлар тўпланиб, чуқур таҳлил қилинмайди. Шу сабабли, Ўзбекистонда бу масала юзасидан эълон қилинган ҳеч қандай илмий мақола ва тиббий хулосалар мавжуд эмас.

Мазкур масалани ўрганиш мақсадида биз тезкор тадқиқотни Ўзбекистоннинг икки вилоятида 2017 ва 2018 йилларда даволанган, ИР-туберкулезга эга беморлар орасида муваффақиятсиз даволаш якунлари билан боғлиқ омиллар ва даволаш натижаларини баҳолаш учун ўтказдик. Бу Ўзбекистонда Миллий туберкулезга қарши дастурдан <https://uz.usembassy.gov/ru/communities-will-help-end-tb-uzbekistan-ru> нўпланган кўплаб маълумотларни иккиламчи таҳлилини ўз ичига олган когорт тадқиқот бўлди.

Маълумки, туберкулезга қарши кураш фаолияти республика бўйича РИФваПИАТМ томонидан мувофиқлаштирилиб борилади. Туберкулез касаллигига боғлиқ бўлган барча харажатлар қонунда белгиланган тарзда – давлат бюджети маблағлари ҳисобидан бепул амалга оширилади. Туберкулезни даволашда ишлатилувчи барча ТҚДВ маҳаллий бюджет ҳамда халқаро мурувват жамғармаси «Глобал фонд» томонидан харид қилинади.

Даволовчи шифокорлар томонидан изониазидга резистентликни аниқлаш мақсадида туберкулез билан касалланган беморлардан олинган биологик намуналар маҳаллий, минтақалараро ва МРЛга чуқурлаштирилган текширувлар учун юборилади.

Биламизки, ИР-туберкулезни аниқлаш республикада МТ хисобланган Хайн тест (MTBDRplus VER 1 ва 2, Hain Lifescience, Германия) орқали амалга оширилади.

Шу ўринда, мазкур тестни амалга оширувчи иккита миллий референт лабораторияларни (МРЛ, Тошкент шаҳри, МРЛ Нукус шаҳри ва 5 та Бухоро, Фарғона, Сурхондарё, Самарқанд ва Тошкент вилоятидаги минтақалараро лабораториялари) эслатиб ўтмоқчимиз. Мазкур лабораториялардаги ташқи сифат назорати Германиянинг Борстел ва Гаутинг шаҳарларидаги Супранационал референс-лабораториялар томонидан назорат қилинади.

Хайн тест орқали изониазидга резистентлик натижалари тақдим этилгунга қадар, беморлар ТҚБҚДВ билан тегишли даво схемаси бўйича даволанади. ИР-туберкулез ташхиси қўйилганидан кейин (этамбутол, пиразинамид ва стрептомицин каби бошқа препаратларга дори таъсирчанлигининг характеридан қатъи назар) беморлар юқорида баён этилган тўққиз ойлик даволаш режимига ўтказилади. Унинг уч ойи интенсив фаза (ИФ) ва олти ойи давом этиш фазаси (ДЭФ) дейилади. ИФ вақтида таркибига канамицин ёки капреомицин ҳамда LRZE кировчи жами беш препарат тайинланади. ДЭФ вақтида тўртта препарат (LRZE) берилади.

Туберкулез билан хасталанган барча беморлар интенсив фаза даврида туберкулезга қарши диспансер/касалхоналар ёки ҳудуд туберкулезга қарши диспансерда стационар тартибда даволанади. ИФ якунига етганида (балғам микроскопияси ҳамда экиш усулида манфий натижа олинган тақдирда) бемор яшаш ҳудуда жойлашган бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасасига (БТСЁМ) давони амбулатор шароитда давом эттириш учун чиқарилади.

БТСЁ мутахассислари томонидан ушбу беморга кундалик равишда ТКДВ бериб борилади ва қабул қилиши назорат қилинади. Агар беморнинг ташриф буюриши қийин бўлса, БТСЁ ҳамшираси беморнинг уйига ташриф буюради ва назорат даволашни олиб боради.

Барча беморлар доимий равишда ОИВга тестдан ўтади, ОИВ-мусбат натижа аниқланганлар эса CD4+ хужайраларнинг (иммун тизимда иммунитетни ташкил этувчи хужайралар) миқдори ёки уларнинг клиник босқичидан қатъи назар антиретровирус терапия (АРВТ) ҳамда котримоксазол билан профилактик терапия (КПТ) олади. Бунда барча даволаш натижалари стандартлаштирилган ва ЖССТ бошқарув принципларига тўлиқ мос келади.

ИР-туберкулезнинг диагностикаси тўғрисидаги батафсил маълумотлар МРЛ ҳамда туманлараро лабораторияларда мавжуд. Даволаш тўғрисидаги батафсил маълумотлар «даволаш картаси» ва «Туберкулез регистри»да келтирилган. Даволаш картаси туберкулезга қарши диспансер ёки касалхонада даволашни бошлаган ҳар бир янги бемор учун очилади. Бемор чиқарилганида даволаш картаси бемор билан бирга кўрсатилган БТСЁ га жўнатилади, унинг нусхаси эса туберкулезга қарши диспансер/касалхонада сақланади. Даволаш якунига етганида даволаш картаси БТСЁ дан қайта туберкулезга қарши диспансер/касалхонага доимий архивда сақлаш учун юборилади. Даволаш картасидан беморнинг асосий маълумотлари туберкулез регистрига киритилади, у туберкулезга қарши диспансер/касалхонада юритилади.

Ўзбекистоннинг уч вилоятида (Тошкент, Бухоро ва Фарғона) 2017-йилнинг январидан 2018-йилнинг декабригача ташхис қўйилган ва даволанган барча ИР-туберкулезга эга беморлар ҳам тадқиқотга киритилди.

Асосий кўрсаткичлардан ёш, жинс, ҳудуд, туберкулезнинг тури, озуқа муҳити ажиш натижалари (МРЛ лаборатория маълумотлар базасидан олинган), туберкулезни даволашдан олдинги анамнез, ОИВ ҳолати ва (ҳудуд

туберкулезга қарши диспансер/касалхоналарда юритиладиган туберкулез регистрларидан олинган) даволаш натижаларини ўз ичига олди.

Маълумотлар Epi Data (4.0.3 версия) дастурий таъминоти ёрдамида таҳлил қилинди. Демографик, клиник ва даволаш характеристикалари фоизларга келтирилди. Туберкулезни даволаш натижалари муваффақиятли (тузатилган ва яқунланган) ва муваффақиятсиз (муваффақиятсизлик, назоратни йўқотиш, ўлим, баҳоланмаган) натижаларга таснифланди. Хи-квадрат ( $h^2$ ) мезони ёки Фишернинг аниқ мезонидан нисбатлар ўртасидаги фарқ статистик аҳамиятли ёки аҳамиятга эга бўлмаганлигини текширишда фойдаланилди.  $P < 0,05$  қиймат статистик аҳамиятли сифатида ҳисобланди. Ассоциацияларни баҳолаш учун 95% ишонч интервали (ИИ) билан тузатилмаган нисбий хавфлар (НХ) ҳисобланди. Танлов ўлчамининг кичиклиги ва бир нечта таъсир қилувчи кўрсаткичлар бўйича маълумотларнинг йўқлиги туфайли, биз кўп ўлчовли таҳлил ўтказмасликни мақсадга мувофиқ деб топдик.

Ўзбекистоннинг икки вилоятида 2017 йилнинг январидан 2018 йилнинг декабр ойигача даволанишда бўлган, ИР-туберкулезга эга беморларнинг демографик ва клиник характеристикаси ўтказилди. Танловда жами ИР-туберкулезга эга 132 нафар бемор саралаб олинди. Улардан 59 нафари (45%) аёллар ва фақат 5 нафари (4%) - 18 ёшгача бўлган болалар бўлди.

Ёш бўйича улар қуйидаги тарзда тақсимланди: 18 ёшдан кичик 5 нафар (3,8%), 18-44 ёш 24 нафар (18,2%), 25-59 ёш 41 нафар (31,1%), 60-74 ёш 33 нафар (25,0%) ва 75-90 ёш 29 нафар (22,0%) беморлар. Текширилганлар орасида 57 нафар (43,2%) бемор доимий равишда Фарғона вилоятида, 75 нафар (56,8%) бемор эса Бухоро вилоятида истиқомат қилди.

Шунингдек, таҳлиллар давомида беморларнинг катта қисми (94%) ўпка туберкулези билан касаллангани маълум бўлди (4.2-расмга қаранг). Уларнинг деярли ярмида (40,9%;  $n=54$ ) озуқага экиш усулида микобактериялар ажратиши аниқланди. Биологик намунанинг микроскопияси 59 (44,7%)

ҳолатда мусбат натижа кўрсатди, манфий ҳолат эса 18 (13,6%) ҳолатда, баъзи ҳолатларда натижа бўлмади (n=55; 41,7%).

Барча беморлар ОИВ тестидан ўтказилди ва фақат 1 беморда ОИВ мусбат натижа берди ва у бемор учун АРВТ бошланди. 132 нафар бемордан 105 нафари (79,5%) муваффақиятли тузалди (4.5-жадвалга қаранг).



**4.2-расм. 2017-2018 йилларда ҳудудларда туберкулезнинг ўпка шаклига эга беморлар нисбати**

**4.5-жадвал**

**2017-йил январидан 2018-йилнинг декабр ойигача даволанган, туберкулезнинг изониазидга резистент турига эга беморларни даволаш натижалари**

| Даволаш натижалари    | №          | %           |
|-----------------------|------------|-------------|
| <b>Муваффақиятли</b>  | <b>105</b> | <b>79,5</b> |
| Тузалган              | 94         | 71.2        |
| Даволаш якунланган    | 11         | 8.3         |
| <b>Муваффақиятсиз</b> | <b>27</b>  | <b>20,5</b> |
| Вафот этган           | 13         | 9,8         |
| Бош тортган           | 10         | 7.6         |
| Кузатувдан йўқолган   | 4          | 3.1         |
| <b>Жами</b>           | <b>132</b> | <b>100</b>  |

Агар 8,3% (n=11) нафар текширилганларда даволаш якунланган бўлса, 20,5% (n=27) беморларда даволаш муваффақиятсиз кечган. Беморларда кузатилган ўлим ҳолатлари (13 та бемор ки 9,8%) муваффақиятсиз даволаниш таркибига киритилди. Тадқиқотларимиз шуни кўрсатдики, биз ўрганган бирорта фактор (омил) муваффақиятсиз даво якунига ишончли боғлиқ эмаслиги қайд этилди (4.6-жадвалга қаранг).

#### 4.6-жадвал

#### ИР-туберкулезга эга беморлар орасида муваффақиятсиз якун билан боғлиқ омиллар

| Кўрсаткич номи               | Жами | Муваффақиятсиз |      | RR   | 95% CI     | p-Value |
|------------------------------|------|----------------|------|------|------------|---------|
|                              |      | №              | %    |      |            |         |
| Жами                         | 132  | 27             | 20,5 |      |            |         |
| Жинси                        |      |                |      |      |            |         |
| Эркак                        | 73   | 18             | 24.7 | 1.62 | 0.78,3.33  | 0.183   |
| Аёл                          | 59   | 9              | 15.3 | Ref. |            |         |
| Ёши                          |      |                |      |      |            |         |
| <18                          | 5    | 1              | 20.0 | 1.32 | 0.19,9.09  | 0.782   |
| 18-44                        | 24   | 5              | 20.8 | 1.38 | 0.45,4.22  | 0.578   |
| 45-59                        | 41   | 8              | 19.5 | 1.29 | 0.46,3.57  | 0.624   |
| 60-74                        | 33   | 5              | 15.2 | Ref. |            |         |
| 75-90                        | 29   | 8              | 27.6 | 1.82 | 0.67,4.95  | 0.230   |
| Фарғона                      | 57   | 13             | 22.8 | 1.22 |            |         |
| Бухоро                       | 75   | 14             | 18.7 | Ref. | 0.62,2.39  | 0.559   |
| Туберкулез тури              |      |                |      |      |            |         |
| Ўпка                         | 124  | 26             | 21.0 | 1.68 | -          | -       |
| Ўпкадан ташқари              | 8    | 1              | 12.5 | Ref. | 0.26,10.83 | 0.565   |
| Олдинги даволаш тарихи:      |      |                |      |      |            |         |
| Биринчи бор аниқланган       | 43   | 10             | 23.3 | 1.22 | 0.61,2.43  | 0.565   |
| Илгари даволанган            | 89   | 17             | 19.1 | Исх. |            |         |
| ОИВ-ҳолати:                  |      |                |      |      | NA,Inf.    | 0.611   |
| Мусбат                       | 1    | 0              | 0.0  | Inf. |            |         |
| Манфий                       | 13   | 27             | 20.6 | Ref. |            |         |
| Бўшлиқ аъзолар шикастланиши: |      |                |      |      |            |         |
| Ҳа                           | 12   | 3              | 25.0 | 1.25 | 0.44,3.55  | 0.682   |
| Йўқ                          | 120  | 24             | 20.0 | Ref. |            |         |

| <b>Озуқа муҳитига экиш натижалари:</b> |    |    |      |      |            |       |
|----------------------------------------|----|----|------|------|------------|-------|
| <i>Мусбат</i>                          | 54 | 13 | 24.1 | 1.19 | 0.61,2.31  | 0.615 |
| <i>Манфий</i>                          | 69 | 14 | 20.3 | Ref. |            |       |
| <i>Йўқ</i>                             | 9  | 0  | 0.0  | 0    | 0,NA       | 0.136 |
| <b>Биологик намуна микроскопияси:</b>  |    |    |      |      |            |       |
| <i>Мусбат</i>                          | 59 | 11 | 18.6 | 3.36 | 0.46,24.26 | 0.180 |
| <i>Манфий</i>                          | 18 | 1  | 5.6  | Ref. |            |       |
| <i>Йўқ</i>                             | 55 | 15 | 27.3 | 4.91 | 0.70,34.61 | 0.053 |

Бу Республикада ИР-туберкулезга эга беморларни даволаш натижаларини баҳолаган биринчи тадқиқотдир.

Тадқиқот натижаларига кўра, 79,5% беморлар даволашни муваффақиятли якунлаган. Буни қўллаётган даволаш схемасининг самарадорлигини кўрсатувчи билвосита кўрсаткич деб ҳисоблаш мумкин. Бутун дунёда ИР-туберкулезни даволаш учун қўлланаётган даволаш схемаларини самарадорлиги тўғрисида маълумотлар етарли эмас.

ЖССТ тавсия этган олти ойлик терапиядан (LRZE) фарқли равишда, Ўзбекистонда ИР-туберкулезга эга беморларни стандарт тўққиз ой даволаш схемасидан фойдаланилади, у биринчи уч ойда ТҚИҚДВларидан инъекцион препаратлари билан ҳамда 9 ой давомида левофлоксацин билан даволашни ўз ичига олади.

Бу бундай янги даволаш схемасини қўллашнинг дунёда биринчи тажрибаси ҳисобланади.

Ўлим ҳолати муваффақиятсиз натижа сифатида барча беморларнинг 10% ни ташкил қилди, кейинги ўринда самарасиз даволанганлар 8% беморларда кузатилди. Бу ИР-туберкулезга эга барча беморлар резистентликнинг характеридан қатъи назар бир хил даволаш режимини ўтганлиги билан боғлиқ бўлиши мумкин. Кўпчилик беморларда этамбутол ва пиразинамидга қўшимча резистентлик (кросс-резистентлик) мавжуд бўлиб, у стандарт даво режимининг муваффақиятсиз натижасига олиб келган бўлиши мумкин деб ҳисоблаймиз.

Бироқ, бу тадқиқотда биз қатор қийинчилик ва муаммоларга дуч келдик:

**биринчидан**, туберкулезга эга беморлар тадқиқот ўтказилган давр мобайнида изониазидга резистентликка мунтазам тестдан ўтмаган. Фақат айрим клиник шифокорлар йўналтирган беморларгина тестдан ўтказилган. Беморларни тестдан ўтишга йўналтиришда қандай мезонлардан фойдаланилганлиги ноаниқ, лекин бизнинг тахминимизча, бу ТҚБҚДВларига резистент бўлган беморлар учун амалга оширилган. Шундан келиб чиқиб, биз даволанишнинг ёмон натижаларини қисман нохолислик билан ёндошув, яъни тахминларга асосланган ҳолда бўлганлигини истисно қилмаймиз;

**иккинчидан**, маълумотлар фақат иккита вилоятдан олинган ва шундан келиб чиқиб, Ўзбекистондаги ҳолат учун бу репрезентатив ҳисобланмайди;

**учинчидан**, танлов ўлчами катта эмас, ва бу ёмон яқунлар билан боғлиқ бўлган омилларнинг ишончли таҳлилини ўтказиш имконини бермайди;

**тўртинчидан**, беморларнинг ушбу когортасида ТҚДВларининг ножўя таъсирлари тўғрисида маълумотларни топа олмадик. Мисол учун, капреомициннинг ототокциклиги барчага маълум бўлсада, биринчи уч ойда инъекцион препаратлар қаторида бу дорининг қўлланишини эътиборга олсак, ножўя таъсирларни қайд этиб бориш ниҳоятда муҳим. Биз бу каби ножўя таъсирларни бемор ҳаёт сифатига таъсир қилиши мумкин бўлган муайян салбий ҳодиса сифатида баҳолай олмадик деб фикр юритишимизни асосли деб ҳисоблаймиз;

**бешинчидан**, ДСТ қачон ва қандай тартибда амалга оширилганлиги тўғрисида маълумотлар етарли бўлмади. Бу кўрсаткич ҳам, эҳтимол, даволанишнинг ёмон натижаларининг сабабларини тушунтиришда ёрдам берариши мумкин эди;

**олтинчидан**, тадқиқотда таққослаш гуруҳлари бўлмади. ЖССТ тавсия қилган режимда бундай гуруҳ тадқиқот давомида бевосита таққослаш олиб бориш имконини берарди. Бу имконсиз бўлди, чунки шрганиш даврида

Ўзбекистонда туберкулезга чалинган (MDR/XDR ТВ дан ташыари) барча беморларга фақат икки ойлик режим қўлланилган.

Ушбу муаммоларга қарамасдан, амалга оширилган сиёсий ва амалий чоралар натижасида республикада ИР-туберкулезни даволашда қўлланилаётган янги схема муваффақиятли даволашнинг юқори кўрсаткичини кўрсатди. Бироқ, таъкидлаганимиздек биз бу натижаларни фақат икки ҳудудда таҳлил қила олдик. ИР-туберкулезга эга беморларда олиб борилган мазкур тадқиқотни барча вилоятлардаги беморлар доирасида такрорлаш зарур деб ҳисоблаймиз.

Бунда, танловда хатоликлар бўлмаслиги учун ушбу тадқиқотни туберкулезга эга барча беморларни ИРга тўлиқ текширилгандан кейин ИР-туберкулезга эга барча беморларни даволашдан олдин проспектив ўтказиш тавсия этилади. Ушбу тоифа беморларнинг истиқболдаги дизайни, шунингдек доридан ноҳўя таъсирлари комплекс тизимли мониторингини ўз ичига олувчи, тегишли тарзда режалаштирилган рўйхатга олиш тизимини яратиш имконини беради. Идеал ҳолатда ИР-туберкулезни даволашнинг энг самарали схемаларини аниқлаш учун рандомлаштирилган назорат қилинадиган тадқиқот талаб этилади.

ЖССТ барча давлатлардан доимий равишда қуйидаги тўрт гуруҳ беморларнинг даволаш натижалари тўғрисида маълумотларни тўплаб боради:

ҳудудларда ТҚБҚДВ билан даволанган беморлар;

ОИБ-билан бирга кечувчи туберкулезга эга беморлар;

MDR-туберкулезга эга беморлар;

XDR туберкулезга эга беморлар

Бу маълумотлар умумлаштирилиб, ҳар йили ЖССТ эълон қиладиган туберкулез бўйича глобал ҳисоботларда хабар қилинади. Аммо ИР-туберкулезга эга беморларни даволаш натижалари ҳеч қачон ажратилмаган ва мамлакатлар ИР-туберкулезга эга беморлар тўғрисидаги маълумотларни таҳлил қилмайди ва кўриб чиқмайди. ИР-туберкулез билан касалланиш

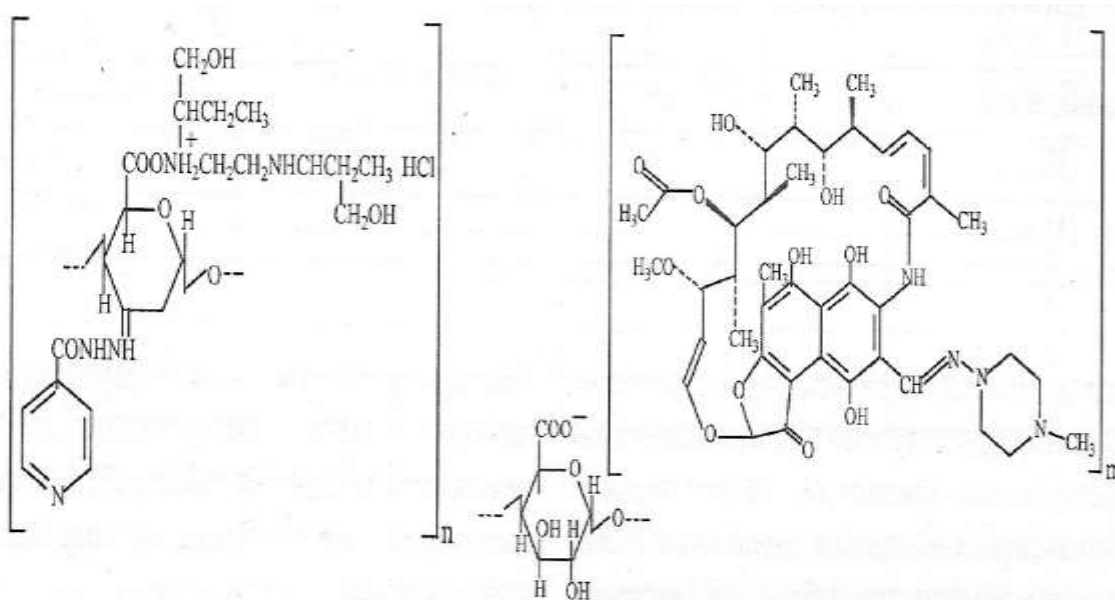
кўрсаткичи MDR ТВга эга беморлар кўрсаткичидан анча ортиқлигини ва беморлар нотўғри даволаниш олганда ёмон натижаларга эга бўлиши мумкинлигини эътиборга олиб, бу ҳолатни ўзгартириш лозим деб ҳисоблаймиз.

