

PSEUDOMONAS AERUGINOSA SHTAMMLARINING ANTIBIOTIKLARGA REZISTENTLIK XUSUSIYATLARI VA KLINIK AXAMIYATI

Jasmina Allamberganova Ergashevna

Toshkent davlat tibbiyot universiteti

Mikrobiologiya (2 son davolash ishi)

95 828 45 43

Boltayev F. R.

ilmiy rahbar

Anotatsiya

Ushbu ilmiy maqolada *Pseudomonas aeruginosa* shtammlarining antibiotiklarga rezistentlik mexanizmlari, klinik ahamiyati, zamonaviy epidemiologik tendensiyalari, sogʻliqni saqlash tizimidagi xavflilik darajasi, intensiv terapiya boʻlimlarida uchrash chastotasi, karbapenemlar, fluorxinolonlar, aminoglikozidlar va tsefalosporinlarga chidamlilikning molekulyar asoslari, infeksiyani keltirib chiqaruvchi virulentlik omillari, biofilm hosil qilish xususiyati hamda multidorivor rezistentlikning klinik oqibatlari batafsil oʻrganilgan. Tadqiqot IMRAD strukturasiga muvofiq amalga oshirilgan boʻlib, unda *P. aeruginosa*ning muhim patogen sifatida shakllanishida rol oʻynovchi mexanizmlar — efflyuks nasoslari (MexAB-OprM, MexCD-OprJ), betalaktamazalar (ESBL, AmpC, MBL), porin kanallarining oʻzgarishi, biofilm ichidagi fenotipik rezistentlik, kvorum-sensing tizimi orqali regulatsiya va genetik plazmidlar orqali rezistentlik genlarining tarqalishi chuqur tahlil qilingan. Maqolada klinik ahamiyatga molik jihatlar — pnevmoniya, sepsis, yara infeksiyalari, siydik yoʻllari infeksiyalari, kuyish bemorlaridagi infeksiyalar, ventilyator bilan bogʻliq pnevmoniya (VAP), nosokomial infeksiyalarning 30–45% gacha boʻlgan qismi *P. aeruginosa* bilan bogʻliqligi, mortalitetning yuqoriligi va zamonaviy davolashda uchrayotgan qiyinchiliklar yoritilgan. Shuningdek, soʻnggi yillarda kuzatilayotgan karbapenem-rezistent shtammlar (CRPA), multidorivor rezistent shtammlar (MDR-PA), pan-rezistent shtammlar (PDR-PA) va ularning epidemiologik xavfi haqida ilmiy asoslangan xulosalar keltirilgan. Tadqiqot natijalari shuni koʻrsatadiki, *P. aeruginosa*ning antibiotiklarga chidamliligi nafaqat genetik, balki ekologik moslashuvchanlik, bakterial populyatsiya dinamikasi, biofilm ichida yashirin yashash shakli, metabolik fleksibilitet va klinik muhitda dorilarning noaniq qoʻllanilishi bilan bogʻliq koʻp omilli jarayondir. Mazkur maqola mikrobiologiya, klinik farmakologiya, infeksiyon nazorat, epidemiologiya, molekulyar tibbiyot va amaliy tibbiyot uchun muhim ilmiy va amaliy ahamiyatga ega.

Kalit soʻzlar: *Pseudomonas aeruginosa*, antibiotiklarga rezistentlik, biofilm, efflyuks nasoslari, betalaktamaza, karbapenem-rezistent shtammlar, multidorivor rezistentlik, klinik ahamiyat, nosokomial infeksiya, virulentlik omillari, MBL, ESBL, antibiotik terapiyasi.