#### **§4.2. *Mycobacterium tuberculosis* штамmlарининг in vitro шароитида «Биомайрин» препаратига таъсирчанлигини қиёсий ўрганиш**

Эълон қилинган ишлардаги маълумотларга кўра, аксарият туберкулезга эга беморлар бутун дунёда аввалгидек алоҳида препаратлар билан даволанмоқда. Шу билан бир қаторда, муайян белгиланган дозаларда уйғунлашган ТҚДВ халқаро фтизиатрия амалиётида анча муддат олдиндан қўлланилади. Аммо, даволашнинг давомийлиги (6 ойдан ортиқ) ва мураккаблиги (уч ёки тўртта турли препарат) даволаш режимида риоя қилишни қийинлаштиради, бу микобактерияларнинг дориларга резистент шакллари пайдо бўлишига олиб келади. Шуни эътиборга олиб, ЖССТ томонидан, DOTS дастури доирасида туберкулезга эга беморларни даволаш алгоритмига уйғунлашган препаратларни киритиш тавсия этилди. ЖССТ нинг мазкур стратегияси кўплаб мамлакатларни ТҚДВ кўп таркибли шакллари ишлаб чиқишга ундади.

Шунинг учун, илмий иш доирасида Биомайрин маҳаллий препаратини ишлаб чиқиш бўйича Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академияси Биоорганик кимё институтининг муаллифлар жамоаси билан қўшма тадқиқот фаолиятини ўтказиш мақсадга мувофиқ деб топилди.

Биомайрин икки полимер комплекс – изониазид, этамбутол билан модификацияланган полигалактурa кислота комплекси ва рифампицин билан полигалактурa кислота комплексининг аралашмасини ўзида намоён этади (4.3-расм).



**4.3-расм. Биомайрин препаратининг кимёвий тузилиш формуласи.**

4.3-расмда келтирилган тузилишда Биомайрин препаратининг таркибида полигалактурa кислотасининг макромолекуласига ( $53 \pm 5$  масс. %) изониазид гидрозон бирикиш воситасида изониазид ( $15 \pm 3$  масс. %), ион бирикиш йўли билан этамбутол ( $15 \pm 3$  масс. %) ва рифампицин ( $17 \pm 3$  масс. %) кимёвий бириккан. Биомайриннинг ушбу таркиби ушбу препаратларнинг ўзига хосликларидан ва препаратларнинг модификацияланган полигалактурa кислота макромолекуласига бирикиш имкониятидан келиб чиқиб танланган.

Рифампицин, изониазид ва этамбутол алоҳида ТҚБҚДВ сифатида, аралашмада эса уйғунлашган ТҚДВ «Майрин» кўринишида ишлатилади. Ушбу препаратни Буюк Британиянинг «Lederle Laboratories» фирмаси чикаради, унинг таркибида изониазид (75 мг), рифампицин (150 мг) ва дигидрохлорид этамбутол (300 мг) мавжуд.

Бизнинг мамлакатимизда ҳозирги вақтда туберкулез билан оғриган беморларни даволаш учун изониазид (Becton, Dickinson and Company Sparks, USA), рифампицин (Becton, Dickinson and Company Sparks, USA), этамбутолдан [Becton, Dickinson and Company Sparks, USA] фойдаланилади.

Диссертация тадқиқотининг мазкур бобини мақсади *Mycobacterium tuberculosis*нинг Биомайрин препарати ва туберкулез билан оғриган

беморларни даволашда фойдаланиладиган препаратларга сезувчанлигини қиёсий ўрганиш бўлди.

Тажрибавий тадқиқотлар РИФваПИАТМ Миллий Референс лабораторияси базасида ўтказилди.

Бактериологик тадқиқотларда озуқа муҳитларига экиш (култивация), идентификация ва тоза *Mycobacterium tuberculosis* колонияларини олиш учун Левенштейн-Йенсен («Hi Media Laboratories», Ҳиндистон) муҳити, шунингдек автоматлаштирилган ВАСТЕС 960 («Becton Dickinson», АҚШ) тест-тизими қўлланди.

Биомайрин аралашмаси қуйидагича тайёрланди: тоза субстанция (туберкулез қўзғатувчиси - *Mycobacterium tuberculosis* нинг тоза колонияси) Левенштейн-Йенсен озуқа муҳитига экилган соф колониялардан ажратиб олинди.

Якуний концентрацияда = 4000 мг/л, 59,17 мг Биомайрин субстанциясини олиш учун 5 мл этанол эритилди, кейин 10 мл стерил дистиллирланган сув қўшилди, зарурият бўлганида эритмалар қиздирилди (I аралашма).

Якуний концентрация = 400 мг/мл на 10 мл (II аралашма) Биомайрин субстанциясини олиш учун 90 мл стерил дистиллирланган сув қўшилди, якуний концентрация = 200 мг/мл олиш учун 20 мл га (III аралашма) 20 мл стерил дистиллирланган сув қўшилди, якуний концентрация = 50 мг/мл олиш учун 10 мл (IV аралашма) га 30 мл стерил дистиллирланган сув қўшилди. Тажрибавий тадқиқотларда айнан шу концентрациялардан фойдаланилди.

Тадқиқотлар ТҚДВларининг Левенштейн-Йенсен озуқа муҳитида McFarland №1 хиралик стандарти бўйича 106-108 МБТ таналарга тенг дозада абсолют концентрациялар усули ёрдамида ўтказилди (бактериялар/мл).

ТҚДВга сезувчанлик даражасини аниқлаш учун *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv вирулент референс штаммдан фойдаланилди. Ишончли натижалар олиш учун *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv штаммининг ҳар бир колониясидан бактериал суспензиянинг икки аралашмаси — устав аралашмаси тайёрланди (4.7-жадвалга қаранг).

#### 4.7 жадвал

##### Устав аралашмасининг таркиби

| Устав аралашмаси | Микдори 2 мл                                                           |
|------------------|------------------------------------------------------------------------|
| K <sub>1</sub>   | 0,9 мл NaCl =0,1 устав аралашмаси<br>1,8 мл NaCl =0,2 устав аралашмаси |
| K <sub>2</sub>   | 0,9 мл NaCl =0,1 устав аралашмаси                                      |

Кейин ТҚДВга эга Левенштейн-Йенсен озуқа муҳитига *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv нинг ҳар бир штаммидан иккала экинлар инокуляцияланди. Инокуляцияланган озуқа муҳитлари термостатда 28 кун давомида 37 °C ҳароратда инкубацияланди.

Дорига таъсирчанлик натижалари колониялар ТҚДВларисиз назорат пробиркасида штаммлар ифодали ўсишидан олдин, улар экилганидан 28 кун ўтиб баҳоланди. Назорат пробиркасида ўсган штаммлар, агар пробиркада 20 та колониядан (колония ҳосил қилувчи бирлик – КХБ) кам ўсган бўлса таъсирчан, агар пробиркада 20 тадан ортиқ колониялар (КХБ) ўсган бўлса штаммлар резистент дея баҳоланди.

in vitro ўтказилган тадқиқотдан олинган натижалар шуни кўрсатдики, ўрганилган барча концентрацияларда Биомайринга *Mycobacterium tuberculosis* штамми сезувчанлик кўрсатди (4.8-жадвалга қаранг).

#### 4.8-жадвал

##### *Mycobacterium tuberculosis* (штамм H37Rv) нинг Биомайрин препаратига сезувчанлик кўрсаткичлари

| Якуний концентрация | Референс штамм H37Rv            |                                 |
|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                     | K <sub>1</sub> -10 <sup>3</sup> | K <sub>2</sub> -10 <sup>4</sup> |
| 40,0 мкг            | ўсиш йўқ                        | ўсиш йўқ                        |
| 20,0 мкг            | ўсиш йўқ                        | ўсиш йўқ                        |
| 10,0 мкг            | ўсиш йўқ                        | ўсиш йўқ                        |
| 5,0 мкг             | ўсиш йўқ                        | ўсиш йўқ                        |

Якуний концентрацияси 40,0 мкг, 20,0 мкг, 10,0 мкг ва 5,0 мкг бўлган,

тайёрланган барча экинларда ( $10^3$ - $10^4$ ) озука муҳитида H37Rv референс штаммининг ўсиши қайд этилмади (ўсиш йўқ).

Левенштейн-Йенсеннинг қаттиқ озука муҳити билан параллел равишда туберкулезнинг дорига таъсирчан шакли билан оғриган беморларда олинган биологик материаллар Биомайрин ТҚДВ қўшилган MGIT (Middlebrook 7H9) суюқ модификацияланган озука муҳитида инокулцияланди.

Тадқиқотлар давомида, ҳам қаттиқ озука муҳитига, ҳам суюқ муҳитга эга пробиркаларга Биомайрин, рифампицин, этамбутол ва изониазид қўшилди. Уларнинг барчаси алоҳида пробиркаларга қўшилди (I, II, III ва IV аралашма), тайёр инокулятлар ВАСТЕС MGIT 960 автоматлаштирилган тест-тизимга инкубацияланди. *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv референс штамм колонияларини ўсишининг интерпретацияси 12 кун давомида инкубатор ичида ички ўрнатилган сканерлаш алгоритми ёрдамида амалга оширилди.

ТҚДВ Биомайрин, рифампицин, этамбутол ва изониазидга дори сезувчанлигини аниқлаш натижаларини 4.9-жадвалда келтирдик.

#### 4.9-жадвал

***Mycobacterium tuberculosis* нинг туберкулезга қарши препаратлар билан дорига таъсирчанлигини ўрганиш кўрсаткичлари**

| Ўрганилаётган материал                                  | Референс штамм H37Rv | Клиник штамм 16 294 | Клиник штамм 16 947 |
|---------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|
| <b>Препаратларнинг якуний концентрацияси – 40,0 мкг</b> |                      |                     |                     |
| Биомайрин                                               | S                    | S                   | S                   |
| Рифампицин                                              | S                    | S                   | S                   |
| Этамбутол                                               | S                    | S                   | S                   |
| Изониазид                                               | S                    | S                   | S                   |

*Эслатма: S (sensitive) – таъсирчан шакли.*

Ўтказилган тадқиқотлар билан, H37Rv келтирилган ТҚДВнинг дори сезувчанлиги бўйича олинган натижаларнинг қиёсий тавсифи ва уларни баҳолаш учун тажриба тадқиқотлари туберкулез касаллиги тасдиқланган беморлардан олинган клиник штаммлар билан ҳам ўтказилди. Қўлланган

клиник штаммлар (16294 ва 16947) *Mycobacterium tuberculosis* сифатида идентификацияланди.

Натижалар шуни кўрсатдики, ҳам референс штамм H37Rv, ҳам беморлардан олинган клиник штаммлар (16 294 ва 16 947), шунингдек синалаётган препаратларнинг ушбу концентрациясига (40,0 мкг) сезувчан бўлди.

Таъкидлаш жоизки, кўрсатилган суяқ озуқа муҳитида ТҚДВ Биомайрин концентрацияси Левенштейн-Йенсеннинг қаттиқ озуқа муҳитига мувофиқ ўтказилди. *in vitro* тадқиқотлар учун референс ва госпитал штаммларнинг экилиши McFarland №0,5 бўйича хиралик стандарти нисбатида тайёрланди.

Ишончли натижалар олиш учун дорига чидамли шаклдаги туберкулезга эга беморлардан олинган биологик материаллар Левенштейн-Йенсен муҳитига экилди, шундан сўнг ўсиш 21 кундан кейин кузатилди.

Тадқиқотларнинг кейинги босқичида умумий қабул қилинган уч балли тизим бўйича ўрганилаётган колониялар экилиш натижаларининг миқдоран баҳоланиши амалга оширилди. Натижалар озуқа муҳитида колонияларда ўсиш кузатилган муддатларни ҳар куни таққослаш (колониялар инкубациясининг учинчи кунидан бошлаб) ва *Mycobacterium tuberculosis* референт ва клиник штаммларининг ўсиш интенсивлигини баҳолаш йўли билан ҳисобга олинди.

Озуқа муҳитида штаммлар ўсишининг интенсивлиги уч балли тизим бўйича КХБ ҳисоблаш йўли билан баҳоланди:

- (1+) - бирликдан 20 КХБ гача - «кам» бактериялар ажралиши, бактериоскопик микобактериялар аниқланмайди;

- (2+) - 21 дан 100 КХБ гача - «ўртача» бактериялар ажралиши, бактериоскопик йўл билан ҳар бир кўриш соҳасида, микроскоп остида якка микобактериялар ёки тайёрланган препаратнинг ўзида якка микобактериялар аниқланади;

- (3+) - 100 дан ортиқ КХБ - «кўп миқдорда» бактериялар ажралиши, бактериоскопик йўл билан микроскоп остида ҳар бир кўриш соҳасида 10 ва

ундан ортиқ микобактериялар аниқланади.

Биомайрин препаратига чидамли штаммларнинг дорига сезувчанлик тести (ДСТ) натижалари 4.10-жадвалда келтирилган.

Ушбу 4.10-жадвалдан кўриниб турибдики, бемордан ажратиб олинган *Mycobacterium tuberculosis*нинг клиник штамларида (11 748) K<sub>1</sub> - 10<sup>3</sup> эрмада Биомайриннинг 40,0 мкг ва 20,0 мкг концентрацияларида «кам» бактериялар ажралиши кузатилди. Микроскопик усулда эса МБТ аниқланмади. Биомайриннинг 10,0 мкг ва 5,0 мкг концентрацияларида эса «ўртача» бактерия ажралиши кузатилди ва микроскопия усулида текшириб кўрилганда кам сонли МБТ мавжудлиги аниқланди.

40,0 мкг концентрацияда рифампицин, изониазид ва этамбутол бўлган озуқа муҳитида 100 дан зиёд КХБ, яъни «кўп миқдордаги МБТ» ажарлиши кузатилди. Табиийки микроскопия усулида суртмада бир кўрув майдонида бир неча ўнлаб МБТлар аниқланди.

#### 4.10-жадвал

##### ***Mycobacterium tuberculosis*ни изониазидга чидамли штаммларининг Биомайрин рифампицин, этамбутол ва изониазидга таъсирчанлиги**

| Препаратнинг номи | Препаратларнинг якуний концентрацияси | Клиник штамм №11 748             |                                  | Референт штамм №11 891           |                                  |
|-------------------|---------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                   |                                       | K <sub>1</sub> - 10 <sup>3</sup> | K <sub>2</sub> - 10 <sup>4</sup> | K <sub>1</sub> - 10 <sup>3</sup> | K <sub>2</sub> - 10 <sup>4</sup> |
| Биомайрин         | 40,0 мкг                              | 10 КОЕ                           | ўсиш йўқ                         | 3 КОЕ                            | ўсиш йўқ                         |
|                   | 20,0 мкг                              | 8 КОЕ                            | 1 КОЕ                            | 2+                               | 2+                               |
|                   | 10,0 мкг                              | 20 КОЕ                           | 2+                               | 3+                               | 3+                               |
|                   | 5,0 мкг                               | 20 КОЕ                           | 2+                               | 3+                               | 3+                               |
| Рифампицин        | 40,0 мкг                              | 3+                               | 3+                               | 3+                               | 3+                               |
| Этамбутол         | 40,0 мкг                              | 3+                               | 3+                               | 3+                               | 3+                               |
| Изониазид         | 40,0 мкг                              | 3+                               | 3+                               | 3+                               | 3+                               |

Эслатма: КХБ - колония ҳосил қилувчи бирлик

K<sub>2</sub> - 10<sup>4</sup> экинда Биомайриннинг 40,0 мкг концентрациясида *Mycobacterium tuberculosis* нинг ўрганилган госпитал штамми таъсирчанлик

кўрсатди, 20,0 мкг концентрацияда «кам» бактерия ажралиши қайд этилди, Биомайриннинг 10,0 мкг, 5,0 мкг концентрацияларида, шунингдек рифампицин, изониазид ва этамбутолнинг 40,0 мкг концентрацияларида «кўп сонли» бактериялар ажралди.

*Mycobacterium tuberculosis* нинг беморлардан олинган штаммларида (11 891 клиник штамм), Биомайриннинг 40,0 мкг концентрациясида К1 - 103 экинда «кам» бактерия ажралиши, К2 - 104 экинда эса ушбу препаратга таъсирчанлик кўрсатди. Биомайриннинг қолган концентрацияларида ва ўрганилган рифампицин, изониазид ва этамбутолнинг 40,0 мкг концентрацияларида «кўп сонли» бактериялар ажралиши кузатилди.

Шундай қилиб, тажриба йўли билан *in vitro* тадқиқотларда Биомайрин препаратининг *Mycobacterium tuberculosis* нинг референс ҳамда клиник штаммларига нисбатан 40,0 мкг концентрацияда самарадорлиги исботланди. Ушбу препаратнинг самарадорлик даражаси фтизиатрияда ушбу босқичда кенг қўлланадиган - рифампицин, изониазид, этамбутол каби туберкулезга қарши асосий препаратлардан қолишмайди.

Юқорида таклиф қилинган, *Mycobacterium tuberculosis*нинг *in vitro* шароитида Биомайрин препаратига сезувчанлигини қиёсий ўрганиш усули ушбу препаратнинг қўзғатувчининг ТКДВга референт ва ТКБКДВларига сезувчан штаммларига таъсирини аниқлашда яхши даражани намоён қилади. Бу билан препаратнинг юқори клиник ва тиббий самарадорлиги исботланди. Турли концентрацияларда Биомайрин, бошқа туберкулезга қарши асосий препаратлар рифампицин, изониазид, этамбутол) билан таққослаганда, бу препарат самарадорлиги бўйича келтирилган препаратлардан қолишмаслигини кўрсатди.

Таклиф этилган усул қисқа муддатларда қиёсий жиҳатдан туберкулезга қарши препаратларнинг самарадорлигини аниқлаш имконини беради. Препаратнинг юқори клиник самарадорлиги беморнинг ҳолатини яхшилайти, касалликнинг ремиссиясини узайтиради ва бу билан беморнинг ҳаёт сифати

яхшиланишига олиб келади. Буларнинг барчаси ўтказилган ушбу тадқиқотнинг ижтимоий самарадорлигини аниқлаб беради.

Иқтисодий самарадорлик клиник амалиётда таклиф қилинаётган усулнинг қўлланишидан келиб чиқиб ҳисобланди.

Амалиётда *Mycobacterium tuberculosis* нинг таклиф қилнаётган услубий тавсияда келтирилган *in vitro* шароитида Биомайрин препаратига таъсирчанлигини қиёсий жиҳатдан ўрганиш бўйича усулдан фойдаланишда харажатлар самарадорлигининг таҳлили кутилган яқун билан фойдаланиш қиймати қуйидагини ташкил қилишини кўрсатди:

$$C / \Delta = (C_2 - C_1) : (\Delta_2 - \Delta_1) \times 100 = (875000 - 850000) : (95 - 80) \times 100 =$$

$$25\,000 : 15 \times 100 = 166\,667 \text{ сўм.}$$

Шундай қилиб, *Mycobacterium tuberculosis* нинг *in vitro* шароитида Биомайрин препаратига таъсирчанлигини қиёсий ўрганиш туберкулезга қарши препаратлар устида *in vitro* тадқиқот ўтказишда бюджет маблағларини тежаш имконини беради.

**Диссертациянинг ушбу бобининг якунида** айтиб ўтиш жоизки, юқори даволаш муваффақиятига Ўзбекистонда бутун даволаш даври давомида левофлоксацинга эга, тўққиз ойлик янги стандартлаштирилган режимдан фойдаланиб ИР-туберкулезга эга беморларнинг қарийб 80 фоизини даволашга эришилди.

Ушбу тадқиқот диссертацияда кўтарилган масала бўйича чекланган глобал маълумотларни тўлдиради. Бироқ тадқиқотлар ИР-туберкулезга эга беморларнинг танлаб олинган тоифаси билан Ўзбекистоннинг фақат икки минтақасида ўтказилди. Биз ушбу тадқиқотни барча ўзгарувчилар, шу жумладан ТҚДВларининг ножўя таъсирини рўйхатга олинишини яхшилаш учун истиқболли когорт дизайндан фойдаланиб миллий даражада теражлашни тавсия этамиз.

Шунингдек, тадқиқот доирасида маҳаллий мутахассислар томонидан ишлаб чиқилган Биомайрин препаратининг юқори клиник самарадорлиги

исботланди. Олинган натижалар, турли концентрацияларда туберкулезга қарши препарат Биомайриннинг самарадорлиги рифампицин, изониазид, этамбутол каби бошқа кенг қўлланадиган туберкулезга қарши препаратлар билан қиёсий ўрганилиши, унинг фтизиатрия амалиётида натижавийлигини кўрсатди.

## **V-БОБ. MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ҲУДУДИЙ ШТАММЛАРИНИНГ ТУБЕРКУЛЕЗГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИГА ТУРҒУНЛИГИ ТАҲЛИЛИ**

### **§5.1. Марказий Осиёда тарқалган *Mycobacterium tuberculosis* штаммларининг молекуляр-генетик хусусиятлари**

Марказий Осиё давлатлари орасида *Mycobacterium tuberculosis* штаммларининг ТҚДВларига нисбатан резистентлик ҳолатларининг популяцияси ҳақида маълумотлар унчалик кўп эмас. Мавжуд ҳисоботлар генотиплашнинг эскирган усуллари, алоҳида популяциялардан танлов ва/ёки танловнинг кичик ўлчами билан чекланган [2; 11-17-б., 3; 22-28-б., 4; 45-52-б.].