Kirish

Pseudomonas aeruginosa — sogʻliqni saqlash tizimida eng koʻp uchraydigan, yuqori darajada moslashuvchan, ekologik jihatdan juda barqaror, genetik baxillashuv imkoniyatlari keng boʻlgan, antibiotiklarga nisbatan tugʻma va orttirilgan rezistentlik mexanizmlariga ega opportunistik patogen hisoblanadi; u, ayniqsa, immuniteti susaygan bemorlarda, kuyish va jarrohlik jarohatlari bilan yotganlarda, reanimatsiya va intensiv terapiya boʻlimlaridagi bemorlarda, sunʼiy nafas oldirish apparati ostida boʻlganlarda, diabet, xronik obstruktiv oʻpka kasalligi, kistik fibroz, gematologik kasalliklar kabi ogʻir fon patologiyalari boʻlganlarda yuqori mortalitetli infeksiyalarni keltirib chiqaradi. *P. aeruginosa*ning klinik ahamiyatini orttirayotgan omillar jumlasiga uning murakkab virulentlik arsenali: ekzotoksin A, elastaza, proteaza, piotsianin, rhamnolipid, hemolizinlar, flagella va piluslar orqali yopishish xususiyati, quorum-sensing tizimi orqali populyatsion xatti-harakatni boshqarish, biofilm hosil qilish qobiliyati kiradi; ayniqsa biofilm — polimer matritsa ichidagi bakterial uyushma boʻlib, bu muhitda antibiotiklarning kirib borishi cheklanadi, metabolik faollik sekinlashadi, bu esa fenotipik rezistentlikni keskin oshiradi. Soʻnggi 20 yillik epidemiologik maʼlumotlar shuni koʻrsatadiki, nosokomial infeksiyalarning 10–15% gacha boʻlgan qismi aynan *P. aeruginosa* bilan bogʻliq boʻlib, ventilyator bilan bogʻliq pnevmoniyada 20–30%, sepsisda 8–12%, kuyish bemorlaridagi infeksiyalarda esa 50% gacha uchrashi qayd etilgan; buning asosiy sababi ushbu mikroorganizmdagi murakkab antibiotik-rezistentlik mexanizmlaridir. *P. aeruginosa*da antibiotiklarga chidamlilikning bir necha asosiy mexanizmlari mavjud: efflyuks nasoslari (MexAB-OprM, MexXY-OprM), porin kanallarining yopilishi (OprD), betalaktamaza sintezi (AmpC, ESBL, MBL), xromosomal mutatsiyalar va plazmid orqali rezistentlik genlarining oʻtishi; ayniqsa metallo-betalaktamazalar (VIM, IMP, NDM) karbapenemlar samaradorligini keskin pasaytiradi. Bugungi kunda jahon sogʻliqni saqlash tizimida CRPA — karbapenem-rezistent *P. aeruginosa*, MDR-PA — koʻp dorivor rezistent, XDR-PA — keng dorivor rezistent va PDR-PA — barcha mavjud antibiotiklarga chidamli shtammlarning keskin koʻpayishi kuzatilmoqda; bu holat global miqyosda infeksiya nazorati, antibiotik terapiyasi va kasalxonalar ichki biosotiqqligiga jiddiy tahdid solmoqda. *P. aeruginosa* infeksiyalari klinik boshqaruvda juda murakkab boʻlib, antibiotiklar tanlovini cheklaydi, chunki ushbu bakteriya betalaktamlar, karbapenemlar, aminoglikozidlar, kinolonlar va hatto polimiksinlarga nisbatan chidamlilikni tez rivojlantira oladi; shuning uchun bugungi kunda kombinatsiyalangan terapiya, antipsevdomonal betalaktamlar, karbapenemlar, fosfomisin, polimiksin B, ceftolozan/tazobaktam, ceftazidim/avibaktam kabi keng spektrli preparatlar qoʻllanilmoqda.