Марказий Осиё аҳолисининг учдан икки қисмини ташкил қилувчи Қирғизистон, Тожикистон ва Ўзбекистонда ЖБССТ мутахассислари томонидан ўтказилган резистентлик тадқиқотларига асосланган *Mycobacterium tuberculosis* штаммларининг популяция тузилмаси шуни кўрсатдики, улар ушбу минтақада туберкулезга таъхис қўйиш, уни даволаш ва олдини олишда эътиборга олиш лозим бўлган маълум ўзига хос хусусиятларга эга.

Тадқиқотнинг мазкур босқичини мақсади Марказий Осиёда *Mycobacterium tuberculosis* нинг дорига чидамли популяцияларини тузилишини ўрганиш ва реал вақтда ПЗР дан фойдаланиб, биологик материалда *Mycobacterium tuberculosis* детекциясининг самарадорлигини баҳолаш бўлди.

Мазкур масалани чуқурроқ ўрганиш мақсадда биз Тожикистон, Қирғизистон ҳамда Германиянинг Гаутинг шаҳрида жойлашган Супранационал референс лабораторияси (СНРЛ) билан ҳамкорликда илмий изланиш олиб бордик. Беморлардан олинган биологик намуналар ЖССТ томонидан биологик намуналарни транспортировка қилиш бўйича ишлаб

чиқилган стандарт ва тавсияларга мувофиқ барча СНРЛга юборилди ҳамда ушбу базада генотиплаш усулида текширилди.

Номлари қайд этилган давлатларда туберкулез ташхиси қўйилган беморлардан озуқа муҳитларига экиш йўли билан ажратиб олинган *Mycobacterium tuberculosis* штаммлари 24-локус генотиплаш ва MIRU-VNTR усули билан сполиготиплаш усули учун бирлаштирилди.

Тадқиқотлар ёрдамида MIRU-VNTR усули эпидемиологик прогноз ва филогенетик таснифлаш учун *Mycobacterium tuberculosis* штаммларининг фарқланишини таъминлаши юқори сифатда аниқланди [5; 23-25-б.]. MIRU-VNTR маълумотлари эпидемиологик ва филогенетик хусусиятларга кўра кам учровчи МТБ штаммлари тармоғини ташкил этиш имконини берди [6; 23-25-б.]. Бу маълумотлар юқори резистентлик бўйича доминантлик қилувчи штаммлар мавжудлигини аниқлаш учун дориларга фенотипик сезувчанлик тести натижалари билан бирлаштирилди.

Ушбу тадқиқотларни бажариш учун *Mycobacterium tuberculosis* нинг жами 707 та клиник изоляти ўрганилди. Уларнинг 306 таси Ўзбекистондан, 216 таси Тожикистондан ва 185 таси Қирғизистондан.

Ўрганилаётган популяцияга ўша вақтда амалда бўлган ЖССТнинг «Дориларга резистентликни ўрганиш тадқиқоти» (Drug resistance survey - DST) протоколига мувофиқ сифат назоратига риоя қилиш мақсадида такрорий тестдан ўтказишни талаб қилувчи ТҚДВларига резистент бўлган изолятларгина киритилди [8; 51-55-б.]. Бу ёндашув MDR штаммларининг ҳиссасини бирмунча ортиши ҳамда пре-XDR ва XDR штаммларнинг ҳосил бўлиш эҳтимоллигини катталаштирди.

DRS ўтказиш учун этик рухсат этика бўйича тегишли миллий қўмита томонидан тақдим этилди.

МБТ ДНКси Левенштейн-Йенсен озуқа муҳитида ўстирилган, тоза колониялардан термо-лизис йўли орқали ажратиб олинди.

24-локус генотиплаш ва MIRU-VNTR сполиготиплаш юқорида таърифланган йўл билан ўтказилди [5; 23-25-б., 9; 31-36-б.]. Ҳосил бўлган

генотиплар

MIRU-VNTR маълумотлар веб-базасида аниқланди. Сполиготиплаш маълумотлари штаммларнинг ўзаро турдошлигини тасдиқлаш ва генотипларни таснифлашда фойдаланилди.

Мазкур маълумотлари Бионумерисс (Bionumerics v7.5; Applied Maths, Sint-Martens-Latem, Бельгия) дастури ёрдамида таҳлил қилинди. MIRU-VNTR маълумотлари таҳлил тоифа коэффициентида фойдаланиб олинди. MIRU-VNTR нинг ҳар бир 24-локусли намунаси учун MIRU-VNTRpZ номларидан фойдаланиб VNTR (MLVA) кўплаб локусларининг таҳлилида MtbC15-9 ноёб гаплотип тайинланди [10; 124-б.].

Штаммлар кластери, турли беморлардан генотипнинг ўхшаш намуналарига эга икки изолятидан аниқланди. Молекуляр типлашдаг аралаш моделларга эга беморлар кластер рўйхатига киритилмади. ДСТ текшируви резазурин препарати бўлган микротитрация таҳлили ёрдамида ўтказилди [11; 63-66-б.].

Олинган натижалар шуни кўрсатадики, 24-локуслар бўйича MIRU-VNTR-тестлаш ва сполитотиплаш беморлардан олинган 607 изолят учун муваффақиятли бажарилди.

76 та изолят (62 таси Ўзбекистондан, 7 таси Тожикистондан ва 7 таси Қирғизистондан олинган) номаълум натижалар берганлиги қайд этилди.

23 та изолят учун (9 таси Ўзбекистондан, 3 таси Тожикистондан ва 11 таси Қирғизистондан) генотиплашнинг аралаш моделлари кузатилди. Қирғизистондан олинган бир изолят тўлиқ бўлмаган фенотип маълумотларга эга бўлди.

Тадқиқотнинг якуний гуруҳи 607 изолятдан ташкил топди, уладан 235 таси (38,7%) Ўзбекистондан, 206 таси (33,9%) Тожикистондан ва 166 таси (27,3%) Қирғизистондан олинган (5.1 жадвалга қаранг).

Эркаклар ва аёллар нисбати 1:5 ни ташкил қилди, уларнинг ёши эса 12 дан 85 ёшгача ўзгариб, барча мамлакатлар учун ўртача 37,9 ёшни ташкил қилди (стандарт  $\pm 15,7$  ёшга тенг). Агар мамлакатлар бўйича беморларнинг

ўртача ёши таҳлил қилинса, унда Ўзбекистонда бу кўрсаткич ўртача кийматдан бирмунча юқорилиги, Тожикистон ва Қирғизистонда эса пастлиги кўриниб турибди.

#### 5.1-жадвал

### Ўрта Осиёда (Ўзбекистон, Қирғизистон, Тожикистон) ўрганилаётган *Mycobacterium tuberculosis* популяциясидаги демографик ва гендер маълумотлари

|           | Барча мамлакатлар |      | Ўзбекистон      |      | Тожикистон      |      | Қирғизистон     |      |
|-----------|-------------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|
|           | <i>Штаммлар</i>   | %    | <i>Штаммлар</i> | %    | <i>Штаммлар</i> | %    | <i>Штаммлар</i> | %    |
| Намуналар | 607               | 100  | 235             | 38,7 | 206             | 33,9 | 166             | 27,3 |
| Эркаклар  | 359               | 59,1 | 139             | 59,1 | 120             | 58,3 | 100             | 60,3 |
| Аёллар    | 239               | 39,4 | 96              | 40,9 | 85              | 41,3 | 58              | 34,9 |
| Номалум   | 9                 | 1,5  | 0               | 0    | 1               | 0,4  | 8               | 4,8  |
| Ўртача ёш | 37,9              |      | 42,9            |      | 34,5            |      | 34,1            |      |

Марказий Осиёнинг ўрганилган барча уч мамлакатада 333 (54,9%) ҳолат ушбу патология юзасидан янги аниқланган ва 221 (36,4%) ҳолат олдин даволанган ҳолат бўлди (5.2-жадвалга қаранг). Таҳлиллар давомида 53 нафар бемор учун турли сабабларга кўра туберкулезнинг олдинги даволаниши ҳақида маълумотларни олиш имконияти бўлмади.

#### 5.2-жадвал

### Ўрта Осиёда (Ўзбекистон, Қирғизистон, Тожикистон) ўрганилаётган *Mycobacterium tuberculosis* популяциясида туберкулез қайд этилганлик ҳолати

| Туберкулез қайд этилганлик ҳолати | Барча мамлакатлар |      | Ўзбекистон      |      | Тожикистон      |      | Қирғизистон     |      |
|-----------------------------------|-------------------|------|-----------------|------|-----------------|------|-----------------|------|
|                                   | <i>Штаммлар</i>   | %    | <i>Штаммлар</i> | %    | <i>Штаммлар</i> | %    | <i>Штаммлар</i> | %    |
| Янги                              | 333               | 54,9 | 156             | 66,4 | 93              | 45,1 | 84              | 50,6 |
| Такрорий                          | 221               | 36,4 | 79              | 33,6 | 113             | 54,9 | 29              | 17,5 |
| Номалум                           | 53                | 8,7  | 0               | 0    | 0               | 0    | 53              | 31,9 |

Ушбу материалнинг таҳлиliga кўра, жами ўрганилган изолятларнинг 35 таси (5,8%) ТҚДВларига тўлиқ сезувчан, 293 таси (48,3%) MDR, пре-XDR ёки XDR-туберкулез бўлгани, бу вақтда қолган 279 та (46,0%) изолят бошқа турдаги резистентликка эга бўлганлигини кўрсатди.

MDR ва XDR-туберкулез ўзбек изолятларга (20,0%) қараганда, қирғиз (33,0%) ва тожик (35,0%) изолятларида кўпроқ сезилганлиги аниқланди. Бу факт, асосан барча беморлар ЖССТ мутахассислари таклиф қилган ДРС протоколларида такрорий тестдан ўтказишнинг турли алгоритмлари билан текширилганлиги билан тушунтирилади.

MIRU-VNTR профиллар ва сполиготиплаш намуналари асосида биз ўрганган 603 изолят олдинроқ таърифланган шажарада таснифлангани, 411 та (67,7%) изолятлар эса пекин генотипининг 2-шарқий Осиё линиясига тегишли бўлганлиги ўзига эътиборни жалб қилади (5.3-жадвалга қаранг).

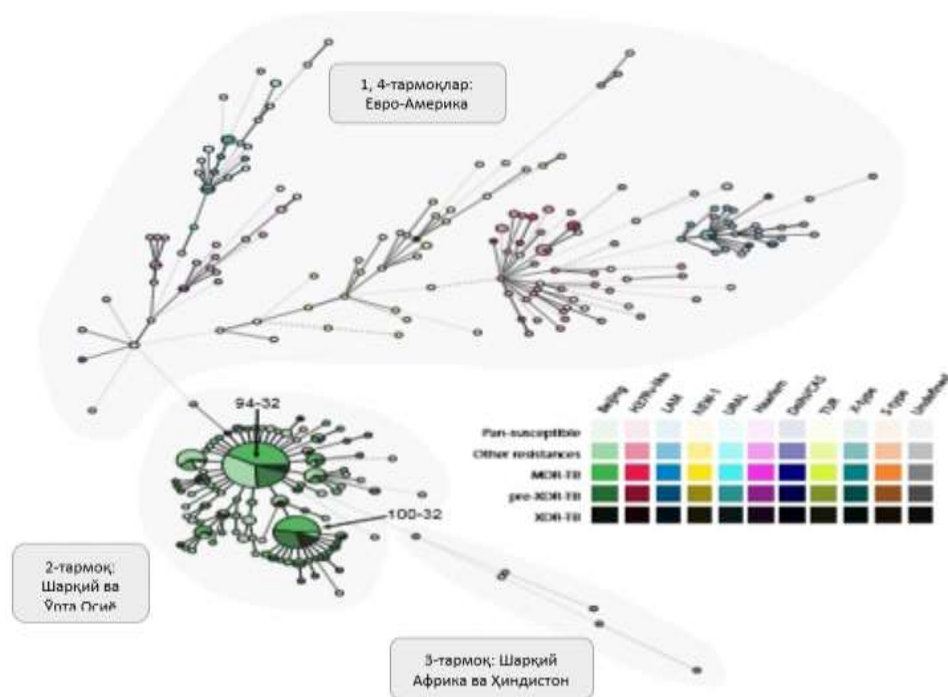
Олинган натижалар шуни кўрсатдики, биз ўрганган барча олтига (1,0%) изолят 3-линияга тегишли бўлди (шарқий африка-Ҳиндистон; Deli/CAS genotipi), 186 та (30,6%) изолят эса H37Rv (n=60; 9,9%), ЛАМ (n=36; 5,9%), NEW-1 (n=31; 5,1%), УРАЛ (n=28; 4,6%) ва Харлем (n=26; 4,3%) каби, етакчи генотиплар билан 4-линияга тегишли бўлди. Ўрганилган тўртта (0,7%) изолят олдинроқ таърифланган линия билан боғлиқ бўлмади ва «аниқланмаган» изолятлар сифатида таснифланди.

UPGMA дарахти асосида MIRU-VNTRn3 с генотипларнинг таснифланишини тасдиқловчи МСТ ҳисобланди (ўрта арифметик билан умумий жуфт гуруҳлар усули).

Кластерли таҳлили кўрсатишича, Марказий Осиёнинг юқорида келтирилган уч давлат беморларидан олиб ўрганилган 607 изолятнинг 382 таси (62,9%) камида битта бошқа изолят билан генотипнинг умумий намунасига эга бўлди. Улар 2 тадан 145 тагача бўлган 38 кластерга гуруҳланди. Иккита энг катта гуруҳланган кластерлар қуйидаги гаплотипларга эга бўлди: 94-32 (n=145; 23,9%) ва 100-32 (n=70; 11,5%) бўлди (5.1-расмга қаранг).

**Ўрта Осиёда (Ўзбекистон, Қирғизистон, Тожикистон) ўрганилаётган  
Mycobacterium tuberculosis популяциясида генотиплар, гаплотиплар ва  
фенотиплар тўғрисида маълумот**

| Генотиплар                | Жами     |      | Ўзбекистон |      | Тожикистон |      | Қирғизистон |      |
|---------------------------|----------|------|------------|------|------------|------|-------------|------|
|                           | Штаммлар | %    | Штаммлар   | %    | Штаммлар   | %    | Штаммлар    | %    |
| <b>МИРУ келиб чиқиши</b>  |          |      |            |      |            |      |             |      |
| Пекин                     | 411      | 67,7 | 136        | 57,9 | 154        | 74,8 | 121         |      |
| Дели/CAS                  | 6        | 1    | 6          | 2,6  |            |      |             |      |
| H37Rv-like                | 60       | 9,9  | 31         | 13,2 | 12         | 5,8  | 17          | 10,2 |
| LAM                       | 36       | 5,9  | 22         | 9,4  | 5          | 2,5  | 9           | 5,4  |
| янги-1                    | 31       | 5,1  | 16         | 6,8  | 10         | 4,9  | 5           | 3    |
| Урал                      | 28       | 4,6  | 10         | 4,3  | 11         | 5,3  | 7           | 4,2  |
| Харлем                    | 26       | 4,3  | 7          | 3    | 13         | 6,3  | 6           | 3,6  |
| S-type                    | 3        | 0,5  | 2          | 0,9  |            |      | 1           | 0,6  |
| Тур                       | 1        | 0,2  |            |      | 1          | 0,5  |             |      |
| Х-тип                     | 1        | 0,2  | 1          | 0,4  |            |      |             |      |
| Аниқланмади               | 4        | 0,7  | 4          | 1,7  |            |      |             |      |
| <b>MLVA MtbC15-9</b>      |          |      |            |      |            |      |             |      |
| 94-32 (Пекин)             | 145      | 23,9 | 58         | 24,7 | 49         | 23,8 | 38          | 22,9 |
| 100-32 (Пекин)            | 70       | 11,5 | 12         | 5,1  | 51         | 24,8 | 7           | 4,2  |
| <b>Чидамлилик спектри</b> |          |      |            |      |            |      |             |      |
| Таъсирчан.                | 35       | 5,8  | 21         | 8,9  | 2          | 1    | 12          | 7,2  |
| Поли-R                    | 279      | 46   | 127        | 54   | 66         | 32   | 86          | 51,8 |
| MDR-TB                    | 172      | 28,3 | 47         | 20   | 71         | 34,5 | 54          | 32,5 |
| Pre XDR- TB               | 94       | 15,5 | 34         | 14,5 | 50         | 24,3 | 10          | 6    |
| XDR- TB                   | 27       | 4,4  | 6          | 2,6  | 17         | 8,3  | 4           | 2,4  |



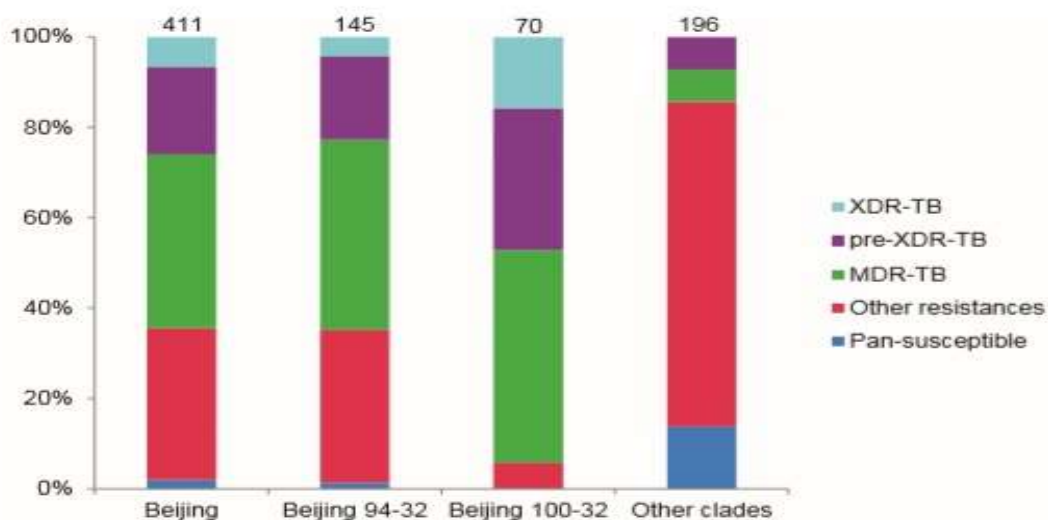
**5.1-расм. Ўзбекистон, Тожикистон ва Қирғизистондан олинган *Mycobacterium tuberculosis* нинг 607 изолятларидан 24 локус бўйича MIRU-VNTR типлаш маълумотларига асосланган, минимал остов дарахти (ҳар бир доиранинг ўлчами муайян комплексга тегишли бўлган MIRU-VNTR типларининг сонига пропорционал (*Изолятларнинг турли филогенетик чизиқлар ва чидамлилиқ паттернлари бўйича таснифланиши рангли кодланиши билан кўринад*)).**

9-расмда бир ва бир нечта локус қатламлари билан ўралган, иккита марказий клонлар билан кўрсатилган Lineage 2 / Пекин (Beijing) популяциясининг юлдузсимон шакли МТБ нинг юзага келган ва кенгайган популяцияларига хос ҳисобланади [13; 179-183-б.].

Кўрсатилган штаммлар 94-32 гаплотипининг тарқалиши ўрганилган Марказий Осиё давлатлари бўйича тенг тақсимланди. 100-32 кластер эса айниқса Тожикистон изолятларида сезиларли ажралди (51 та штамм; 72,9%). Маълум бўлишича 411 та Beijing изолятларидан 349 тасида (84,9%) кластерлар шаклланган бўлса, бошқа кластерлардаги 196 изолятлардан фақат 33 та (16,8%) шаклланди. Илгари эълон қилинган тадқиқотларда Марказий

Осиё беморларида *Mycobacterium tuberculosis*нинг Beijing штаммларини юқори тарқалганлиги тўғрисида хабар қилинган [4; 45-52-б.].

Кейинги таҳлилларда кўрилишича, бир ёки бир нечта локус қатламлари билан ўралган икки марказий колонияга эга Lineage 2 / Пекин (Beijing) популяциянинг юлдузсимон шакли МТВнинг вужудга келган ва кенгаяётган популяциялар учун хос модель ҳисобланади [13; 179-183-б.].



**5.2- расм. ТҚДВларига резистентлик моделлари асосида изолятлар ҳиссаси** (*MLVA MtbC15-9 нинг мазкур генотипи/гаплотипи билан изолятлар сони мос келувчи устун устида кўрсатилган*).

*Mycobacterium tuberculosis*нинг Пекин (Beijing) штаммлари, бошқа генотипларнинг (28/196; 14,3%; XDR-туберкулезсиз) штаммларига қараганда MDR, пре-XDR ёки XDR-туберкулез (265/411; 64,5%) билан кўпроқ учради (10-расмга қаранг).

94-32 Пекин (Beijing) кластери *Mycobacterium tuberculosis* Пекиннинг бошқа штаммлари кўрсатган резистентлик суръатини берди, бу вақтда 100-32 кластер деярли тўлиқ (66/70; 94,3%) MDR, пре-XDR ёки XDR бўлди.

Энг йирик икки кластер 94-32 ва 100-32 Марказий Осиёнинг барча уч мамлакатада аниқланди ва ўрганилаётган барча изолятларнинг учдан бир

қисмини ташкил қилди, бу аҳолининг кучли транс чегарали экспансиясидан дарак беради.

Натижаларимиз, Пекин (Beijing) аҳолисини глобал ўрганиш натижаларини тасдиқлайди, унда 94-32 ва 100-32 Ўзбекистон, Россия, Шарқий Европа мамлакатларида устунлик қилганлиги ва кластеризациянинг алоҳида юқори кўрсаткичларига эга бўлганлиги хабар қилинади [13; 179-183-б.].

Аммо, 100-32 нинг кичик ўлчами ва унинг Марказий Осиё бўйича нотекис тақсимланиши, унинг шу ҳудудда яқинда пайдо бўлганлиги ва ҳудудий экспансия (тарқалиши) вақти қисқа бўлганлиги билан тушунтирилади.

Ушбу гипотеза Skibe et al. [108; 538-546-б.] қўллаб-қувватлайди, улар 100-32 ни Марказий Осиёда Пекин (Beijing) изолятларининг кичик гуруҳи (<4%) сифатида кўрсатган, бу вақтда у Шарқий Европа ва Россияда мос равишда 10% ва 20% дан ортиқ қийматга етган.

Шу билан бирга Skibe et al. [108; 538-546-б.] 94-32 ни Қозоғистонда етакчи кластер сифатида кузатади. Бироқ транс чегаравий тарқалиш даражаси ва юқтиришнинг маҳаллий чекланган тармоқлари MIRU-VNTR кластерининг маълумотлари ёрдамида охиригача ечилмайди ва анча юқори сифатли кейинги тадқиқотларни талаб этади.

Пекин (Beijing) штаммлари орасида MDR ТВнинг юқори фоизи шунингдек Шарқий Европанинг бошқа мамлакатлари, шу қаторда Грузия, Қозоғистон ва Ўзбекистонда рўйхатга олинди [4; 45-52-б., 15; 34-40-б., 16; 32-36-б.].

Mercer et al. нинг маълумотларига кўра MDR ва XDR-туберкулезнинг юқори ҳиссалари шунингдек 100-32 генотипларда кузатилган. Муаллифлар 94-32 ва 100-32 МЛВА-VNTR гаплотипларга тегишли MDR-туберкулез штаммларининг тўлиқ геномларини таҳлил қилишди ва максимал фарқ шу кластерларнинг геномларида мос равишда 17 ва 23 SNPни ташкил қилганлигини кўрсатишди [13; 179-183-б.].

Биз олган маълумотлар шуни кўрсатадики, *Mycobacterium tuberculosis* нинг чидамли штаммларининг тарқалиши, айниқса 2/Пекин (Beijing), Марказий Осиёда MDR эпидемиясининг давом этишида муҳим сабаб ҳисобланади.

MIRU-VNTR – популяция тузилмалари ва юктириш динамикасини ўрганиш учун муҳим ускуна, бироқ тўлиқ геном секвенсерлаш соҳасидаги муваффақиятлар яхшироқ сифат бериши ва идеалда муайян юқишни аниқлашда қўлланиши лозим бўлган молекуляр усуллар пайдо бўлишига олиб келди. Шу ёки ҳолис ва бунинг натижасида, ҳатто репрезентатив ўрганилаётган популяцияда тўлиқ геномлар таҳлили Марказий Осиё давлатларида *Mycobacterium tuberculosis* популяцияси тузилишининг янада чуқур тушунишда ёрдам бериши мумкин.

Бундан ташқари, биз республикада доимий яшовчи, туберкулез билан оғриган беморларнинг ўпкасида операция ўтказиш вақтида операция материалдан олинган турли изолятларда *Mycobacterium tuberculosis* аниқланганида молекуляр-генетик усулларнинг диагностикада аҳамиятини аниқлаш бўйича қўшимча тадқиқотлар ўтказдик.

Ўрганилган 49 та ДНК патологик материалларда Xpert MTB/Rif тести ёрдамида 33 нафар (67%) беморда *Mycobacterium tuberculosis* аниқланди. Улардан рифампицин туберкулезга қарши препаратга таъсирчанлик 18 (55%), чидамлилиқ эса 15 (45%) ҳолатни ташкил этди.

Xpert MTB/Rif тести микроскопиянинг салбий натижаларига эга 12 нафар (36%) беморларда *Mycobacterium tuberculosis* мавжудлигини қайд этиш имконини берганлиги белгиланди, улардан 4 нафари (12%) *Mycobacterium tuberculosis* нинг резистент штаммлари сифатида қайд этилди. 7 нафар (14%) беморда тестнинг хатолиги аниқланди. GeneXpert аппаратида аниқлашнинг ўртача вақти бир намуна учун 2,5 соатни ташкил этди.

Марказий Осиёда *Mycobacterium tuberculosis* нинг дорига чидамли штаммларини популяция тузилишини ўрганиш ушбу штаммларни молекуляр-генетик усуллар билан аниқланишда ўзига хосликларни кўрсатди.

Асл MDR ва XDR ни аниқлаш учун барча изолятлар ЖССТ мутахассислари таклиф қилган, DRS протоколлари бўйича такрорий тестдан ўтказишнинг ягона алгоритми билан текширилиши лозимлиги аниқланди. Биологик материалда *Mycobacterium tuberculosis* детекторланиш самарадорлиги реал вақтда ПЗР дан фойдаланиб баҳолаш ушбу усулнинг нафақат Ўзбекистонда, балки Марказий Осиёнинг бошқа мамлакатларида яшовчи беморларда ҳам туберкулезга эрта ташхис қўйиш учун устунлигини кўрсатди.

Ўтказилган тадқиқотлар асосида Марказий Осиё аҳолиси орасида дорига чидамли *Mycobacterium tuberculosis*ларнинг қиёсий баҳоланиши ўтказилди ҳамда мазкур ҳудуд аҳолиси орасида туберкулезга аниқроқ ташхис қўйиш учун уларни аниқлашнинг оптимал усули белгиланди. Реал вақтда ПЗР га асосланган молекуляр-генетик усул тадқиқот натижалари (Xpert MTB/Rif тести) ўпка туберкулези бўлган беморлардан олинган изолятларни ўрганишда мазок микроскопиясининг манфий натижаси билан *Mycobacterium tuberculosis* детекторлаш имконини беради. Олинган натижалар ушбу касалликнинг диагностикасини яхшилаш, ўтказилган даволашнинг самарадорлигини ошириш, бу билан ушбу нуқсонга эга беморлар ҳаёт сифатини ошириш имконини беради.

Иқтисодий самарадорлик клиника амалиётида таклиф этилаётган услубий тавсияларнинг қўлланишидан келиб чиқиб ҳисобланади. Харажатлар самарадорлигини таҳлил қилиш натижасида «қиймат/самарадорлик» нисбати олинди. Мазкур нисбат қуйидаги формула бўйича ҳисобланди.

Таклиф қилинаётган услубий тавсияларда, амалиётда молекуляр-генетик тадқиқот усуллардан фойдаланишда харажатлар самарадорлигининг таҳлили шуни кўрсатдики, кутилган якун билан фойдаланиш қиймати қуйидагини ташкил этади:  $C / Э = (C2 - C1) : (Э2 - Э1) \times 100 = (375450 - 316500) : (90 - 80) \times 100 = 58950 : 10 \times 100 = 589\,500$  сўм.

Шундай қилиб, таклиф қилинган услуб мамлакатимизда туберкулезга эга беморларнинг диагностикаси ва даволанишида бюджет маблағларини тежаб қолиш имконини беради.

## **§5.2. 2014-2020 йилларда *Mycobacterium tuberculosis* минтақавий штаммларининг 1 ва 2-қатор туберкулезга қарши дори воситаларига резистентлиги таҳлили**

ЖССТ нинг туберкулезни бартараф этиш дастурларини амалга ошириш доирасида Ўзбекистон МДХ мамлакатлари орасида биринчилардан бўлиб, дорига чидамли туберкулезни даволашнинг қисқа усулини тадбиқ этишни бошлади. Ушбу лойиҳанинг амалга оширилиши 2013 йил ҚРда «Чегара билмас шифокорлар» ташкилоти билан бирга бошланди. Дастурнинг республиканинг бошқа вилоятлари бўйича алоҳида тарқалиши ЖССТ томонидан қўллаб-қувватлаш натижасида давом этди. Лойиҳани амалга ошириш жараёнида янги меъёрий ҳужжатлар ишлаб чиқилди ҳамда туберкулезга эга беморларни ҳам даволаш, ҳам диагностика қилишнинг халқаро стандартларига мослаштирилди.

### **5.4-жадвал**

#### **Туберкулезга қарши дори воситаларининг асосий гуруҳи**

| <b>Биринчи қатор препаратлари</b> | <b>Иккинчи қатор препаратлари</b> |
|-----------------------------------|-----------------------------------|
| <u>Изониазид (H)</u>              | <u>Циклосерин (C)</u>             |
| <u>Рифампицин (R)</u>             | <u>Офлоксацин (Of)</u>            |
| <u>Пиразинамид (Z)</u>            | <u>Ципрофлоксацин (Cf)</u>        |
| <u>Этамбутол (E)</u>              | <u>Амикацин (A)</u>               |
| <u>Стрептомицин (S)</u>           | <u>Протионамид (Pt)</u>           |
|                                   | <u>Этионамид (Et)</u>             |

Шундан келиб чиқиб, Ўзбекистон Республикаси ҳудудида фаол респиратор туберкулезнинг микробиологик диагностикасида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги тасдиқлаган, ЖССТ халқаро стандартларига мос меъёрий ҳужжатлар ва тадқиқот алгоритмларидан фойдаланилади. Ушбу диагностика алгоритмлари ҳам замонавий генетик

(экспресс) усуллар мавжудлигида, ҳам уларсиз туберкулезнинг лабораторияда тўлиқ диагностикасини ўтказиш имконини беради. Генетик усуллардан фойдаланиш имконияти бўлмаганида жавоб олиш муддатларининг ортишига олиб келувчи мураккаб анъанавий усуллар учун мўлжалланган диагностика панелларини қўллаш тавсия этилади. Туберкулезни аниқлашнинг диагностика алгоритмларида қўлланадиган тестларнинг кетма-кетлиги 1-2-қатор ТҚДВга ДСТ амалиётини ўз ичига олади.

Шундай қилиб, бобнинг мазкур бобида 7 йил (2014-2020-йиллар) давомида ажратилган, ТҚДВларга резистент микобактерияларни ўрганиш натижалари бўйича ретроспектив таҳлил маълумотларини тақдим қиламиз (5.5-жадвалга қаранг).

5.5-жадвалда кўриниб турганидек, 2014-2020 йилда *Mycobacterium tuberculosis*нинг жами 97 932-штаммлари ДСТ таҳлилидан ўтказилган бўлиб, у бутун республикада йиллар бўйича туберкулезнинг янги аниқланган ҳолатларининг пасайиб бораётганлигини кўрсатади. Бироқ, 2020 йил натижаларга кўра, Самарқанд, Фарғона, Тошкент вилояти ва ҚР каби йирик аҳоли яшаш ҳудудларида мазкур бўйича етакчи ўринларни эгаллаб келмоқда (5.3-расмга қаранг).



**5.3-расм. 2020 йилда вилоятлар кесимида аҳоли орасида янги**

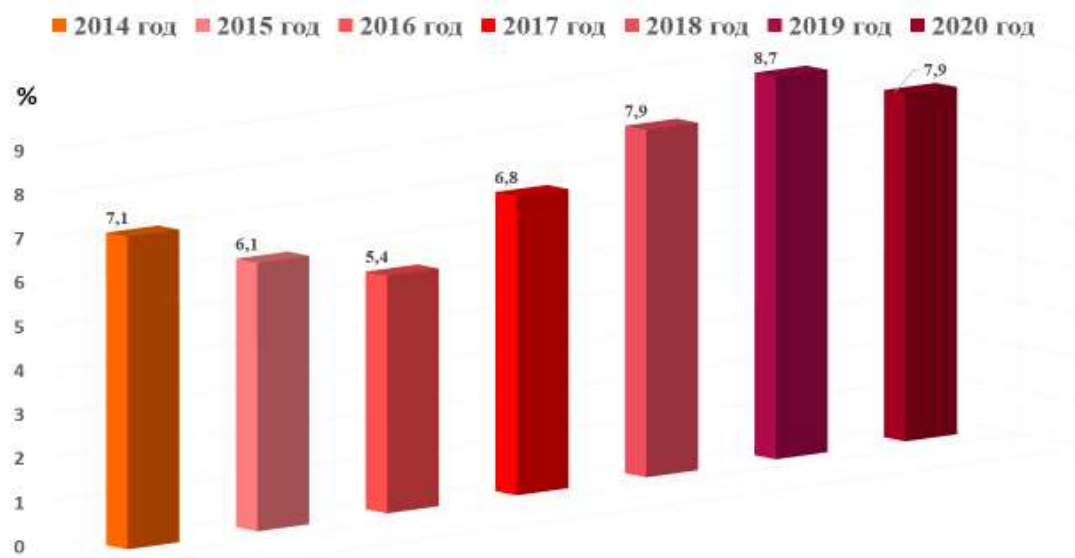
**аниқланган ТҚДВларига сезувчан туберкулез бўйича маълумот.**

5.5-жадвал

2014-2020 йиллар давомида ТҚДВ сезувчан туберкулезнинг (СТ) янги аниқланган ҳолатлари бўйича маълумот

| Ҳудудлар    | 2014          |               | 2015          |               | 2016          |               | 2017          |               | 2018          |               | 2019          |               | 2020          |               |
|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|             | жами          | шудан<br>СТ   | жами          | шудан<br>СТ   | жами          | шудан<br>СТ   | жами          | шудан<br>СТ   | жами          | шудан<br>СТ   | жами          | шудан<br>СТ   | жами          | шудан<br>СТ   |
| ҚР          | 1 854         | 1 587         | 1 656         | 1 395         | 1 510         | 1 251         | 1 431         | 1 198         | 1 470         | 1 203         | 1 434         | 1 178         | 1 094         | 878           |
| Андижон     | 1 192         | 1 127         | 1 269         | 1 252         | 1 359         | 1 353         | 1 311         | 1 257         | 1 243         | 1 159         | 1 266         | 1 146         | 946           | 886           |
| Бухоро      | 667           | 644           | 712           | 673           | 773           | 723           | 1 031         | 991           | 857           | 827           | 849           | 805           | 521           | 507           |
| Жиззах      | 614           | 590           | 504           | 492           | 481           | 468           | 560           | 531           | 551           | 511           | 646           | 592           | 477           | 440           |
| Қашқадарё   | 1 163         | 1 104         | 1 249         | 1 202         | 1 238         | 1 188         | 1 146         | 1 107         | 1 105         | 1 054         | 1 119         | 1 069         | 706           | 672           |
| Навоний     | 342           | 325           | 332           | 311           | 335           | 323           | 393           | 370           | 393           | 362           | 370           | 340           | 309           | 296           |
| Наманган    | 1 089         | 1 032         | 1 035         | 961           | 999           | 988           | 997           | 937           | 1 060         | 1 002         | 1 107         | 1 034         | 811           | 759           |
| Самарқанд   | 1 781         | 1 683         | 1 867         | 1 793         | 1 914         | 1 849         | 1 926         | 1 848         | 1 881         | 1 781         | 2 112         | 1 990         | 1 547         | 1 461         |
| Сурхондарё  | 921           | 881           | 908           | 874           | 993           | 951           | 933           | 897           | 947           | 903           | 911           | 861           | 655           | 626           |
| Сирдарё     | 390           | 371           | 455           | 429           | 451           | 440           | 448           | 416           | 486           | 458           | 437           | 396           | 298           | 277           |
| Тошкент     | 1 473         | 1 399         | 1 445         | 1 366         | 1 293         | 1 212         | 1 329         | 1 221         | 1 341         | 1 223         | 1 325         | 1 170         | 1 040         | 923           |
| Фарғона     | 1 332         | 1 189         | 1 283         | 1 185         | 1 242         | 1 203         | 1 210         | 1 091         | 1 181         | 1 080         | 1 324         | 1 225         | 1 019         | 944           |
| Хоразм      | 737           | 672           | 764           | 704           | 822           | 750           | 797           | 743           | 716           | 641           | 714           | 647           | 564           | 512           |
| Тошкент ш.  | 1 148         | 1 062         | 1 189         | 1 101         | 1 026         | 961           | 1 041         | 956           | 931           | 838           | 903           | 807           | 906           | 854           |
| <b>Жами</b> | <b>14 703</b> | <b>13 666</b> | <b>14 668</b> | <b>13 774</b> | <b>14 436</b> | <b>13 660</b> | <b>14 553</b> | <b>13 563</b> | <b>14 162</b> | <b>13 042</b> | <b>14 517</b> | <b>13 260</b> | <b>10 893</b> | <b>10 035</b> |

Худудда илгари даволанмаган беморлардан ажратилган, *Mycobacterium tuberculosis* штамлари бўйича 2014-йилдан 2020-йилгача динамикада резистент штаммларни аниқлаш натижалари қуйида, 5.4-расмда тақдим қилинган.



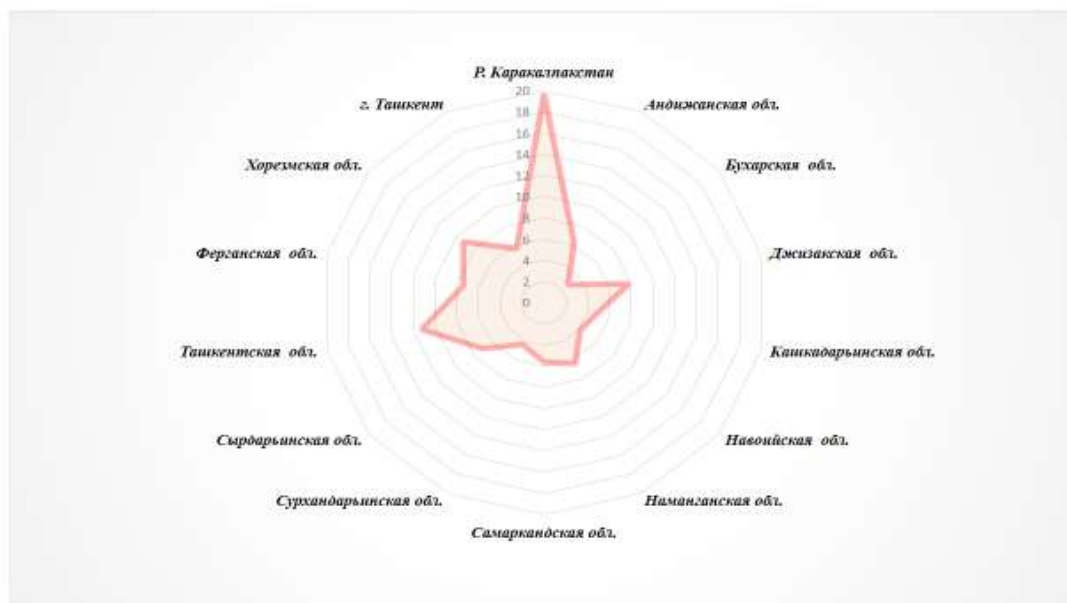
**5.4-расм. Кузатувлар динамикасида, республикада ТҚДВларига резистент штаммларнинг учраш частотаси**

Расмдан кўриниб турибдики, даволаш ва диагностиканинг замонавий усуллари жорий қилинганлигига, шунингдек шу йўналишда сиёсат ва халқаро тажриба қўлланишига қарамасдан, Ўзбекистон Республикасида резистент штаммлар сони ортиб, мамлакатда туберкулез бўйича салбий эпидемиологик ҳолатни ҳосил қилмоқда.

Шундай қилиб, агар 2014-йилдан чидамли штаммлар сони 7,1% дан, 2016 йилда 5,4% гача тушган бўлса, 2017 йилда резистент штаммлар чақирган туберкулез ҳолатларининг ортиши кузатилади. Таҳлилдан олинган натижалар шуни кўрсатадики, кузатувлар динамикасида энг юқори кўрсаткич 8,7% ни ташкил қилиб, 2019-йилда қайд этилган.

Шу билан бирга, кузатувлар динамикасида юқорида келтирилган препаратларга ажратилган штаммларнинг резистентлиги бўйича қиёсий таҳлил натижалари худудлар ўртасида катта фарқни кўрсатди.

Шундай қилиб, бугунги кунда Қорақалпоғистон Республикаси 1-2-қатор препаратларига чидамли бўлган *Mycobacterium tuberculosis* ҳолатлари бўйича етакчи ўринни эгалламоқда (5.5-расмга қаранг).



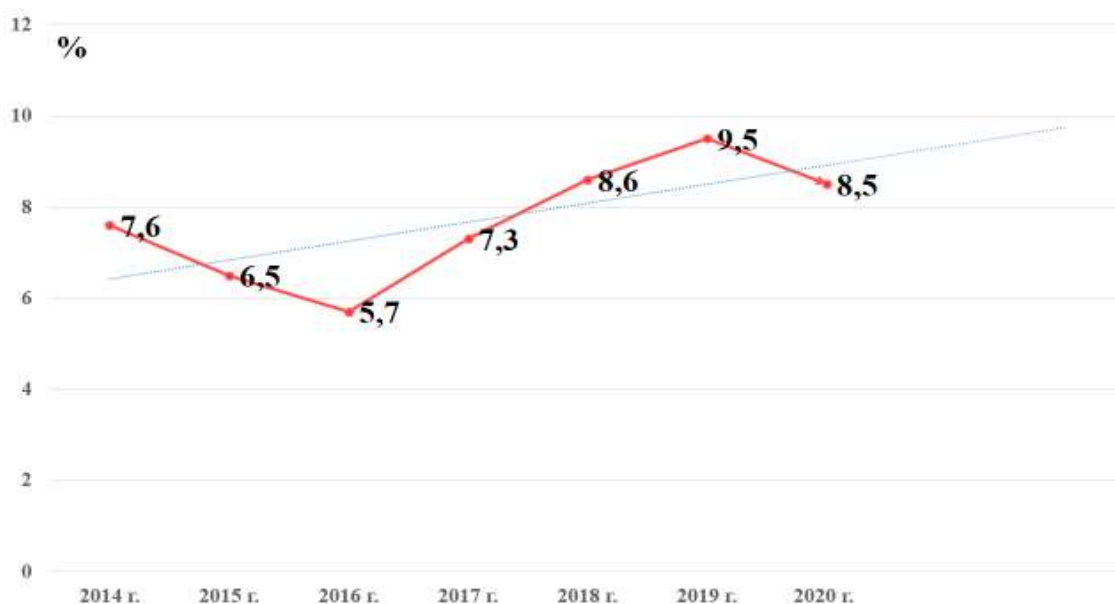
**5.5-расм. 2020 йилда ҳудудлар кесимида, Ўзбекистонда янги ҳолатлар орасида резистент штаммларнинг тарқалишида фоиз нисбат**

Шу билан бирга, Самарқанд вилояти ҳолатида ушбу кўрсаткич 5,5% (2014) дан сезилмас даражада 5,6% (2020) ошганлиги, Фарғона вилоятида эса 10,7% дан (2014) 7,4% (2020) гача камайганлиги алоҳида эътибор талаб этади. Шу билан бир қаторда, Қорақалпоғистон Республикаси ва Тошкент вилоятида чидамли штаммлар фоизи мос равишда 2014-йилда 14,4% ва 5,7%, 2020-йилда эса 19,7% ва 11,8% га сезиларли даражада ошганлиги кузатилади. Шунингдек, Жиззах ва Сирдарё вилоятларида кузатув динамикасида туберкулезнинг нисбатан паст даражада аниқланишига қарамасдан, туберкулезга эга бемролар орасида чидамли штаммларнинг учраш частотаси деярли 2 марта ортиб, мос равишда 3,9% ва 4,9% (2014) дан 7,8% ва 7% (2020) гача етди.