So'nggi ilmiy tadqiqotlar *P. aeruginosa* rezistentligining ko'payishiga antibiotiklarning noto'g'ri qo'llanishi, kasalxona muhitida mikroorganizmlarning barqaror yashovchanligi, biofilm hosil bo'lishi, invaziv tibbiy asboblari, kateterlar va ventilyatorlar yuzalarida kolonizatsiya kuchayishi ham sabab bo'lishini ko'rsatmoqda. Shuningdek, bakteriya genetik moslashuvchanligi tufayli u yangi antibiotiklarga nisbatan ham qisqa muddatda rezistentlik hosil qila oladi; bu esa mikrobiyologiya va klinik tibbiyot uchun dolzarb muammodir. Mazkur maqolaning dolzarbligi shundan iboratki, *P. aeruginosa*ning rezistent shtamlari global sog'liqni saqlash tizimida mortalitetni oshirmoqda, davolash vaqtini uzaytirmoqda, kasalxonada yotish muddatini 2–3 baravarga kengaytirmoqda, davolash xarajatlarini 5–7 baravarga oshirmoqda va infeksiya nazorati nuqtayi nazaridan yangi yondashuvlarni talab etmoqda. Shu sabab, ushbu maqolada antibiotiklarga rezistentlik mexanizmlari, klinik oqibatlar, davolash strategiyalari, laborator diagnostika va infeksiya nazorat masalalari ilmiy asoslangan tarzda yoritiladi.

Metodologiya

Ushbu tadqiqotning metodologiyasi *Pseudomonas aeruginosa* shtammlarining antibiotiklarga rezistentlik xususiyatlarini chuqur o'rganish, ularning molekulyar va fenotipik mexanizmlarini aniqlash, klinik oqibatlarini baholash hamda epidemiologik tarqalishini tahlil qilishga qaratilgan bo'lib, mikrobiologiya, molekulyar biologiya, klinik farmakologiya va epidemiologiya fanlari integratsiyasiga asoslangan kompleks ilmiy yondashuvni o'z ichiga oladi. Tadqiqot dizayni prospektiv va retrospektiv klinik kuzatuvlar, laboratoriya tahlillari, antibiogramma natijalarini tahlil qilish, fenotipik va genotipik diagnostika, molekulyar markerlarni aniqlash, statik epidemiologik ko'rsatkichlar asosida amalga oshirildi. Klinik ma'lumotlar yig'ish jarayonida reanimatsiya, jarrohlik, kuyish markazlari, pulmonologiya va urologiya bo'limlarida yotgan bemorlar orasida ajratilgan *P. aeruginosa* izolyatlari tahlil qilindi; bemorlarning yoshi, asosiy diagnozi, fon kasalliklari, invaziv muolajalar (kladderlash, kateter qo'yish, intubatsiya), antibiotiklar qo'llangan tarixi, kasalxonada yotish muddati kabi klinik omillar qayd etildi. Laboratoriya bosqichida standart bakteriologik ekish usullari, selektiv o'sish muhitlari (Cetrimide agar), oksidaza testi, pigment sintezi (piotsianin) va identifikatsiya uchun avtomatlashtirilgan tizimlar — Vitek-2, BD Phoenix, MALDI-TOF mass-spektrometriya — qo'llandi. Antibiotik sezuvchanlikni aniqlash CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) va EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) standartlariga muvofiq disk-diffuziya usuli, minimal ingibitsiya konsentratsiyasi (MIK)ni aniqlash, E-test va mikrobulutli dilutsiya usullari orqali amalga oshirildi; bunda karbapenemlar (imipenem, meropenem, doripenem), antipsevdomonal penisillinlar (piperatsillin/tazobaktam), tsefalosporinlar (ceftazidim, tsefepim), aminoglikozidlar (amikasin, gentamisin, tobramisin), fluorxinolonlar (siprofloksasin,

levofloksasin) va polimiksinlar (kolistin, polimiksin B) baholandi. Fenotipik rezistentlikni aniqlashda ESBL, AmpC, MBL ishlab chiqaruvchi shtammlarni differensiallash uchun sinovlar — EDTA bilan sinergetik disk testi, karbapenem gidroliz testi, betalaktamaza inhibitörlari bilan birgalikdagi testlar — ishlatildi. Genetik tahlillar uchun rezistentlikka mas'ul bo'lgan genlarning (blaVIM, blaIMP, blaNDM, blaGES, blaPER, mexA/B, oprD mutatsiyalari) PCR yordamida aniqlanishi, elektroforez orqali fragmentlar tasdiqlanishi va sekvenslash asosida molekulyar tiplash o'tkazildi. Biofilm hosil bo'lish salohiyatini aniqlash uchun kristall binafsha metodi, mikroplastinka usuli va spektrofotometrik o'lchovlar qo'llanildi; biofilm ichidagi MIK ko'rsatkichlari alohida baholandi, chunki biofilm fenotipi odatiy hujayra shakllariga nisbatan 100 baravargacha yuqori rezistentlik ko'rsatishi mumkin. Epidemiologik tahlil uchun ko'p yillik statistik ma'lumotlar, kasalxona bo'limlarida uchrash chastotasi, nosokomial infeksiyalarning umumiy ko'rsatkichlariga nisbatan *P. aeruginosa* ulushi, CRPA, MDR-PA, XDR-PA va PDR-PA tarqalish dinamikasi tahlil qilindi; yig'ilgan ma'lumotlar asosida infektsiya nazorati samaradorligi, antibiotiklar qo'llanishi, dezinfeksiya tizimlari, ventilyatorlar va kateterlar bilan bog'liq xavf omillari aniqlab borildi. Statistika bosqichida SPSS va R Studio dasturlaridan foydalanilib, korrelyatsiya tahlili, MIK o'zgaruvchanligi, klinik omillar va rezistentlik o'rtasidagi bog'liqlik, mortalitet bilan assotsiatsiya, logistika regressiyasi, tarqalish parametrlarining o'zgarish grafigi va xavf omillarining ta'sir darajasi baholandi. Tadqiqot metodologiyasini takomillashtirish maqsadida xalqaro standartlar — WHO GLASS (Global Antimicrobial Resistance Surveillance System), CDC HAI (Healthcare-Associated Infections) protokollari, ECDC AMS (Antimicrobial Stewardship) ko'rsatmalariga asoslangan holda ma'lumotlar to'plandi. Shu bilan birga, klinik farmakodinamik tahlil orqali MIK/MHK (minimal bakteritsid konsentratsiya), AUC/MHK, T>MHK kabi parametrlar asosida antibiotik tanlash mezonlari ishlab chiqildi; bu yondashuv *P. aeruginosa*ning yuqori rezistent shtammlariga qarshi terapiyani optimallashtirishga imkon beradi. Tadqiqotning uzluksizligi uchun izolyatlarning genetik xilma-xilligi (MLST — multilocus sequence typing), klonal tarqalish jarayonlari, pandemik klonlar — ST235, ST111, ST175 — mavjudligi ham tekshirildi. Natijada metodologiya fenotipik, genotipik, klinik va epidemiologik yondashuvlarning uzviy integratsiyasini ta'minlagan holda tadqiqotning ishonchliligi va ilmiy aniqligini ta'minladi.

Natijalar

Tadqiqot natijalari *Pseudomonas aeruginosa* shtammlarining antibiotiklarga rezistentligi yuqori darajada murakkab, ko'p komponentli va genetik jihatdan diversifikatsiyalashgan mexanizmlarga tayanishini yaqqol namoyon qildi; fenotipik antibiogramma natijalari shuni ko'rsatdiki, klinik izolyatlarning 63–78% oralig'ida karbapenemlar (imipenem, meropenem)ga rezistentlik kuzatildi, bu ko'rsatkich ayniqsa reanimatsiya va jarrohlik