**5.6-жадвал**

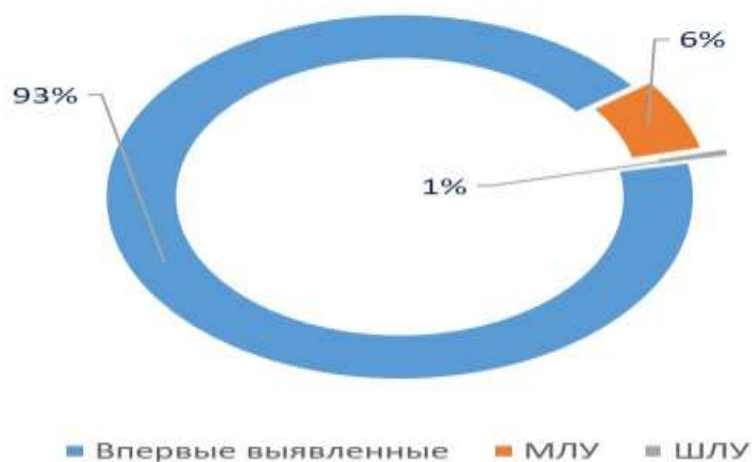
**Ўзбекистонда вилоятлар кесимида туберкулез биринчи бор аниқланган (б/а) беморлар орасида микобактерияларнинг MDR ва XDR штаммларининг нисбати**

| <b>Худудлар</b>   | <b>2014</b>   |                              | <b>2015</b>   |                              | <b>2016</b>   |                              | <b>2017</b>   |                              | <b>2018</b>   |                              | <b>2019</b>   |                              | <b>2020</b>   |                              |
|-------------------|---------------|------------------------------|---------------|------------------------------|---------------|------------------------------|---------------|------------------------------|---------------|------------------------------|---------------|------------------------------|---------------|------------------------------|
|                   | жами          | ундан<br><b>MDR,<br/>XDR</b> | жами          | ундан<br><b>MDR,<br/>XDR</b> | жами          | ундан<br><b>MDR,<br/>XDR</b> | жами          | ундан<br><b>MDR,<br/>XDR</b> | жами          | ундан<br><b>MDR,<br/>XDR</b> | жами          | ундан<br><b>MDR,<br/>XDR</b> | жами          | ундан<br><b>MDR,<br/>XDR</b> |
| ҚР                | 1 854         | 262/5                        | 1 656         | 253/8                        | 1 510         | 249/10                       | 1 431         | 229/4                        | 1 470         | 257/10                       | 1 434         | 242/14                       | 1 094         | 211/5                        |
| Андижон           | 1 192         | 53/12                        | 1 269         | 15/2                         | 1 359         | 6                            | 1 311         | 54                           | 1 243         | 84                           | 1 266         | 119/1                        | 946           | 58/2                         |
| Бухоро            | 667           | 20/3                         | 712           | 32/7                         | 773           | 50                           | 1 031         | 40                           | 857           | 29/1                         | 849           | 43/1                         | 521           | 14                           |
| Жиззах            | 614           | 24                           | 504           | 6/6                          | 481           | 13                           | 560           | 29                           | 551           | 35/5                         | 646           | 47/7                         | 477           | 30/7                         |
| Қашқадарё         | 1 163         | 59                           | 1 249         | 45/2                         | 1 238         | 50                           | 1 146         | 38/1                         | 1 105         | 51                           | 1 119         | 46/4                         | 706           | 34                           |
| Навоий            | 342           | 17                           | 332           | 17/4                         | 335           | 12                           | 393           | 2                            | 393           | 31                           | 370           | 30                           | 309           | 11/2                         |
| Наманган          | 1 089         | 52/5                         | 1 035         | 35/3                         | 999           | 10/1                         | 997           | 60                           | 1 060         | 57/1                         | 1 107         | 71/2                         | 811           | 51/1                         |
| Самарқанд         | 1 781         | 87/11                        | 1 867         | 72/2                         | 1 914         | 65                           | 1 926         | 75/3                         | 1 881         | 95/5                         | 2 112         | 106/16                       | 1 547         | 67/19                        |
| Сурхондарё        | 921           | 40                           | 908           | 31/3                         | 993           | 41/1                         | 933           | 35/1                         | 947           | 42/2                         | 911           | 50                           | 655           | 29                           |
| Сирдарё           | 390           | 18                           | 455           | 21/5                         | 451           | 11                           | 448           | 31/1                         | 486           | 26/2                         | 437           | 33/8                         | 298           | 14/7                         |
| Тошкент           | 1 473         | 63                           | 1 445         | 72/7                         | 1 293         | 77/4                         | 1 329         | 102/6                        | 1 341         | 115/3                        | 1 325         | 142/13                       | 1 040         | 91/26                        |
| Фарғона           | 1 332         | 129/14                       | 1 283         | 81/17                        | 1 242         | 38/1                         | 1 210         | 119                          | 1 181         | 99/2                         | 1 324         | 96/3                         | 1 019         | 68/7                         |
| Хоразм            | 737           | 58/7                         | 764           | 55/5                         | 822           | 72                           | 797           | 53/1                         | 716           | 70/5                         | 714           | 55/12                        | 564           | 43/9                         |
| Тошкент ш.        | 1 148         | 80/6                         | 1 189         | 7\18                         | 1 026         | 63/2                         | 1 041         | 84/1                         | 931           | 86/7                         | 903           | 88/8                         | 906           | 48/4                         |
| <b>Республика</b> | <b>14 703</b> | <b>962/75</b>                | <b>14 668</b> | <b>805/89</b>                | <b>14 436</b> | <b>757/19</b>                | <b>14 553</b> | <b>972/18</b>                | <b>14 162</b> | <b>1 077/43</b>              | <b>14 517</b> | <b>1 168/89</b>              | <b>10 893</b> | <b>769/89</b>                |



**5.6-расм. Биринчи бор аниқланган ҳолатлар орасида туберкулезнинг MDR/XDR шакллари улуши**

Впервые выявленные случаи в 2020 году  
n = 10 893



**5.7-расм. 2020 йилда аниқланган туберкулез орасида мазкур касалликнинг MDR/XDR шакллари нисбати**

Популяцияда мавжуд *Mycobacterium tuberculosis* нинг «ёввойи» штаммлари, бир нечта мутантдан ташқари, туберкулезга қарши препаратларга тўлиқ сезувчанлиги билан фарқ қилишини эътиборга олиб, ҳудудий микобактерияларнинг резистент типга генотип ва фенотипининг тобора алмашиши яққол кўзга ташланади.

### **§5.3. Генетик мутация тавсифи ҳамда изониазидга монорезистент бўлган *Mycobacterium tuberculosis* штамmlарининг учраш частотаси**

Туберкулез кўп тарқалган мамлакатлар, шу жумладан Ўзбекистонда туберкулезнинг эрта ташхислаш *Mycobacterium tuberculosis* нинг ДНКсини аниқлашга асосланган молекуляр-генетик усулларни ўз ичига олади.

Бугунги кунда, республикада фтизиатрия тизимида фаолият юритаётган лабораториялар амалиётида қуйидаги юқори технологик диагностика усулларида фойдаланилмоқда:

- GeneXpert MTB/RIF картридж технологияси (2,5 соат ичида *Mycobacterium tuberculosis* ДНКни ва рифампицин дори воситасига резистентликни аниқловчи экспресс-тест);

- ўрганилаётган намунада маълум тест-тизимлар ёрдамида *Mycobacterium tuberculosis* ДНК ни миқдоран аниқлаш, шунингдек кейинчалик туберкулезга қарши дори воситаларига сезувчанлик тестини ўтказиш учун реал вақтдаги ПЗР;

- *Mycobacterium tuberculosis* қўзғатувчисини аниқлаш учун «GenoType *Mycobacterium* CM/AS» (GenoType, Hain Lifescience, Германия) тест-тизими.

Одатда, кўпгина давлатларда туберкулез ташхиси билан шуғулланувчи лабораториялар амалиётида туберкулезнинг дорига резистент микобактерияларини аниқлаш суяқ ёки қаттиқ муҳитга экиш ва дорига сезувчанлик тести (ДСТ) йўли билан амалга оширилади.

Шу билан бирга, бу жараёнлар қийинлиги ва бир неча ҳафтадан ойларгача вақт эгаллашини айтиб ўтиш лозим. 1-2 кун ичида бажарилиши мумкин бўлган тезкор молекуляр усулларнинг ишлаб чиқилиши туберкулезни тўғри даволаш йўлини ўз вақтида аниқлаш учун муҳим. Аслида, ЖССТ алоҳида дориларга резистентлик билан боғлиқ бўлган муайян молекуляр мутацияларга йўналтирилган генотипик усуллардан фойдаланишни маъқуллайтиди. Xpert MTB/RIF ва Хайн тест, мутациялар мавжудлигини реал вақт ичида кўрсатувчи ҳамда ДНК праймерлари гибридизациясига асосланган. Xpert MTB/RIF тизими шунингдек фақат RIF

га резистентликни аниқлаши билан чекланган. Навбатдаги жадвал тадқиқот даври давомида MTBDR plus V2 тести ёрдамида туберкулезга эга беморлардан олинган микобактерияни биринчи бор аниқланган штаммларини сонини яққол кўрсатади (5.7-жадвалга қаранг).

#### 5.7-жадвал

**2010-2021- йиллар даврида бирламчи туберкулезга эга беморлардан олинган микобактерияларни молекуляр-генетик усулда аниқланган изониазидга сезувчанлиги (MTBDR plus V2)**

| Йил                  | Изониазид    |             |              |             |               |
|----------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|---------------|
|                      | R            | %           | S            | %           | жами          |
| 2010                 | 507          | 47%         | 567          | 53%         | 1 074         |
| 2011                 | 366          | 73%         | 138          | 27%         | 504           |
| 2012                 | 1 534        | 61%         | 993          | 39%         | 2 527         |
| 2013                 | 1 091        | 57%         | 814          | 43%         | 1 905         |
| 2014                 | 963          | 54%         | 804          | 46%         | 1 767         |
| 2015                 | 418          | 59%         | 296          | 41%         | 714           |
| 2016                 | 658          | 66%         | 343          | 34%         | 1 001         |
| 2018                 | 170          | 66%         | 89           | 34%         | 259           |
| 2019                 | 342          | 54%         | 293          | 46%         | 635           |
| 2020                 | 139          | 57%         | 105          | 43%         | 244           |
| 2021                 | 114          | 62%         | 71           | 38%         | 185           |
| <b>Умумий қиймат</b> | <b>6 302</b> | <b>58 %</b> | <b>4 513</b> | <b>42 %</b> | <b>10 815</b> |

Шундай қилиб, 2011-йилдан 2021-йилгача бўлган даврда жами ажратилган 10815 микроорганизм маданиятидан 58% и изониазидга монорезистентликка эга бўлди. Жадвалдан кўриниб турибдики, тадқиқотнинг кейинги йилларида 73% (2011), 61% (2012), 66% (2016,2018) га кўтарилиши кузатилади. Кейин пасайиш тенденцияси қайд этилиб, шундан сўнг 62% (2021) гача кўтарилиш кузатилади.

Изониазидга резистент клиник изолятларнинг чуқур ўрганилиши шуни кўрсатадики, микобактерияларнинг ҳудудий штаммлари орасида *InhA* ва *katG* гени мавжудлиги хос. Жами барча йилларда изониазидга резистент микобактерияларнинг 6 302 изоляти аниқланди, улар орасида 83% (5244) *katG* генига, шунингдек 17% (1058) *InhA* генига эга бўлди, у протионамидга резистентлик учун жавоб беради (5.8-жадвалга қаранг).

#### 5.8-жадвал

### Кузатувлар динамикасида изониазидга резистент *Mycobacterium tuberculosis* клиник штаммларини резистентлик генларининг фоиз нисбати

| Йиллар               | Паст даражада изониазидга чидамли МИК (ўрганилаётган ген <i>inhA</i> *) |            | Юқори даражада изониазидга чидамли МИК (ўрганилаётган ген <i>katG</i> ) |            | Жами         |
|----------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------|------------|--------------|
|                      | R                                                                       | %          | R                                                                       | %          |              |
| 2010                 | 75                                                                      | 15%        | 432                                                                     | 85%        | 507          |
| 2011                 | 54                                                                      | 15%        | 312                                                                     | 85%        | 366          |
| 2012                 | 189                                                                     | 12%        | 1345                                                                    | 88%        | 1534         |
| 2013                 | 135                                                                     | 12%        | 956                                                                     | 88%        | 1091         |
| 2014                 | 157                                                                     | 16%        | 806                                                                     | 84%        | 963          |
| 2015                 | 136                                                                     | 33%        | 282                                                                     | 67%        | 418          |
| 2016                 | 188                                                                     | 29%        | 470                                                                     | 71%        | 658          |
| 2018                 | 29                                                                      | 17%        | 141                                                                     | 83%        | 170          |
| 2019                 | 58                                                                      | 17%        | 284                                                                     | 83%        | 342          |
| 2020                 | 18                                                                      | 13%        | 121                                                                     | 87%        | 139          |
| 2021                 | 19                                                                      | 17%        | 95                                                                      | 83%        | 114          |
| <b>Умумий қиймат</b> | <b>1 058</b>                                                            | <b>17%</b> | <b>5 244</b>                                                            | <b>83%</b> | <b>6 302</b> |

Эслатма: \*-ген *InhA* шунингдек протионамидга чидамлилиқ учун жавоб беради

*M. tuberculosis* да дорига резистентликнинг ривожланиши тасодифий генетик мутацияларнинг натижаси ҳисобланади. Қўзғатувчининг ҳар қандай

катта популяциясида табиий йўл билан вужудга келган мутацияга эга штаммлари мавжуд.

Мазкур ҳолатда грамманфий таёқчаларнинг плазмидларига ўхшаш, резистентликни юзага келтирган омил йўқ. Мутациялар ўзаро боғлиқ эмас ва паст, олдиндан кутиш мумкин бўлган,  $10^{-6}$  -  $10^{-8}$  *M. tuberculosis* га 1-2 бўлинма доирасидаги частотада содир бўлади. 5.9-жадвалда биринчи қатор туберкулезга қарши дори воситаларининг тўрттасига резистентликнинг юзага келтирувчи мутациялар коэффициенти ва тарқалганлиги келтирилган.

#### 5.9-жадвал

##### Мутацияларнинг тарқалганлик коэффициенти

| Препарат     | Мутациялар коэффициенти | Мутацияларнинг тарқалганлиги |
|--------------|-------------------------|------------------------------|
| Изониазид    | $1,8 \times 10^{-8}$    | $3,1 \times 10^{-6}$         |
| Рифампицин   | $2,2 \times 10^{-10}$   | $1,2 \times 10^{-8}$         |
| Стрептомицин | $2,9 \times 10^{-8}$    | $3,8 \times 10^{-6}$         |
| Этамбутол    | $1,0 \times 10^{-7}$    | $3,1 \times 10^{-5}$         |

Мутациялар ўзаро боғлиқ бўлмаганлиги туфайли бир вақтнинг ўзида бир нечта препаратлардан фойдаланиш (полихимиотерапия) резистентлик орттирилишининг олдини олади. А препаратга (масалан, изониазидга) резистентлик бўлган штаммлар Б препарат (масалан, рифампицин) билан йўқ қилинади, Б препаратга резистент штаммлар эса А препарати билан йўқ қилинади, ва ҳоказо. Туберкулезнинг оғир ҳолатида парчаланган бўшлиқ  $10^8$  дан ортиқ бўлинувчи, фаол *M. Tuberculosis* га эга бўлиши мумкин. Изониазид ва рифампицинга чидамлик уйғунлашишига олиб келувчи мутацияларнинг спонтан юзага келиши кам учрайдиган ҳодиса бўлиши лозим, тахминан  $M \cdot 10^{-18}$  (натижа мутациялар коэффициентини кўпайтириш билан олинган:  $10^{-8} \times 10^{-10} = 10^{-18}$ ). Нотўғри кимё терапияси фонида дорига резистентлик пайдо бўлишининг эҳтимоли дорига чидамли *M. Tuberculosis* га кўп миқдордаги штаммларни бошидан юқтирганда кескин ортади. Шунинг учун, *M. tuberculosis* тез кўпайиши содир бўлаётган ҳамда ўпкада парчаланган

бўшлиққа эга беморларда дориларга резистентлик янада тезроқ ривожланади.

**§5.4. Ген вариантларини узига хосликлари ҳамда изониазидга монорезистент бўлган *Mycobacterium tuberculosis* штаммларининг протеонамид дори воситасига қўшма резистентлигининг ривожланиши (кросс резистентлик).**

Таҳлил ўтказиш учун РИФваПИАМ МРЛ лаборатория электрон базасидан маълумотлар олинди. Шундай қилиб, МРЛ да 2008-йилда буён асосий туберкулезга қарши препаратларга резистентлик учун жавобгар бўлган, энг аҳамиятли мутацияларни аниқлаш учун LPA-Hain усули билан тест ўқказилади. 2013-йилдан тест ўтказиш учун: GenoType MTBDRplus, V2 ва GenoType MTBDR SL тест тўпламларидан фойдаланилади, V2 Тест GenoType MTBDRplus rpoB (505 дан 533 гача бўлган кодон) генининг Rif га чидамлилигини аниқлаш соҳасида хос мутацияларни, шунингдек изониазид ва этионамид/протионамидга чидамлиликини аниқловчи промотор InhA (16 дан 8 гаҳса бўлган нуклеотид) ва katG соҳада (315 кодон) мутацияларни аниқлашга йўналтирилган.

2010-йилдан 2021-йилгача РИФваПИАМ МРЛ да ўтказилган, агрегацияланган тест маълумотлари бўйича, GenoType MTBDRplus тести билан текширилган намуналар сони 10 815 ни ташкил қилди. Улардан 6 302 та намунада изониазидга резистентлик аниқланди, бу ўртача 58% ни ташкил этади.

Изониазидга резистентлик InhA ва katG генларда мутациялар мавжудлиги билан боғлиқлигини эътиборга олиб, текширилган намуналарда изониазидга резистентликни аниқлашда ҳар бир геннинг улушини аниқлаш асосий вазифаларимиздан бири ҳисобланди. Таҳлиллар шуни кўрсатдики, InhA генида мутациялар билан боғлиқ изониазидга резистент намуналар улуши ўртача 17% (1 058) ни ташкил қилади, бу вақтда katG генида ўзгаришлар 83% (5 244) изолятларда аниқланди.

Изониазидга резистентликни аниқлашда *katG* нинг аҳамияти анча устунлик қилишига қарамасдан, *InhA* генида мутацияларнинг аниқланиши чидамлиликнинг эпидемиологик тарқалиши катта аҳамиятга эга. *in vitro* маълумтолари, одатда МИК нинг паст даражаси билан боғлиқ бўлган *InhA* промоторида хос мутациялар аниқланганида (минимал ингибирловчи концентрация) ва *katG* да мутациялар бўлмаганида, самарадорликни ошириш учун дори препаратининг дозасини ошириш имконияти пайдо бўлишидан гувоҳлик қилади. Шундай қилиб, кунига максимал дозада (15 мг/кг) изониазиддан фойдаланиш имкониятини кўриб чиқиш мумкин. *katG* гена мутация ҳолатида, улар кўпинча МИК нинг юқори даражаси билан боғлиқ, ҳатто юқори дозаларда изониазид самарадорлигининг эҳтимоли кам. *InhA* промотори ва *katG* генида уйғунлашган мутациялар мавжудлиги МИК нинг юқори даражасига олиб келади, бу кам эҳтимол билан дозанинг кўпайтирилиши билан тузатилиши мумкин.

#### **Этионамид ва протионамид учун чидамлилик профилининг интерпретацияси**

*InhA* генида, GenoType MTBDRplus тести билан аниқланадиган ва мазкур геннинг юқори экспрессиясига олиб келадиган мутациялар этионамид (Eto) ва протионамидга (Pto) кросс резистенлик билан боғлиқ. Шунинг учун, агар бу мутациялар тест билан аниқланган бўлса, лаборатория ҳисоботида Eto ва Pto га резистенлик берилади, шунда бу препаратлардан даволаш схемасида фойдаланилмайди. Аммо, *InhA* промотори соҳасида ҳатто мутациялар бўлмаган ҳолатда Eto/Pto га резистентликни истисно қилиш мумкин эмаслигини айтиб ўтиш муҳим. Eto/Pto га резистентликни ҳосил қилувчи мутациялар, аслида GenoType MTBDRplus тести қамраб олмаган геном соҳаларида бўлиши мумкин (масалан, *ethA*, *ethR*, *mshA*, *fabG1*).