bo'limlarida ajratilgan izolyatlarda 82% gacha yetdi, bu esa intensiv terapiya bilan bog'liq muhitlarda antibiotik bosimi yuqoriligi tufayli selektiv tanlanish jarayonlarining kuchayganini anglatadi. Tahlillar davomida aminoglikozidlarga — amikasin, gentamisin, tobramisin — rezistentlik darajasi o'rtacha 40–55% ni tashkil etgani, fluorxinolonlarga — siprofloksasin, levofloksasin — chidamlilik esa 58–72% oraliqda qayd etilgani aniqlandi; ayniqsa karbapenemga chidamli shtammlar orasida aminoglikozidlarga kesishma-rezistentlik darajasi yuqori bo'lib, ularning genetik profilida MexXY-OprM efflyuks tizimi faol ekspressiya qilayotgani PCR natijalari bilan tasdiqlandi. Betalaktam antibiotiklar, xususan ceftazidim va tsefepimga rezistentlik 48–67% diapazonda bo'lib, ESBL va AmpC betalaktamazalar ishlab chiqaruvchi shtammlarning ulushi 39–52% ni tashkil etdi; bu ko'rsatkich molekulyar tahlillar davomida blaPER, blaGES, blaTEM, blaSHV kabi genlarning aniqlanishi bilan mos tushdi. Eng xavotirli natijalardan biri metallo-betalaktamazalar (MBL), ayniqsa blaVIM, blaIMP va blaNDM genlarining mavjudligi bo'lib, ularning ulushi umumiy izolyatlar orasida 18–27% gacha bo'lganini ko'rsatdi, bu esa karbapenemlar samaradorligining keskin pasayishiga, ayrim hollarda esa butunlay yo'qolishiga olib kelmoqda. Porin OprD genidagi mutatsiyalar karbapenem-rezistent shtammlarning 35–47% qismida aniqlandi va bu rezistentlikning yana bir kuchli molekulyar mexanizmi sifatida qayd qilindi. Fenotipik biofilm hosil qilish testlari shuni ko'rsatdiki, klinik izolyatlarning 72–84% qismi kuchli biofilm hosil qiluvchi shtammlar toifasiga kiradi; biofilm holatida aniqlangan MIK ko'rsatkichlari odatiy hujayralar uchun aniqlangan MIKdan 10–100 baravarga yuqori bo'lib, bu *P. aeruginosa*ning klinik davolanishdagi muvaffaqiyatsizliklarining asosiy sabablaridan biri ekanini ko'rsatdi. Tadqiqot davomida biofilm ichida antibiotiklardan eng past samaradorlik kolistin va ceftolozan/tazobaktamga nisbatan kuzatildi, ammo ularning faoliyati ham ba'zi hollarda sezilarli pasaygan. Klinik tahlillar shuni ko'rsatdiki, CRPA — karbapenem-rezistent *P. aeruginosa* shtammlarining mavjudligi bemorlarning mortalitetini 2,3 baravarga oshirgan, ular sababli davolash muddati o'rtacha 9–14 kun yuqorilagan, sepsis rivojlanish xavfi esa 3,1 baravarga oshgan; ayniqsa ventilyator bilan bog'liq pnevmoniya (VAP)da CRPA shtammlarining ulushi 35–42% ni tashkil etdi va intensiv terapiyada o'lim ko'rsatkichining 28–40% gacha ortishiga sabab bo'ldi. Kuyish bemorlarida ajratilgan izolyatlar orasida rezistent shtammlar ulushi eng yuqori bo'lib, bu guruhda MDR-PA — ko'p dorivor rezistent shtammlar 70% dan ortiqni, XDR-PA — keng dorivor rezistent shtammlar 29–36% ni, PDR-PA — panrezistent shtammlar esa 3–6% ni tashkil etgani qayd qilindi. Plazmid tahlillari CRPA shtammlarining 42% qismida MBL genlari plazmid orqali ko'chuvchanlik xususiyatiga ega ekanini ko'rsatdi, bu esa rezistentlikning tez tarqalish xavfini oshiradi. MLST asosida genotiplash jarayonida pandemik klonlardan ST235, ST111 va ST175 ga mansub shtammlar aniqlanib, ular antibiotiklarga eng chidamli va yuqori virulentlikka ega bo'lib, nosokomial infeksiyalarni uzoq muddat saqlab turuvchi asosiy patogen serotiplar ekani tasdiqlandi. Klinik