Шундай қилиб, баъзи ҳолатларда якуний баҳо учун қўшимча фенотипик ДСТ талаб этилиши мумкин. РИФваПИАМ МРЛ да этионамид/протионамидга дорига сезувчанлик тести (ДСТ) MGIT/Bactec усули билан ўтказилади, у

ЖССТ томонидан тавсия этилган. Фенотипик ДСТни белгилаш учун қатор камчиликлар мавжуд.

Културал изолят мавжудлиги чекловлардан бири ҳисобланади, у барча диагностика намуналари учун уни қўллаш имкониятини чеклайди, чунки бу културал лаборатория ҳамда диагностика материални етказишнинг самарали тизими бўлишини талаб этади, бу ҳозирги кунда мамлакатнинг баъзи ҳудудларида ташкил қилинмаган. Бундан ташқари, ўтказилган тадқиқотлар ва мутахассисларнинг баҳосига кўра фенотипик ДСТ нинг этионамид/протионамидга ишончилиги 60-70% ни ташкил қилади, бу ДСТ нинг этионамид/протионамидга паст сезувчанлиги, антибиотикнинг озуқа муҳитига резистентлиги, ТЛЧ натижаларини (in vitro) беморнинг клиникаси билан таққослашда қийинчиликлар каби бир нечта омиллар билан боғлиқ. 5.9-жадвалда РИФваПИАМ МРЛ да (2,5 мг/л) концентрацияда протионамидга ўтказилган ДСТтестлар натижаси берилган.

Амалдаги диагностика алгоритмига кўра, ДСТ фақат MDR ТВга эга беморлар учун ўтказилганлигини эътиборга олиш лозим, чунки протионамид захира қатор препарати ҳисобланади. Шундай қилиб, протионамидга ДСТ жами 611 изолят учун ўтказилган бўлиб қуйидаги натижаларни кўрсатди (5.10-жадвалга қаранг).

#### 5.10-жадвал

##### MGIT суяқ муҳитда дорига таъсирчанлик тести

| Йиллар               | Протионамидга ДСТ |            |            |            | Жами       |
|----------------------|-------------------|------------|------------|------------|------------|
|                      | R                 | %          | S          | %          |            |
| 2010                 | 30                | 13%        | 193        | 87%        | 223        |
| 2011                 | 3                 | 30%        | 7          | 70%        | 10         |
| 2018                 | 23                | 30%        | 53         | 70%        | 76         |
| 2019                 | 91                | 47%        | 104        | 53%        | 195        |
| 2020                 | 16                | 33%        | 32         | 67%        | 48         |
| 2021                 | 25                | 42%        | 34         | 58%        | 59         |
| <b>Умумий миқдор</b> | <b>188</b>        | <b>31%</b> | <b>423</b> | <b>69%</b> | <b>611</b> |

Улардан 188 таси (31%) резистент сифатида аниқланди, қолган 423 таси (69%) сезувчан бўлиб қолди. Мамлакат бўйича бир йилда ўртача 3 минг MDR ТВга эга беморлар аниқланишини эътиборга олиб, протионамидга ўтказилган ДСТ сони жуда кам.

Генетик тест (17%) билан таққослаганда фенотипик ДСТ (31%) ўтказишда резистент намуналарни аниқлаш фоизи юқори бўлишига қарамасдан, резистентлик молекуляр усуллар билан аниқланиши уни аниқлаш вақтини сезиларли даражада қисқартиради, шунингдек тестни кўп сонли беморлар учун ўтказиш, бу билан бутун мамлакат доирасида тест билан кўпроқ кишини қамраш имкониятини беради.

Бугунги кунда, биз янги дори ва режимларни жорий қилишимизга боғлиқ равишда вужудга келаётган янги мутацияларни аниқлаш ва клиник аҳамиятли мутациялар ва резистентлик ҳақида имкони борича кўп маълумот олишимиз зарур. Бунинг учун молекуляр экспресс диагностикани ривожлантиришимиз (масалан, GeneXpert, LPA) ва туберкулезни диагностика қилиш учун секвенсерлаш усуллари жорий қилишни бошлашимиз зарур.

Шундай қилиб, бешинчи боб бўйича қуйидаги хулосаларга келдик:

- ўрганилган 607 изолятдан, 235 таси (38,7%) Ўзбекистонда, 206 таси (33,9%) Тожикистонда ва 166 таси (27,3%) Қирғизистонда содир бўлди. Эркаклар ва аёллар нисбати барча мамлакатларда бир хил бўлди (1:5), уларнинг ёши эса 12 дан 85 ёшгача ўзгариб, ўртача барча мамлакатлар учун 37,94 ёшни ташкил қилди. Ўзбекистонда беморларнинг ўртача ёши Тожикистон ва Қирғизистондаги ўртача қийматлардан бирмунча юқори;

- MIRU-VNTR профиллари ва сполиготиплаш паттернлари асосида 603 та изолят олдинроқ таърифланган шажарага таснифланди, 411 та (67,7%) изолят эса 2-линияга тегишли – шарқий Осиё; пекин генотиби. Бундан ташқари, 6 та (1,0%) изолят 3-линияга тегишли бўлди (шарқий Африка-Ҳиндистон; Deli/CAS генотиби), 186 таси (30,6%) эса 4-линияга (евро-америка) тегишли бўлиб, H37Rv (9,9%), ЛАМ (5,9%), NEW-1 (5,1%), УРАЛ (4,6%) ва

Харлем (4,3%) каби етакчи генотипларга эга бўлди. Тўртта (0,7%0) изолят «аниқланмаган» изолятлар сифатида таснифланди;

- *Mycobacterium tuberculosis* нинг Beijing штаммлари бошқа генотипларнинг штаммларига қараганда (14,3%) кўпроқ MDR, XDR олди ёки XDR туберкулезда учради (64,5%).

94-32 Пекин кластери *Mycobacterium tuberculosis* Пекиннинг бошқа штаммлари намоён қилган, дорига чидамлиликини кўрсатди, бу вақтда 100-32 кластери деярли тўлиқ (94,3%) MDR, XDR олди ёки XDR бўлди;

- икки йирик кластер, 94-32 ва 100-32 Марказий Осиёнинг барча уч мамлакатада аниқланди ва ўрганилаётган барча изолятларнинг учдан бир қисмидан ортиғини ташкил этди, у аҳолининг кучли транс чегаравий экспансиясидан дарак берди. 94-32 ва 100-32 кластерлар Марказий Осиё мамлакатлари – Ўзбекистон, Тожикистон ва Қирғизистонда пекин штаммлари популяциясининг кўпайишига олиб келувчи, етакчи генотиплар ҳисобланади;

- олинган натижалар шуни кўрсатдики, *Mycobacterium tuberculosis* нинг чидамли штаммларини тарқалиши, айниқса Пекин генотипик линияси ва унинг 94-32 ва 100-32 кластерлари, Марказий Осиёда MDR эпидемияси давом этаётганлигининг муҳим сабаби ҳисобланади, бу туберкулезга қарши кураш бўйича чораларни яхшилаш зарурлигини тасдиқлайди;

- MIRU-VNTR – популяция тузилишлари ва юқтириш динамикасини ўрганиш учун кучли ускуна, бироқ молекуляр-генетик усуллар яхшироқ сифатни бериши мумкин. Бу популяцияда тўлиқ геномларнинг таҳлили Марказий Осиё мамлакатларида *Mycobacterium tuberculosis* популяцияси тузилишини чуқур тушунишга ёрдам бериши мумкин;

- Xpert MTB/Rif тести микроскопиянинг манфий натижаси бўлган 36% беморларда *Mycobacterium tuberculosis* мавжудлигини аниқлаш имконини берди, улардан 12% и *Mycobacterium tuberculosis* нинг резистент штаммлари сифатида қайд этилди. Тестнинг хатолиги 14% беморларда аниқланди. Xpert MTB/Rif тестидан ўпка туберкулезининг турли шаклларида биологик материални ўрганишда бошланғич диагностика тести сифатида фойдаланиш

мумкин;

- ген-молекуляр усулларга асосланган, молекуляр-генетик усул биологик материалда *Mycobacterium tuberculosis* мавжудлигини аниқлаш муддатларини қисқартиради, шунингдек 1-2 қатор препаратларга чидамлилиқ аниқлаш имконини беради.

## ХОТИМА

ЖССТ нинг баҳолашига кўра туберкулез бутун дунёда касалланиш ва ўлимга олиб келувчи асосий сабаблардан бири бўлиб келмоқда. Бутун дунёда хар йили туберкулездан 2 миллионга яқин инсон вафот этади. Гарчи илгарилари туберкулезни олиб бориш кўплаб муаммоларга дуч келган бўлсада, бугун туберкулез устидан глобал назорат ўрнатишга икки улкан хавф тўсқинлик қилмоқда. Орттирилган иммун танқислиги вируси эпидемияси ва дорига резистентликнинг ортиб бораётганлиги.

Шубҳасиз, лаборатория мутахассисларининг умуман олганда ва хусусан микробиолог/микологларнинг малакаси катта аҳамиятга эга. Дунёда эпидемиологик ҳолатнинг тизимли кузатиб бориш, динамик ўзгаришларни белгилаб, ҳудудий эковарлар резистентлигининг асосий механизмларини аниқлаш ва бошқалар билан *Mycobacterium tuberculosis* комплекс (МТБК) антибиотикка сезувчанлигини доимий кузатиш тиббиётда устувор йўналишлардан ҳисобланади.

Бу масалаларнинг барчаси яқин ва узоқ хориж мамлакатларининг олимлари эълон қилган кўп сонли илмий ишларида кенг ёритилмоқда. Сўнгги йилларда, айтиб ўтиш жоизки, *Mycobacterium tuberculosis* резистентлик генларини ўрганишга тобора кўп эътибор қаратилмоқда. Аксарият штаммлар 1-2-қатор препаратларига ассоциацияланган резистентликка эгалиги муҳим ҳисобланади. Афсуски, бизнинг ҳудудда мазкур мавзуга доир ишлар жуда кам, бу муаммонинг эпидемиологик ва клиник жиҳатларига бағишланган яқка тадқиқотлар бундан мустасно.

Юқоридагиларни эътиборга олиб, *Mycobacterium tuberculosis* ҳудудий штаммларининг изониазидга монорезистентлиги билан генетик полиморфизмини аниқлаш ва туберкулезнинг дорига чидамли шаклларининг эпидемиологик юки бўйича прогноз бериш мақсади қўйилди. Шунингдек, Ўзбекистонда кўплаб дориларга чидамли туберкулезнинг юкини енгишга йўналтирилган, туберкулез инфекциясини бошқариш стратегиясини аниқлаш белгиланди.

2014 дан 2020-йилгача бўлган даврда РИФваПИАМ Миллий референс-лабораторияси, Фарғона, Бухоро, Сурхондарё, Тошкент вилоятлари ва Қорақалпоғистон Республикасида ҳудудлараро бактериологик лабораториялар микробиологик базаси асосида ўтказилган ретроспектив таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, текширилган беморлар орасида, биринчи бор аниқланган ҳолатлар 33,7% (n=1746), бунда 66,3% (n=3442) ҳолат ушбу патологиянинг қайталаниши билан боғлиқ. Туберкулезда рентгенографик тадқиқот тиббиёт амалиётида муҳим аҳамиятга эга. Шундай қилиб, даволаш муассасаларида беморларда ўтказилган рентгенографик тадқиқотлар таҳлили шуни кўрсатдики, 46,1% (n=2390) ҳолатда ташхис рентгенографик тасдиқланди, қолган 53,9% (n=2798) ҳолатда ўпка туберкулезининг рентгенологик тасдиғи кузатилмади. Ушбу беморларда намликнинг бактериологик тадқиқоти 40,6% (n=2108) ҳолатда ижобий бўлди. Шу билан бирга, 59,4% (n=3080) ҳолатда микобактерияларнинг ўсиши кузатилмади.

Биринчи гуруҳ препаратлари билан даволашга йўл қўймайдиган туберкулез штаммлари MDR TB ёки XDR туберкулез сифатида маълум. Агар 2014 йилда ҳудудда рўйхатга олинган туберкулез ҳолатларининг фақат 7,6% ида резистентлик аниқланган бўлса, унда мазкур кўрсаткич 2015-йилда 6,5% гача кичик камайиш билан, кейин ўсишда давом этиб, 2019 ва 2020-йилларда мос равишда 9,5% ва 8,5% ни ташкил қилди. Туберкулезга қарши Давлат Дастурини амалга оширилиши натижасида сўнги йилларда ҳудудда резистент штаммларнинг тарқалишини биров қисқартиришга эришилди.

Халқаро ташкилотлар билан қўшма тадқиқотлар ишлари доирасида ўрганилаётган давр ичида кузатувларнинг ва амалиётнинг кўрсатишича, Қорақалпоғистон Республикаси MDR TB ва XDR TB кўп тарқалган ҳудуд ҳисобланади.

Мос равишда, диссертация ишининг бир қисми мазкур ҳудудда ўтказилган тадқиқот натижалари бўйича материалларни ўз ичига олади. Шу билан бирга, лаборатория амалиётида дорига чидамлилиқни тез ва бир

вактнинг ўзида аниқ қайд этилишидан фойдаланиш беморларни даволаш ҳамда MDR TB ва XDR TB га эга штаммлар, шунингдек ҳар қандай фторхинолон ва иккинчи қаторда уч инъекция препаратидан ҳар қайсисига (Амикацин, Капреомицин ва Канамицин) резистент штаммлар юқишининг олдини олиш учун самарали схемаларни ўз вақтида тадбиқ этиш учун зарур.

Шундай қилиб, Қорақалпоғистонда МТ диагностик аниқлигини баҳолаш учун Қорақалпоғистон Республикасида даволанган янги ва такрорий беморлардан, 2017-йилнинг январидан июлига қадар олинган 3 853 намуна таҳлил қилинди. Намуналар «Xpert MTB/Rif» ва «Line Probe Assays» («LPA») ёрдамида чидамли ассоциацияли мутациялар мавжудлигига текширилди. МТ нинг таъсирчанлиги ва ихтисослиги дорига таъсирчанликни текширишдан фойдаланиб эталон натижаларга нисбатан ҳисобланди. Рифампицинга чидамлиликни аниқлашда МТ аниқлиги юқори бўлди, унинг таъсирчанлиги ва ихтисослиги 97,9% дан ортиқни ташкил қилди. Бироқ, чидамлиликни аниқлашда биз ЛПА нинг Изониазидга - 86,4% [(95% ишонч интервали (II) 82,0-90,1%)], Фторхинолонга - 86,2% [(95% II 68,3-96,1%)], Капреомицинга [70,0% (95% III 45,7-88,1%)] ва Канамицинга [22,7% (95% III 13,3-34,7%)] таъсирчанлиги камайишини кузатдик. Биз олган маълумотларга кўра, МТ ДЧ-туберкулезни тез ва хавфсиз диагностика қилиш учун қўшимча фойдали йўл ҳисобланади.

Гарчи рифампицинга чидамлилик юқори аниқликда қайд этилган бўлсада, биз олган маълумотларга кўра, бизнинг замонавий усулларимиз аниқламаган, Қорақалпоғистонда мавжуд бошқа препаратларга чидамлилик мутацияларини бўлиш эҳтимоли бор, бу кейинги тадқиқотларни талаб қилади. Шу билан бирга, Қорақалпоғистондан фақат 12% изолят изониазидга монорезистент бўлган.

Диссертация иши доирасида микобактерияларни диагностика қилишнинг молекуляр усуллари тўғрисида тақдим қилинган ахборот нафақат Қорақалпоғистон Республикасида, балки мамлакатнинг бошқа ҳудудларида ҳам *Mycobacterium tuberculosis* нинг MDR ва XDR штаммларини тезкор

клиник аниқлаш учун алоҳида аҳамиятли. Республика туберкулезга қарши 1-сон диспансер лабораториясида фойдаланиладиган молекуляр-генетик тестлар беморларни даволашни оптималлаштиришда тезкор ва ишончли усул ҳисобланади.

Тадқиқот ишида асосий вазифалардан бири Ўзбекистон Республикасида туберкулез билан оғриган беморларни даволаш натижалари ва касалликнинг кечишини ўзига хосликларини ўрганиш бўлди. Шундай қилиб, туберкулезнинг ўпкадан ташқари шакллари диагностика қилиш ва клиник кечувининг ўзига хослигини ўрганиш, шунингдек изониазидга (рифампицин) резистент туберкулезга эга беморларни даволаш натижалари ва уларнинг тарқалганлигини баҳолаш бўйича ишларнинг натижасига кўра қуйидаги хулосалар чиқарилди:

биринчидан, туберкулезга эга беморлар тадқиқот даври давомида изониазидга резистентликка доимий равишда текширилмади. Фақат клиник амалиётчи мутахассислар йўналтирган беморлар текширилди. Беморларни тестдан ўтишга йўналтиришда қандай мезонлардан фойдаланилганлиги ноаниқ, лекин бизнинг тахминимизча, бу биринчи чизиқ даволанишга таъсирчан бўлмаган беморлар учун амалга оширилган. Шундан келиб чиқиб, биз ёмон натижаларни қисман тушунтириши мумкин бўлган, танловнинг нотўғрилигини истисно қила олмаймиз;

иккинчидан, маълумотлар фақат иккита вилоятдан келди ва шундан келиб чиқиб, Ўзбекистондаги ҳолат учун репрезентатив ҳисобланмайди;

учинчидан, танлов ўлчами катта эмас, ва бу ёмон яқунлар билан боғлиқ бўлган омилларнинг ишончли таҳлилини ўтказиш имконини бермайди;

тўртинчидан, беморларнинг ушбу тоифасида препаратнинг салбий таъсирлари тўғрисида маълумот кузатилмади. Бу ўзининг ототокциклиги билан маълум бўлган, биринчи уч ойда инъекция препаратларидан фойдаланишини эътиборга олсак, муҳим. Биз, ривожланувчи ва доимий кўринишда бўлиши, ҳаёт сифатига таъсир қилиши мумкин бўлган ушбу

муайян салбий ҳодисанинг частотасини баҳолашнинг қўлдан бой берилганлиги деб ҳисоблаймиз;

бешинчидан, ДСТ нинг модели каби баъзи асосий ўзгарувчилар бўйича маълумотлар бўлмади, бу, эҳтимол, ёмон натижаларнинг сабабларини тушунтиришда ёрдам берарди;

олтинчидан, тадқиқотда таққослаш гуруҳлари бўлмади. ЖССТ тавсия қилган режимда бундай гуруҳ тадқиқот давомида бевосита таққослаш олиб бориш имконини берарди. Бу имконсиз бўлди, чунки Ўзбекистонда туберкулезга чалинган барча беморларга фақат икки ойлик режим қўлланган.

ИР туберкулезни даволашнинг Ўзбекистонда қўлланаётган янги схемаси муваффақиятли даволашнинг юқори кўрсаткичини кўрсатди, лекин натижалар мамлакатнинг фақат икки ҳудудида олинди. Ушбу тадқиқотни ИР-туберкулезга эга беморлар миллий тоифасида такрорлаш зарур деб ҳисоблаймиз.

Танловда хатолилар бўлмаслиги учун ушбу тадқиқотни туберкулезга эга барча беморларни ИР тизимли текширишдан кейин ва стандартлаштирилган даволашда ташхис қўйилган ИР туберкулезга эга барча беморларни даволашдан олдин проспектив ўтказиш тавсия этилади. Ушбу тоифа беморларнинг перспектив дизайни шунингдек доридан салбий ҳодисаларни комплекс тизимли мониторингини ўз ичига олувчи, тегишли тарзда режалаштирилган рўйхатга олиш тизимини яратиш имконини беради. Идеал ҳолатда ИР-туберкулезни даволашнинг энг самарали схемаларини аниқлаш учун рандомлаштирилган назорат қилинадиган тадқиқот талаб этилади.

ИР-туберкулез кўп йиллар мобайнида ўзи лойиқ бўлган эътибор ва устуворликка эга бўлмади. ЖССТ давлатлардан доимий равишда 4 гуруҳ беморларни даволаш натижалари тўғрисида маълумотни сўрайди:

Ҳудудларда биринчи қатор дори ваоситалари билан даволанган беморлар;

ОИВ-билан боғлиқ туберкулезга эга беморлар;

MDR Rif/R-туберкулезга эга беморлар;

XDR TB туберкулезга эга беморлар

Бу маълумотлар умумлаштирилиб, ҳар йили ЖССТ эълон қиладиган туберкулез бўйича глобал ҳисоботларда хабар қилинади. Аммо ИР туберкулезга эга беморларни даволаш натижалари ҳеч қачон ажратилмаган ва мамлакатлар ИР туберкулезга эга беморлар тўғрисидаги маълумотларни таҳлил қилмайди ва кўриб чиқмайди. ИР туберкулезнинг тарқалганлиги MDR туберкулезга эга беморлар юкидан анча ортиқлигини ва беморлар нотўғри даволаниш олганда ёмон натижаларга эга бўлиши мумкинлигини эътиборга олиб, бу ҳолатни ўзгартириш лозим. Сифати кафолатланган туберкулезга қарши препаратларга барча учун очиқлик бўлишига қарамасдан, Худудда даволаш натижалари оптимал ҳолатга чиқмаяпти.

*Mycobacterium tuberculosis* нинг дорига чидамлилиги бактериал хромасоманинг кескин ва тасодифий мутациялари натижасида юзага келади, улар ихтисослашган агентларга таъсирчанликнинг камайишига олиб келади. Орттирилган генлар ёки плазмидлар микобактерияларнинг микробга қарши препаратларга чидамлилик хотуберкулез қилишида аҳамиятга эгалиги тўғрисида ҳеч қандай далиллар йўқ. Гарчи фенотипик резистентлик ўн йилликлар давомида тан олинган бўлсада, дорига чидамлиликнинг генотипик асоси фақат сўнги йилларга келиб ўрганилди.

Шу сабабдан, мазкур тадқиқот ишининг доирасида муҳим вазифалардан бири изониазидга резистентлик генлари мавжудлигини ўрганиш бўлди. *Mycobacterium tuberculosis* нинг дорига резистентлик генетикаси тўғрисида мавжуд билимлар ва тадқиқот натижалари диссертация ишининг мос келувчи, 5-бобида келтирилган. *katG* генда делеция ёки мутация, *Mycobacterium tuberculosis* клиник изолятларида изониазидга резистентлик, катализ-пероксидаза кодланиши, шунингдек изониазиднинг хужайрада фаол шаклга айланиши тўғрисидаги маълумотлар эълон қилинган кўплаб илмий ишларда берилган. Каталаза фаоллигини бўлмаслиги билан боғлиқ изониазидга резистентликни исботловчи кўплаб ишлар мавжуд. Микобактерияларда

резистентлик учун жавоб берувчи ДНК ни асосий соҳаларининг детекцияси диагностиканинг замонавий ген-молекуляр усуллари асосига қўйилган. Амалиётимизда ушбу усуллардан кенг фойдаланилган, уларнинг натижалари қуйидагиларни кўрсатади.

Марказий Осиё ҳудудида ўрганилган барча 607 изолятлар орасида жами 235 (38,7%) Ўзбекистондан келиб чиққан. Ўзбекистонда туберкулез билан касалланганларнинг ўртача ёши ўртача қийматлардан бирмунча юқори бўлди. Яқин ва узоқ хориж мамлакатларида кенг ўрганилаётган *Mycobacterium tuberculosis* нинг Пекин» штамми (Beijing), бошқа генотипларнинг штаммларига қараганда (14,3%), MDR, XDR олди ёки XDR-туберкулезда кўп учради (64,5%). Олинган маълумотлар шуни кўрсатадики, *Mycobacterium tuberculosis* нинг турғун штаммларининг, айниқса Пекин генотипик линияси ва унинг 94-32 ва 100-32 кластерларининг тарқалиши Марказий Осиёда MDR ТВ эпидемияси давом этишининг муҳим сабаби ҳисобланади, бу туберкулезга қарши кураш чораларини яхшилаш заруриятини тасдиқлайди.

Айтиш жоизки, бу популяцияда тўлиқ геномларнинг таҳлили Марказий Осиё мамлакатларида *Mycobacterium tuberculosis* популяция тузилишини чуқур тушуниш имконини беради. Шунингдек, тадқиқот иши доирасида, Xpert MTB/Rif тести микроскопия натижалари манфий бўлган 36% беморда *Mycobacterium tuberculosis* аниқлаш имконини берганлиги, улардан 12% и *Mycobacterium tuberculosis* нинг резистент штаммлари сифатида қайд этилганлиги белгиланди. Тестнинг хатолиги 14% беморда аниқланди. Xpert MTB/Rif тестидан ўпка туберкулезининг турли шаклларида бошланғич диагностика тести сифатида фойдаланиш мумкин. Ген-молекуляр усулларга асосланган, молекуляр-ген усули биологик материалда *Mycobacterium tuberculosis* мавжудлигини аниқлаш муддатларини қисқартиради, шунингдек 1-2 қатор препаратларига чидамлилиқни аниқлаш ҳамда эрта муддатларда тўғри даволашни бошлаш имконини беради, бу даволаш самарадорлигини ошириш ҳамда туберкулез микобактерияларини юқтиришнинг инфекция занжирини

узиш имконини беради. Буларнинг барчаси, тиббий билан бир қаторда, мамлакатда туберкулез юки билан боғлиқ бўлган иқтисодий самарадорликни ошириш имконини беради.

## ХУЛОСАЛАР

1. Туберкулез касаллигининг 2010-2020 йиллар давомидаги ретроспектив таҳлили мамлакатда мазкур касаллик кўрсаткичининг пасайиб бораётганини (ҳар 100 минг аҳолига нисбатан 2010 йилда 61,3, 2020 йилда 32,1) кўрсатса-да, бу даврда биринчи бор аниқланган туберкулез касаллигининг резистент шаклининг улуши ортиб бораётганини кўрсатди. Қорақолпоғистон Республикаси, Самарқанд, Фарғона, Тошкент вилоятлари резистентлик кўрсаткичи етакчи ўринларда эканлигини аниқланган.

2. 2010-2021 йилларда изониазидга сезувчанлик 10 815 *Mycobacterium tuberculosis* культурасида ўтказилган бўлиб, текшириш натижалари ушбу препаратга монорезистентлик 58% ни ташкил қилганини кўрсатади. Шу билан бирга, баъзи йиллардаги тадқиқотлар бу кўрсаткични 73% (2011), 61% (2012), 66% (2016,2018) ни ташкил этгани аниқланган.

3. *Mycobacterium tuberculosis*нинг изониазидга монорезистент мутацияларининг генетик тавсифи 6 302 изолятда ўрганилиб, бунда, 83% (5 244) ҳолатда *katG* генининг устунлиги ва 17% (1 058) ҳолатда *inhA* гени ҳамда изониазид ва этионамид/протионамид препаратига нисбатан резистентликка жавоб берувчи генлар ҳам мавжудлиги кўрсатилган.

4. MDR TB штаммларининг ривожланишида *InhA* генидаги мутациялар аҳмиятини эътиборган олган ҳолда, бу мутацияни кенгроқ ўрганиш бир вақтнинг ўзида *Mycobacterium tuberculosis* нинг 2-қаторга кирувчи протеонамид/этионамид дори воситасига кросс-резистентликни юзага келтириб чиқаришини исботлади. Молекуляр генетик усул орқали аниқланган *InhA* генидаги мутация (17%) фенотипик ДСТ орқали этионамид/протионамидга аниқланган резистентлик кўрсаткичидан (31%) паст бўлса-да, эрта диагностика (2-3 кун давомида) ва беморларга ўз вақтида тўғри даво терапиясини қўллашни қарийб 45 кунгача қисқартириш имконини берди.

Умуман олганда, Хайн (Hain MTBDR plus) молекуляр-генетик тести нафақат 1-қаторга қирувчи изониазид ва рифампицин дори воситасига, балки культурал усулда диагностик ишончилиги паст ҳисобланган 2-қаторга қирувчи этионамид/протионамид препаратига ҳам резистентликни эрта босқичда аниқлаш имконини берди.

5. Биомайрин ва бошқа препаратларга *Mycobacterium tuberculosis* нинг сезувчанлигини ўрганиш бўйича экспериментал *in vitro* тадқиқотларида *Mycobacterium tuberculosis* нинг клиник ва референс штаммларига нисбатан Биомайрин дори воситасининг 40,0 мкг концентрацияда ижобий бактериоцид самарадорлиги аниқланган ва мазкур препарат ўз таркибига қирувчи дориларнинг туберкулез қўзғатувчисига ингибирловчи таъсирини кучайтирган. Шунингдек, Биомайрин дори воситасини муайян интервалда (кун оралаб) қўллаш усули беморларга қулайлик яратиб, туберкулезга қарши махсус дори воситаларининг ножўя таъсирлар хавфини камайтирган.

## АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. Хайн тест усули орқали аниқланган *katG* ва *InhA* мутациялар MDR шаклли туберкулез ривожланишини олдини олишда катта аҳамиятга эга бўлиб, бунда *Mycobacterium tuberculosis* штаммининг *katG* соҳасида мутацияга эга беморларга изониазид дори воситаси тавсия этилмайди. Лекин, *InhA* соҳасидаги мутациялар аниқланган ҳолатда ушбу беморларга мазкур препаратнинг юқори дозаси клиник самара беради.

Бу натижалар туберкулезни диагностика қилиш ва беморларни тўғри даволашнинг дифференциацияланган ёндашувларини тақдим этишини инобатга олиб, *Mycobacterium tuberculosis* штаммининг генетик мутациялари асосида туберкулезни даволаш стандартларига ўзгартиришлар киритилди. *Mycobacterium tuberculosis* штаммининг MDR шаклли учраган беморларини ташхислаш ва олиб боришда *katG* ва *InhA* мутациялари учраши билан боғлиқ ҳолатларда дифференцил ёндашувлар ҳамда мазкур вазиятни эътиборга олган тарзда даволаш стандартларига ўзгартиришлар киритиш лозимлиги тавсия этилган. *inhA* генининг промотор қисмида МИК нинг паст даражаси шу билан бирга *katG* гени нишон қисми мутацияси бўлмаган вазиятлари изониазиднинг юқори дозаларида самарали ҳамда этионамид\протионамиднинг самарасизлигининг юқори эҳтимоли борлигини кўрсатади.

2. Туберкулезнинг изониазидга чидамли ҳолатларини тез аниқлаш мақсадида GenoType MTBDRplus тестини белгилаш учун Xpert MTB RIF Ultra картридждан ДНК материалдан самарали фойдаланиш тавсия қилинади.

3. Туберкулезнинг лаборатория диагностикаси бўйича малака ошириш курслари учун ўқув дастури ишлаб чиқилган, у *Mycobacterium tuberculosis* нинг изониазидга генетик мутацияларини аниқлашни кўзда тутди.

## ФОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Чумакова Е.С., Одинец В.С. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2017. - Т. 95, № 4. - С. 31-36.

2. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Кавтарашвили С.М., Казаков А.В., Пахлавонина А.Д. Очаг туберкулезной инфекции как риск развития туберкулеза у детей с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, №1. – С. 11-17.

3. Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е., Андриевская И. Ю., Черноусова Л.Н., Эргешов А. Изониазид-резистентные *Mycobacterium tuberculosis*: частота выявления, спектры резистентности и генетические детерминанты устойчивости // Вестник РГМУ. – 2020. - №1. – С.22-28.

4. Ахмедова А.Ж. Молекулярная характеристика мультирезистентных штаммов *M.tuberculosis*, циркулирующих на территории Казахстана. Наука и Здравоохранение, 2019, 5 (Т.21), стр. 45-52.

5. Барканова О.Н., Гагарина С.Г., Калуженина А.А., Попкова Н.Л. Современный лекарственно-устойчивый туберкулез легких // Вестник ВолгГМУ. - Выпуск 1 (65). 2018. – С.23-25.

6. Барканова О.Н. Современный лекарственно-устойчивый туберкулез легких // Вестник ВолгГМУ, Выпуск 1 (65). 2018 стр. 23-25.

7. Беспярых Ю.А., Шитиков Е.А., Зименков Д.В., Кулагина Е.В., Грядунов Д.А., Носова Е.Ю., Букатина А.А., Шульгина М.В., Журавлев В.Ю., Ильина Е.Н. Определение лекарственной устойчивости и генотипирование клинических штаммов *Mycobacterium tuberculosis* при помощи экспериментального набора «ТБ-ТЕСТ»// Пульмонология. - 2013. - №4. - С.77-81.

8. Беляева Е.Н., Чернохаева И.В., Сапожникова Н.В., Назаренко М.М., Старшинова А.А., Яблонский П.К. Факторы, предрасполагающие к развитию

широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза // Медицинский альянс № 4, 2017. – С.51-55.

9. Беляева Е.Н., Дьякова М.Е., Эсмедляева Д.С., Сапожникова Н.В., Старшинова А.А. Маркеры воспалительного ответа у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* // Журнал инфектологии Том 9, № 4, 2017. - С.31-36.

10. Буракова М.В. Эффективность химиотерапии туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, основанной на ускоренном определении рифампицин-резистентности. Диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук. - Москва, 2017. – 124 с.

11. Буракова М.В., Ватуберкулезьев И.А., Ваниев Э.В., Багдасарян Т.Р., Самойлова А.Г. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов при разных сроках определения множественной лекарственной устойчивости возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 63-66. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-63-66.

12. Бурмистрова И.А., Самойлова А.Г., Глебов К.А. и др. Спектр лекарственной устойчивости возбудителя с чувствительностью к рифампицину и резистентностью к изониазиду у больных туберкулёзом лёгких/ Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 12. – С. 63-64.

13. Ватуберкулезьева Н.Р., Вязовая А.А., Журавлев В.Ю., Соловьева Н.С., Мокроусов И.В., Нарвская О.В. Генотипы штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с широкой лекарственной устойчивостью и клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза легких // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6, № 2. - С. 179–183.

14. Ватуберкулезьева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 5-17.

15. Вязовая А.А., Ветров В.В., Лялина Л.В., Мокроусов И.В., Соловьева Н.С., Журавлев В.Ю., Вишневский Б.И., Нарвская О.В. Характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (по материалам 15-летнего наблюдения в Ленинградской области) // Инфекция и иммунитет. - 2017. - Т. 7, № 1. - С. 34–40.
16. Вязовая А. А., Пасечник О. А., Герасимова А. А., Мокроусов И.В. Структура популяции генетического семейства Beijing *Mycobacterium tuberculosis* на территории Западной Сибири // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 5. – С. 32-36.
17. Гурова Я. В., Мордык А. В., Гурова И. С. Молекулярно-генетические методы исследования у больных с разным течением туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 6. – С. 52-53.
18. Дорожная карта по реализации Плана действий по борьбе с туберкулезом для Европейского региона ВОЗ на 2016–2020 гг. ВОЗ. [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/391485/50148-WHO-TB-Plan\\_RU\\_webfinal.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/391485/50148-WHO-TB-Plan_RU_webfinal.pdf)
19. Душина Е.В., Гайдаров Г.М., Хантаева Н.С. Оценка эффективности работы туберкулезных стационаров и расчет необходимого количества коек на региональном уровне // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015; 23 (5): 28-31.
20. Дымова М.А., Альховик О.И., Чередниченко А.Г., Храпов Е.А., Петренко Т.И., Филипенко М.Л. Генотипирование изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, характеризующихся широкой лекарственной устойчивостью // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2013; 11 (1): 110 – 117.
21. Дымова М.А. Молекулярно-генетическая характеристика излятов *Mycobacterium tuberculosis* у больных туберкулезом легких г. Астана. Бюллетень СО РАМН, Том 31, № 1, 2011 Г. с. 107–112.

22. Жданова С.Н. Эпидемиологическое обоснование распространения основных клонов генотипа Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в Иркутской области. Журн. микробиологии, 2017, № 6, С. 88-94.

23. Жданова С.Н., Огарков О.Б., Лац А.А., Зарбуев А.Н., Бадлеева М.В., Унтанова Л.С., Савилов Е.Д. Выявление убиквитарных и эндемичных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* на территории Республики Бурятии // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2014. - №2. - С.12-16.

24. Захаров А.В. Эффективность лечения туберкулёза лёгких с устойчивостью возбудителя к изониазиду и экспериментальное обоснование эффективности применения наночастиц серебра. Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук. - Москва 2019. – 205 с.

25. Зименков Д.В., Кулагина Е.В., Антонова О.В., Суржилов С.А., Беспярых Ю.А., Шитиков Е.А., Ильина Е.Н., Михайлович В.М., Заседателев А.С., Грядунов Д.А. Анализ генетических детерминант множественной и широкой лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза с использованием олигонуклеотидного микрочипа // Молекулярная биология. – 2014. - Том 48, № 2. – С.251–264.

26. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Родина О.В., Филиппов А.В., Иванушкина Т.Н., Литвинова Н.В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5-15.

27. Каландарова Л., Тиллашайхов М., Парпиева Н. и др. Исходы лечения и нежелательные побочные реакции у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, получавших лечение в амбулаторных или стационарных условиях в 2010–2011 гг. в Ташкенте, Узбекистан. Панорама общественного здравоохранения Том 2 | выпуск 1 | МАРТ 2016 г. | 1-116

28. Кильдюшева Е.И., Егоров Е.А., Скорняков С.Н. Клиническая результативность новых лекарственных препаратов в схемах лечения

туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // РМЖ. 2017. № 18. С. 1288–1295.

29. Колесникова Л.П., Ляпина Е.С., Витрив С.В., Пасечник О.А. Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью Возбудителя // Научный альманах • 2016 • N 9-2(23). С.83-86.

30. Концевая И.С., Николаевский В.В. Роль генетической группы Beijing *Mycobacterium tuberculosis* в эпидемиологии туберкулеза в Российской Федерации // Биомика. 2014; 6 (1): 13 – 23.

31. Корецкая Н. М., Чушкина А. А., Наркевич А. Н. Динамика первичной лекарственной резистентности микобактерий при инфильтративном туберкулезе легких // Сибирское медицинское обозрение, 2013, 1. – С.66-69.

32. Лац А.А., Жданова С.Н., Огарков О.Б., Алексеева С.И. Лекарственная устойчивость различных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* у больных туберкулёзом в Иркутской области // Известия Иркутского государственного университета. - Серия «Биология. Экология». - 2011. Т. 4, № 4. С. 58–62.

33. Маничева О.А., Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Вязовая А.А., Журавлев В.Ю., Барнаулов А.О., Догондзе М.З., Оттен Т.Ф., Вишневский Б.И. лекарственная устойчивость, жизнеспособность и вирулентность *in vitro* штаммов *mycobacterium tuberculosis* различных генотипов // Инфекция и иммунитет. – 2011. - Т. 1, № 4. - С. 341–348.

34. Марио К. Равильоне, Коробицын А.А. Ликвидация туберкулеза - новая стратегия воз в эру целей устойчивого развития, вклад российской федерации // Туберкулёз и болезни лёгких. - Том 94, № 11, 2016. – С.7-15.

35. Муминов Т.А., Бейсембаева Ш.А., Жакипбаева Б.Т. Молекулярно-эпидемиологические методы изучения распространенности возбудителей туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в казахстане // Молекулярно-генетические методы исследования в медицине и биологии.

Материалы международной научно-практической конференции. 23-24 февраля 2012 г. С.110-114.

36. Наумов А. Г., Павлушин А. В. Перспективы применения таргетной химиотерапии деламанидом в схемах лечения больных туберкулезом с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Успехи, возможности или неопределенность? // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С.74-82.

37. Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Вязовая А.А., Лялина Л.В., Шульгина М.В., Мясникова Е.Б. Молекулярно-генетические исследования возбудителя в системе эпидемиологического надзора за туберкулезом. Медицинский альянс. 2014; 1: 75 – 78.

38. Нуртазина Ж.Б., Скак Кулия Современные проблемы лекарственно-устойчивых форм туберкулеза // Фундаментальная и прикладная наука: основные итоги 2016 года. Материалы II Ежегодной международной научной конференции Санкт-Петербург, Россия – Северный Чарльстон, Южная Каролина, США. - 2016. - С.39-47.

39. Панов Г.В. Биологические свойства и эпидемиологическая значимость *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от больных с сочетанной патологией (Туберкулез / ВИЧ) // Москва, 2017. - 110 с.

40. Пасечник О.А., Дымова М.А., Филипенко М.Л., Стасенко В.Л., Татаринцева М.П., Павлик А.А. Молекулярная эпидемиология туберкулезной инфекции в Омской области // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика № 4 (89)/2016. – С.29-36.

41. Пасечник О.А., Дымова М.А., Стасенко В.Л., Татаринцева М.П., Колесникова Л.П., Ляпина Е.С. Генетическое разнообразие лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в Омской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 7. – С. 33-39.

42. Пасечник О.А., Зимогляд А.А., Ярусова И.В., Витрив С.В., Блох А.И. Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью в Омской области: основные тенденции и характеристики // ТМЖ, 2018, № 4. – С.95-100.

43. Пасечник О. А., Зимогляд А. А., Ярусова И. В. и др. Распространенность туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя: описательное исследование. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (4): 13–19.

44. Петрова Л. В., Севастьянова Э. В., Ватуберкулезьева А. М., Куклина Е. А., Соловьев Ю. А., Черноусова Л. Н. Влияние применения в диагностическом алгоритме метода ПЦР в реальном времени на эффективность лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 40-44.

45. Попов С.А., Сабгайда Т.П., Можокина Г.Н. Лабораторная диагностика больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2016; 24 (5). – С.272-276.

46. Равильоне М. К., Коробицын А. А. Ликвидация туберкулеза – новая стратегия ВОЗ в эру целей устойчивого развития, вклад Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 11. – С. 7-15.

47. Савинова А.А., Усанина Л.В. Механизмы антибиотикоустойчивости микобактерий туберкулеза // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 6.;URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=17955>

48. Саин Д.О., Хайдарлы И.Н., Рывняк Л.П., Тудос Т.П., Кула Е.Н., Кривенко Г.Т., Чобану Е.Н. Проблемы лекарственно-устойчивого туберкулеза в Республике Молдова // Медицинский альянс. – 2015. - № 1. - С.30-31.

49. Салена Т. Ю., Чуркин С. А., Морозова Т. И. Молекулярно-генетический анализ и спектр мутаций в генах *katG*, *inhA*, *rpoB*, кодирующих лекарственную устойчивость к изониазиду и рифампицину у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Туберкулёз и болезни лёгких, Том 94, № 8, 2016. Стр. 54-59. file:///C:/Users/User/Downloads/918-917-1-PB.pdf

50. Самойлова А.Г., Буракова М.В., Ватуберкулезьева И.А., Ленская В.В., Ваниев Э.В. Влияние экспресс-детекции резистентности *Mycobacterium tuberculosis* к рифампицину на эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких, Том 94, № 9, 2016. – С.18-23.

51. Самсонов К. Ю., Мордык А. В., Ароян А. Р., Батищева Т. Л., Иванова О. Г. Репарация легочной ткани при впервые выявленном туберкулезе легких как генетически детерминированный процесс // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 7-13.

52. Синьков В.В. Диссертация «Молекулярно-эпидемиологический анализ экспериментальных данных на примере генотипа "Пекин" (*Beijing*) *Mycobacterium tuberculosis*» 2012г. Россия. <http://medical-diss.com/medicina/molekulyarno-epidemiologicheskiiy-analiz-eksperimentalnyh-dannyh-na-primere-genotipa-pekin-beijing-mycobacterium-uberculo#ixzz6NRYZQ9Zb>

53. Суркова Л. К., Слипень В. В., Залуцкая О. М. Молекулярно-генетические особенности возбудителя туберкулеза: связь с распространенностью, течением и исходом заболевания. Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. 2016. № 4. С. 114–125

54. Стерликов С. А., Самойлова А. Г., Тестов В. В., Глебов К. А., Ватуберкулезьева И. А. Оценка результативности применения в Российской Федерации эмпирического режима лечения больных туберкулезом с предполагаемой множественной лекарственной устойчивостью // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 28-33. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-11-28-33.