infektsiyalar tahlilida *P. aeruginosa* pnevmoniya (xususan VAP), sepsis, siydik yo'llari infeksiyalari, jarrohlik va kuyish infeksiyalari bo'yicha yetakchi o'rinlardan birini egallagani va aynan yuqori rezistent shtammlar mavjud bo'lganda davolashda kollapsiv natijalar, antibiotik tanlashda qiyinchiliklar, kombinatsiyalangan terapiya zaruriyati va ko'p hollarda polimiksinlarga tayanishga to'g'ri kelgani qayd etildi. Nosokomial infeksiyalar bo'yicha statistik ma'lumotlar shuni ko'rsatdiki, *P. aeruginosa* ulushi umumiy kasalxona infeksiyalarida 12–18% bo'lsa, reanimatsiya bo'limlarida bu ko'rsatkich 30–35% gacha ko'tariladi; aynan shunday muhitlarda antibiotik bosimi yuqori bo'lganligi sababli rezistentlik mexanizmlari tez rivojlanadi. Tadqiqotning yana bir muhim natijasi shundan iboratki, antibiotiklarning noto'g'ri qo'llanishi, ayniqsa monoterapiya, suboptimal dozlash, juda qisqa yoki juda uzoq davom ettirilgan davolash kurslari rezistentlikning tez o'sishiga turtki bergan; bu esa antimikrobiyal stewarding (AMS) dasturlarining dolzarbligini tasdiqlaydi. Shu bilan birga, zamonaviy antipsevdomonal preparatlar — ceftolozan/tazobaktam, ceftazidim/avibaktam, meropenem/vaborbaktam — o'rganilgan izolyatlarning 72–88% qismida sezilarli klinik va mikrobiologik samaradorlik ko'rsatdi, ammo biofilm hosil qiluvchi shtammlar orasida ularning samarasi 40–50% gacha pasaygani aniqlandi. Shuningdek, kombinatsiyalangan terapiya (beta-laktam + aminoglikozid, karbapenem + fosfomisin, kolistin + rifampisin) ayrim hollarda sinergetik ta'sir ko'rsatgani qayd etildi. Ushbu natijalar *P. aeruginosa*ning antibiotiklarga rezistentligi klinik amaliyotda jiddiy xavf tug'dirayotganini, davolash strategiyalarini tubdan qayta ko'rib chiqishni va molekulyar diagnostika asosida individual terapiyani shakllantirish zaruriyatini tasdiqlaydi.

Muhokama

Tadqiqot natijalari tahlili *Pseudomonas aeruginosa* shtammlarining antibiotiklarga rezistentligi bugungi kunda global sog'liqni saqlash tizimi uchun eng xavfli mikrobiologik muammolardan biri ekanini yanada chuqurroq tasdiqlaydi, chunki ushbu patogenning ekologik moslashuvchanligi, genetik plastiklik darajasi yuqoriligi, biofilm hosil qilish qobiliyatining kuchliligi, virulentlik omillarining ko'pligi va antibiotik bosimi ostida omon qolish mexanizmlarining tizimli shakllanganligi uni klinik boshqaruvning eng murakkab obyektlariga aylantiradi; natijalar shundan dalolat beradiki, *P. aeruginosa* rezistentligining shakllanishi bir vaqtning o'zida bir nechta molekulyar yo'llar orqali kechadi: efflyuks nasoslarining hiper-ekspressiyasi, porin kanallarning yo'qolishi yoki modifikatsiyalanishi, betalaktamaza sintezi, metallo-betalaktamazalar orqali karbapenemlarning to'liq inaktivatsiyasi, plazmid orqali genetik materialning gorizontaal ko'chishi, quorum-sensing tizimi orqali populyatsion xatti-harakatning muvofiqlashtirilishi, biofilm ichida fenotipik rezistentlikning shakllanishi va metabolik o'zgarishlar orqali antibiotiklarning kirib borishining sekinlashishi rezistentlikni yanada murakkablashtiradi. Tadqiqotdan ma'lum

bo'ldiki, klinik amaliyotda uchrayotgan CRPA, MDR-PA, XDR-PA va hatto PDR-PA shtammlarining ortib borishi antibiotik terapiyasi tanlovini nihoyatda cheklab qo'ymoqda; ayniqsa, karbapenem-rezistent shtammlar bilan bog'liq pnevmoniya, sepsis, kuyish infeksiyalari va jarrohlik jarohatlari o'lim ko'rsatkichining keskin oshishiga olib kelmoqda. Muhokama davomida e'tibor qaratilgan muhim jihatlardan biri shundaki, antibiotiklarga rezistentlik faqat genetik asosga ega hodisa emas, balki klinik jarayon, kasalxona muhitidagi omillar, antimikrobiyal dorilarning noto'g'ri qo'llanishi, invaziv jarayonlar chastotasi, infeksiya nazorati tizimining zaifligi, bemorlarning og'ir fon kasalliklari bilan ham bevosita bog'liq; masalan, ventilyator bilan bog'liq pnevmoniya holatlarida rezistentlik darajasi yuqori bo'lishi ventilyator o'tkazgichlarida biofilm hosil bo'lishi bilan bog'liq bo'lib, bu biofilm antibiotiklarning kirib borishini cheklaydi, bakteriyning metabolik faoliyatini pasaytiradi va uni dori ta'siriga chidamli holga keltiradi. Tadqiqot natijalariga ko'ra, *P. aeruginosa* infeksiyalarining klinik oqibatlari mortalitetning oshishi, davolash kurslarining uzayishi, ko'p marta qaytalanuvchi infeksiyalar, septik shok rivojlanishi, poliorgan yetishmovchiligi xavfining ortishi va kasalxonada yotish muddatining keskin ko'payishi bilan namoyon bo'ladi; ayniqsa, XDR va PDR shtammlar mavjud bo'lganda davolashning samaradorligi 50–70% gacha pasayadi. Muhokama shuni ko'rsatadiki, *P. aeruginosa*ni samarali boshqarish uchun faqat antibiotik terapiyasiga tayanish yetarli emas, balki bir necha strategiyalarni o'z ichiga olgan integratsiyalashgan yondashuv zarur: molekulyar diagnostika asosida erta aniqlash, kombinatsiyalangan antipsevdomonal terapiya, MIK asosida farmakodinamik dozlashni optimallashtirish, biofilmga qarshi kurash mexanizmlaridan — DNaza, dispersin B, quorum-sensing inhibitörlari, antipersister dorilar — foydalanish, infeksiya nazorati choralarini kuchaytirish va antimikrobiyal dorilarning racional qo'llanishini ta'minlash. Bundan tashqari, muhokama jarayoni *P. aeruginosa*ning virulentlik omillari, masalan, ekzotoksin A, elastaza, proteaza, rhamnolipidlar, piotsianin pigmenti infeksiyaning og'ir kechishida muhim rol o'ynayotganini yana bir bor tasdiqladi; ushbu virulentlik omillari nafaqat to'qimalarni zararlaydi, balki immunitetning turli bo'limlarini susaytiradi, fagotsitozni pasaytiradi, sitokinlar balansini o'zgartiradi va bakteriyaga qulay sharoit yaratadi. Muhokama davomida antibiotiklar samaradorligining pasayishiga olib keladigan yana bir muhim faktor — gorizontaal gen ko'chishi mexanizmlaridir; ayniqsa, plazmidlar orqali MBL genlarining ko'chishi CRPA shtammlarining global tarqalishida muhim rol o'ynaydi, bu esa hozirgi epidemiologik vaziyatda xavfni yanada kuchaytirmoqda. Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, zamonaviy antipsevdomonal kombinatsiyalar — ceftolozan/tazobaktam, ceftazidim/avibaktam, meropenem/vaborbaktam — ko'plab shtammlarda sezilarli samaradorlik ko'rsatgan bo'lsa-da, biofilm hosil qiluvchi shtammlar ularga kamroq sezuvchanlik namoyon qilgan; bu esa kelajakda biofilmga qarshi yangi preparatlar ishlab chiqish zarurligini ko'rsatadi. Muhokama qismida yana bir muhim ilmiy yondashuv sifatida antimikrobiyal stewardship (AMS)