55. Татаринцева МП, Пузырёва ЛВ, Мордык АВ, Руднева СН. А=Анализ заболеваемости туберкулезом в Омской области за 15-летний период. Сибирское медицинское обозрение. 2018;(4):38-45.

56. Тихонова Л.Ю., Соколова В.В., Тарасюк И.А., Екименко А.М., Черенкова М.А., Кудлай Д.А. Опыт применения препарата бедаквилин у

больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.

57. Токтогонова А.А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 63-67.

58. Умпелева Т. В., Вязовая А. А., Еремеева Н. И., Кравченко М. А., Нарвская О. В., Скорняков С. Н. Генетические особенности возбудителя туберкулеза в Уральском федеральном округе России // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 8. – С. 60-65.

59. Hasker E., Ходжиханов М., Юрасова С. et al. Практика назначения противотуберкулезных препаратов в Узбекистане. Международный журнал «Туберкулез и легочные заболевания». том 2, № 1 2011 г., стр. 135-142.

60. Чернохаева И.В., Павлова М.В., Старшинова А.А., Беляева Е.Н., Сапожникова Н.В., Гаврилов П.В., Журавлев В.Ю., Арчакова Л.И., Яблонский П.К. Эффективность терапии туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя с применением тиюреидоиминометилпиридиния (перхлозон) // Практическая медицина 3 (88) апрель 2015 г. Том 1 с.81-85.

61. Черняева Е.Н. Биохимические механизмы лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis*. Вестник СПбГУ. Сер. 3. 2012. Вып. 2 Стр.77-91.

62. Чурина Е.Г., Новицкий В.В., Уразова О.И., Филинчук О.В., Теплова Н.В., Есимова И.Е. Показатели апоптоза и пролиферативной активности лимфоцитов у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью к *Mycobacterium tuberculosis* // Медицинская иммунология. - 2012, Т. 14, № 1-2, стр. 119-126.

63. Хромова П.А., Огарков О.Б., Жданова С.Н., Синьков В.В., Моисеева Е.Я., Цыренова Т.А., Кощеев М.Е., Зоркальцева Е.Ю., Савилов

Е.Д. Выявление высокотрансмиссивных генотипов возбудителя в клиническом материале для прогноза неблагоприятного течения туберкулёза. Клиническая лабораторная диагностика. 2017; 62(10): 622-627.

64. Шур К.В. Изучение роли гена *Whib7* и генов его регулона в природной устойчивости к антибиотикам у микобактерий. Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. - Москва 2017. – 139 с.

65. Щегерцов Д. Ю., Филинюк О. В., Буйнова Л. Н., Земляная Н. А., Кабанец Н. Н., Аллилуев А. С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35-43.

66. Яблонский П.К. Лекарственная устойчивость *mycobacterium tuberculosis* при различных локализациях заболевания Б.И. Журавлев Инфекция и иммунитет 2016, Т. 6, № 2, с. 133–140.

67. Allix-Beguec C. Evaluation and strategy for use of MIRU-VNTRplus, a multifunctional database for online analysis of genotyping data and phylogenetic identification of mycobacterium tuberculosis complex isolates // J Clin Microbiol. 2008;46(8):2692–9.

68. Bostanabad Z. S. KatG mutations in isoniazid-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Belarusian patients / // Tuberk. Toraks. – 2007. – Vol. 55, N 3. – P. 231–237.

69. Böttger, E. C. In Antituberculosis Chemotherapy Vol. 40 (eds P. R. Donald & P. D. van Helden) Ch. 14, 128–144 (Karger, 2011).

70. Brossier, F., Sola, C., Millot, G., et al. Comparison of a semiautomated commercial repetitive-sequence-based PCR method with spoligotyping, 24-locus mycobacterial interspersed repetitive-unit-variable-number tandem-repeat typing, and restriction fragment length polymorphism-based analysis of IS6110 for *Mycobacterium tuberculosis* typing // J Clin Microbiol. 2014. Vol. 52. № 11. P. 4082-4086. doi: 4010.1128/JCM.02226-02214. Epub 02014 Sep 02210.

71. Casali, N., Nikolayevskyy, V., Balabanova, Y., Harris, S. R., Ignatyeva, O., et al. Evolution and transmission of drug-resistant tuberculosis in a Russian population // *Nat Genet.* 2014. Vol. 46. № 3. P. 279-286. doi: 210.1038/ng.2878. Epub 2014 Jan 1026.
72. Coll, F.; Phelan, J.; Hill-Cawthorne, G.A.; Nair, M.B.; Mallard, K.; Ali, S.; Abdallah, A.M.; Alghamdi, S.; Alsomali, M.; Ahmed, A.; et al. Genome-wide analysis of multi-and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat. Genet.* 2018, 50, 307.
73. Comas, M. Out-of-Africa migration and Neolithic co expansion of *Mycobacterium tuberculosis* with modern humans, *Nat. Genet.* 45 (2013) 1176-1182.
74. Cox H.S. The Beijing genotype and drug resistant tuberculosis in the Aral Sea region of Central Asia. *Respir Res.* 2005;6:134.
75. Cherednichenko A. G., Dymova M. A., Solodilova O. A., Petrenko T. I., Prozorov A. I., Filipenko M. L. Detection and characteristics of rifampicin-resistant isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2016. – Vol. 160, № 5. – P. 659-663.
76. Demay, C., Liens, B., Burguiere, T., Hill, V., Couvin, D., et al. SITVITWEB--a publicly available international multimarker database for studying *Mycobacterium tuberculosis* genetic diversity and molecular epidemiology // *Infect Genet Evol.* 2012. Vol. 12. № 4. P. 755-766. doi: 710.1016/j.meegid.2012.1002.1004. Epub 2012 Feb 1017.
77. de Keijzer, J., de Haas, P. E., de Ru, A. H., van Veelen, P. A. and van Soolingen, D. Disclosure of selective advantages in the "modern" sublineage of the 134 *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype family by quantitative proteomics // *Mol Cell Proteomics.* 2014. Vol. 13. № 10. P. 2632-2645. doi: 2610.1074/mcp.M2114.038380. Epub 032014 Jul 038314.
78. Dymova M. A., Cherednichenko A. G., Alkhovik O. I., Petrenko T. I., Filipenko M. L. Characterization of extensively drug-resistant *Mycobacterium*

tuberculosis in Siberia // European Respiratory Journal. – 2013. – Vol. 42, №S57. – P. 598.

79. Espinal MA, Kim SJ, Suarez PG, Kam KM, Khomenko AG, Migliori GB, Baez J, Kochi A, Dye C, Raviglione MC. 2000. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in six countries. JAMA 283:2537–2545.

80. Fact Sheet - WHO. WHO, Tuberculosis. Global Tuberculosis Report 2016 End TB Strategy. 2016.

81. Forrellad, M. A., Klepp, L. I., Gioffre, A., Sabio y Garcia, J., Morbidoni, H. R., et al. Virulence factors of the Mycobacterium tuberculosis complex // Virulence. 2013. Vol. 4. № 1. P. 3-66. doi: 10.4161/viru.22329. Epub 22012 Oct 22317.

82. Hasker E., Ходжиханов М., Юрасова С. et al. Практика назначения противотуберкулезных препаратов в Узбекистане. Международный журнал «Туберкулез и легочные заболевания». том 2, № 1 2011 г., стр. 135-142.

83. Hargreaves. / Multidrug-resistant tuberculosis and migration to Europe. Clinical Microbiology and Infection 23 (2017) 141e146.

84. Hoagland D.T. New agents for the treatment of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. Advanced Drug Delivery Reviews 102 (2016) 55–72.

85. Horter Sh. Where there is hope: a qualitative study examining patients' adherence to multidrug resistant tuberculosis treatment in Karakalpakstan, Uzbekistan BMC Infectious Diseases (2016) 16:362 DOI 10.1186/s12879-016-1723-8.

86. Homolka S. High genetic diversity among mycobacterium tuberculosis complex strains from Sierra Leone. BMC Microbiol. 2008;8:103.

87. Jagielski T. Mutation profiling for detection of isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates // J Antimicrob Chemother 2015; 70: 3214–3221 doi:10.1093/jac/dkv253 Advance Access publication 25 August 2015

88. Jagielski, T. Identification and analysis of mutations in the *katG* gene in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *Pneumonologia i alergologia polska* 81, 298–307 (2013).
89. Kelley CL, Rouse DA, Morris SL. 1997. Analysis of *ahpC* gene mutations in isoniazid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Anti-microb. Agents Chemother.* 41:2057–2058.
90. Lee AS, Teo AS, Wong SY. 2001. Novel mutations in *ndh* in isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45:2157–2159.
91. Liu L., Jiang F., Chen L., et al. The impact of combined gene mutations in *inhA* and *ahpC* genes on high levels of isoniazid resistance amongst *katG* non-315 in multidrug-resistant tuberculosis isolates from China // *Emerg Microbes Infect.* 2018. №7 (1). P. 183. doi: 10.1038/s41426-018-0184-0.
92. Matthias Merker. Compensatory evolution drives multidrug-resistant tuberculosis in Central Asia. Running title: Evolution of MDR-TB in Central Asia. Research Article bioRxiv preprint first posted online May. 31, 2018; doi: <http://dx.doi.org/10.1101/334599>.
93. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Madhukar P, Burman W, Vernon A, Lienhardt C. 2009. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 6:e1000150. doi:10.1371/journal.pmed.1000150.
94. Merker M. Evolutionary history and global spread of the mycobacterium tuberculosis Beijing lineage. *Nat Genet.* 2015;47(3):242–9.
95. Mokrousov I, Narvskaya O, Otten T, Limeschenko E, Steklova L, Vyshnevskiy B. 2002. High prevalence of *KatG* Ser315Thr substitution among isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from northwestern Russia, 1996 to 2001. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:1417–1424.

96. Mokrousov I. Molecular snapshot of mycobacterium tuberculosis population structure and drug-resistance in Kyrgyzstan. *Tuberculosis (Edinb)*. 2013;93(5):501–7.
97. Mokrousov I. Penitentiary population of mycobacterium tuberculosis in Kyrgyzstan: exceptionally high prevalence of the Beijing genotype and its Russia-specific subtype. *Infect Genet Evol*. 2009;9(6):1400–5.
98. Mokrousov I. Insights into the origin, emergence, and current spread of a successful Russian clone of mycobacterium tuberculosis. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(2):342–60.
99. Musser JM, Kapur V, Williams DL, Kreiswirth BN, van Soolingen D, van Embden JD. 1996. Characterization of the catalase-peroxidase gene (*katG*) and *inhA* locus in isoniazid-resistant and -susceptible strains of *Mycobacterium tuberculosis* by automated DNA sequencing: restricted array of mutations associated with drug resistance. *J. Infect. Dis*. 173:196–202.
100. Niemann S. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage favors the spread of multidrug-resistant tuberculosis in the republic of Georgia. *J Clin Microbiol*. 2010;48(10):3544–50.
101. Nguyen L. Antibiotic resistance mechanisms in *Mycobacterium tuberculosis* an update // *Arch. Toxicol*. 2016. №90. P. 1585-604.
102. Pauline Lempens, Conor J. Meehan<sup>1</sup>, Koen Vandelandnoote et al. Isoniazid resistance levels of *Mycobacterium tuberculosis* can largely be predicted by highconfidence resistance-conferring Mutations // *SCIENTIFIC RePorTs* | (2018) 8:3246.
103. Perrin P. Human and tuberculosis co-evolution: An integrative view. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015 Jun;95 Supple 1:S112-6. doi: 10.1016/j.tube.2015.02.016. Epub 2015 Feb 13.
104. Ribeiro F.K., Pan W., Bertolde A., VinhAs S. A., Peres R.L., Riley L. Genotypic and spatial analysis of *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a highincidence urban setting. *Clin. Infect. Dis*. 2015; 61 (5): 758 – 66. DOI: 10.1093/CID/civ365.

105. Seifert M., Catanzaro D., Catanzaro A., Timothy C. Rodwel Genetic Mutations Associated with Isoniazid Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: A Systematic Review. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone. 0119628 March 23, 2015.
106. Shitikov E., Vyazovaya A., Malakhova M., Guliaev A., Bespyatykh J., Proshina E., Pasechnik O., Mokrousov I. Simple assay to detect Central Asia Outbreak clade of *Mycobacterium tuberculosis* Beijing genotype // J. Clin. Microbiol. – 2019. – May 1. pii: JCM.00215-19.
107. Shitikov E, Ilina E, Chernousova L, Borovskaya A, Rukin I, Afanas'ev M, Smirnova T, Vorobyeva A, Larionova E, Andreevskaya S, Kostrzewa M, Govorun V. Mass spectrometry based methods for the discrimination and typing of mycobacteria // Infect Genet Evol. 2012. Vol. 12. №4. P. 838-845.
108. Shitikov EA, Bespyatykh JA, Ischenko DS, Alexeev DG, Karpova IY, Kostryukova ES, Isaeva YD, Nosova EY, Mokrousov IV, Vyazovaya AA, Narvskaya OV, Vishnevsky BI, Otten TF, Zhuravlev VY, Yablonsky PK, Ilina EN, Govorun VM. Unusual large-scale chromosomal rearrangements in *Mycobacterium tuberculosis* Beijing B0/W148 cluster isolates // PLoS One. 2014. Vol. 9 № 1. P. e84971.
109. Skiba Y. Molecular snapshot of mycobacterium tuberculosis population in Kazakhstan: a country-wide study. Tuberculosis (Edinb). 2015;95(5):538–46.
110. Telenti A, Honore N, Bernasconi C, March J, Ortega A, Heym B, Takiff HE, Cole ST. 1997. Genotypic assessment of isoniazid and rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: blind study at reference laboratory level. J. Clin. Microbiol. 35:719–723.
111. Timmins G.S., Deretic V. Mechanisms of action of isoniazid. Mol. Microbiol. 2006; 62: 1220–1227.
112. Ulmasova D.J. Multidrug-resistant tuberculosis in Uzbekistan: results of a nationwide survey, 2010 to 2011 5 Article in Eurosurveillance: bulletin europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease

- bulletin · October 2013 <https://www.researchgate.net/publication/258213312>  
Article submitted on 30 January 2013 / published on 17 October 2013 C.5-14.
113. Ulmasova DJ. Multidrug-resistant tuberculosis in Uzbekistan: results of a nationwide survey, 2010 to 2011. *Euro Surveill.* 2013;18(42):pii: 20609.
114. Vilcheze, C. & Jacobs, W. R. Jr. Resistance to isoniazid and ethionamide in mycobacterium tuberculosis: genes, mutations, and causalities. *Microbiology Spectrum* 2, MGM2-0014-2013, <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MGM2-0014-2013> (2014).
115. Weniger T. MIRU-VNTRplus: a web tool for polyphasic genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* complex bacteria. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(Web Server issue):W326–31.
116. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. 1–249 (2018). Available at: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/). (Accessed: 12th December 2018).
117. World Health Organization. The End TB Strategy. 1–30 (2015). Available at: [http://www.who.int/tb/strategy/End\\_TB\\_Strategy.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1). (Accessed: 9th March 2018).
118. World Health Organization, Global tuberculosis report 2017. Vol. WHO/HTM/ TB/2017.23. 2017, Geneva, Switzerland.
119. WHO. 2017. Global tuberculosis report. World Health Organization, Geneva, Switzerland. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf?ua=1>. Accessed 16 November 2017.
120. World Health Organization. WHO Consolidated Guidelines on DrugResistant Tuberculosis Treatment. Geneva, Switzerland: WHO; 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>. Accessed August 26, 2019.
121. Wright A, Zignol M, Van Deun A, Falzon D, Gerdes SR, Feldman K, Hoffner S, Drobniewski F, Barrera L, van Soolingen D, Boulabhal F, Paramasivan CN, Kam KM, Mitarai S, Nunn P, Raviglione M. 2009. Epidemiology of

antituberculosis drug resistance 2002-07: an updated analysis of the Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. *Lancet* 373:1861–1873.

122. Zhang Y., Heym B., Allen B., Young D., Cole S. The catalase- - peroxidase gene and isoniazid resistance of *Mycobacterium tuberculosis*. *Nature* 1992; 358: 591–593.

## МУНДАРИЖА

|                                                                                                                                                                                            |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР ВА ҚИСҚАРТМАЛАР РЎЙХАТИ.....</b>                                                                                                                                        | <b>5</b>  |
| <b>КИРИШ .....</b>                                                                                                                                                                         | <b>6</b>  |
| <b>I-БОБ. ТУБЕРКУЛЕЗГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИГА РЕЗИСТЕНТ БЎЛГАН ВА ГЕНЕТИК МУТАЦИЯГА УЧРАГАН МΥСОВАСТЕРИУМ ТУБЕРКУЛОЗИНИНГ ТАРҚАЛГАНЛИГИ ВА ХУСУСИЯТЛАРИНИНГ ЗАМОНАВИЙ АСПЕКТЛАРИ.....</b> | <b>12</b> |
| §1.1. Замонавий шароитларда микобактерияларнинг дори-дармонга чидамли шакллариининг тарқалганлигини ўзига хослиги.....                                                                     | 12        |
| §1.2. Mycobacterium tuberculosis изониазидга резистентлигининг молекуляр механизмлари.....                                                                                                 | 18        |
| §1.3. Туберкулезга қарши курашда глобал миқёсда эришилган ютуқлар ва даволашнинг ўзига хос хусусиятлари.....                                                                               | 29        |
| <b>II-БОБ. ТАДҚИҚОТНИНГ ДИЗАЙНИ ВА ҲАЖМИ, МΥСОВАСТЕРИУМ ТУБЕРКУЛОЗИНИ МАХСУС ДОРИ ВОСИТАЛАРИГА РЕЗИСТЕНТЛИГИНИ АНИҚЛАШ БЎЙИЧА МАТЕРИАЛЛАР ВА ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ.....</b>                    | <b>32</b> |
| §2.1. Ўтказилган тадқиқотларнинг ҳажми.....                                                                                                                                                | 32        |
| §2.2. Tuberculosisнинг антибиотикларга турғунлиги ва биологик хусусиятларини ўрганиш усуллари.....                                                                                         | 33        |
| §2.3. Текширилаётган материалларнинг клиник тавсифи.....                                                                                                                                   | 41        |
| §2.4. Статистик усуллар.....                                                                                                                                                               | 44        |
| <b>III-БОБ. ВИЛОЯТЛАР КЕСИМИДА МΥСОВАСТЕРИУМ ТУБЕРКУЛОЗИНИ АНИҚЛАШНИНГ КЎП ЙИЛЛИК ДИНАМИКАСИ.....</b>                                                                                      | <b>45</b> |
| §3.1. Ўзбекистон Республикасида туберкулез билан касалланиш даражасини баҳолаш.....                                                                                                        | 45        |
| §3.2. Вилоятлар кесимида туберкулез билан касалланиш таҳлили.....                                                                                                                          | 48        |
| §3.3. Қорақалпоғистон Республикасида туберкулез билан касалланган беморларда туберкулезга қарши дори воситаларига бўлган резистентлик таҳлили.....                                         | 53        |
| <b>IV-БОБ. ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИДА ТУБЕРКУЛЕЗ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРНИ ДАВОЛАШ НАТИЖАЛАРИ ВА КАСАЛЛИК КЕЧИШИНИНГ ЎЗИГА ХОСЛИКЛАРИ.....</b>                                           | <b>57</b> |
| §4.1. Ўзбекистонда изониазид дори воситасига резистент бўлган беморларнинг аниқланиши ва уларнинг даволаш                                                                                  | 57        |

|                                                                                                                                                                                                                         |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| натижалари.....                                                                                                                                                                                                         |            |
| §4.2. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> штамларининг in vitro шароитида «Биомайрин» препаратига таъсирчанлигини қиёсий ўрганиш.....                                                                                     | 72         |
| <b>V-БОБ. MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ХУДУДИЙ ШТАММЛАРИНИНГ ТУБЕРКУЛЕЗГА ҚАРШИ ДОРИ ВОСИТАЛАРИГА ТУРҒУНЛИГИ ТАҲЛИЛИ.....</b>                                                                                             | <b>82</b>  |
| §5.1. Марказий Осиёда тарқалган <i>Mycobacterium tuberculosis</i> штамларининг молекуляр-генетик хусусиятлари.....                                                                                                      | 82         |
| §5.2. 2014-2020 йилларда <i>Mycobacterium tuberculosis</i> минтақавий штамларининг 1 ва 2-қатор туберкулезга қарши дори воситаларига резистентлиги таҳлили.....                                                         | 93         |
| §5.3. Генетик мутация тавсифи ҳамда изониазидга монорезистент бўлган <i>Mycobacterium tuberculosis</i> штамларининг учраш частотаси.....                                                                                | 100        |
| 5.4. Ген вариантларини узига хосликлари ҳамда изониазидга монорезистент бўлган <i>Mycobacterium tuberculosis</i> штамларининг протеонамид дори воситасига қўшма резистентлигининг ривожланиши (кросс резистентлик)..... | 104        |
| <b>ХОТИМА.....</b>                                                                                                                                                                                                      | <b>109</b> |
| <b>ХУЛОСАЛАР.....</b>                                                                                                                                                                                                   | <b>117</b> |
| <b>АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР.....</b>                                                                                                                                                                                            | <b>119</b> |
| <b>Фойдаланилган адабиётлар рўйхати.....</b>                                                                                                                                                                            | <b>120</b> |
| <b>Шартли белгилар ва атамалар рўйхати.....</b>                                                                                                                                                                         | <b>136</b> |