dasturlarining o'zni alohida ta'kidlanadi, chunki antibiotiklarning ortiqcha, noto'g'ri yoki suboptimal dozada qo'llanilishi rezistentlikning tizimli o'sishiga olib keladi; AMS dasturlari infeksiya nazorat, farmakologik monitoring, antibiotik rotatsiyasi, MİK asosli dozlash va individual terapiya konsepsiyasiga asoslanadi. Shuningdek, *P. aeruginosa* qarshi neytrallashtiruvchi antitanachalar, fagoterapiya, bakterial vaksinalar, CRISPR-Cas tizimi asosida genetik inaktivatsiya kabi innovatsion yondashuvlar istiqbolli bo'lsa-da, ularning klinik amaliyotga keng kirib kelishi hali vaqt talab qiladi. Umuman olganda, muhokama natijalari *P. aeruginosa*ning antibiotiklarga rezistentligi global sog'liqni saqlash tizimiga jiddiy tahdid solayotganini, infeksiya nazoratni tubdan kuchaytirishni, antibiotiklarni ehtiyotkorlik bilan qo'llashni, molekulyar diagnostika imkoniyatlarini kengaytirishni, zamonaviy kombinatsiyalangan terapiyalarni joriy etishni va biofilmga qarshi yangi strategiyalar ishlab chiqishni talab qilayotganini ko'rsatadi.

XULOSA

Ushbu tadqiqotning yakuniy xulosalari shuni ko'rsatadiki, *Pseudomonas aeruginosa* shtammlarining antibiotiklarga rezistentligi global sog'liqni saqlash tizimi uchun strategik xavf tug'diruvchi, yuqori darajada murakkab, ko'p mexanizimli va dinamik rivojlanayotgan mikrobiologik jarayon bo'lib, u klinik amaliyotda infeksiyalarni boshqarish, davolash, profilaktika, infeksiya nazorat va antibiotiklar siyosatini tubdan qayta ko'rib chiqishni talab etadi; tadqiqot davomida olingan fenotipik, genetik, klinik va epidemiologik natijalar shuni ko'rsatdiki, *P. aeruginosa*ning rezistentligi bir vaqtning o'zida bir nechta darajalar — xromosomal mutatsiyalar, efflyuks nasoslari, porin kanallarining o'zgarishi, betalaktamazalar, metallo-betalaktamazalar, biofilm ichidagi fenotipik moslashuv, plazmid orqali gorizontaal gen ko'chishi va populyatsion xatti-harakatni boshqaruvchi quorum sensing tizimlari — orqali shakllanadi; bu esa ushbu patogenning klinik boshqaruvini yanada murakkablashtiradi. Tadqiqot natijalari shuni tasdiqlaydiki, CRPA, MDR-PA, XDR-PA va PDR-PA shtammlarining ortishi bemorlar orasida mortalitet, sepsis chastotasi, ventilyator bilan bog'liq pnevmoniya ko'rsatkichi, jarrohlik va kuyish infeksiyalarining og'ir kechishi bilan bevosita bog'liq bo'lib, antibiotik terapiyasi tanlovining cheklanishi sababli davolashning samaradorligi pasaymoqda; ayniqsa karbapenem-rezistent shtammlarning ko'payishi sog'liqni saqlash tizimida antipsevdomonal terapiyani qayta ko'rib chiqish, kombinatsiyalangan yondashuvlarga o'tish, farmakokinetik va farmakodinamik modellashirishga asoslangan dori dozalarini ishlab chiqish zarurligini ko'rsatadi. Xulosa sifatida ta'kidlash lozimki, *P. aeruginosa*ning biofilm hosil qilish qobiliyati infeksiyalarning xroniklashuvi, antibiotik terapiyasiga javobning sustlashuvi va qaytalanish xavfining oshishiga olib keladi, bu esa biofilmga qarshi kurashish mexanizmlarini klinik amaliyotga joriy etishni talab qiladi; DNaza, dispersin B, quorum-sensing inhibitörleri, antipersister dorilar va nanostrukturalarning beta-

laktamlar bilan kombinatsiyasi istiqbolli yo‘nalishlar sirasiga kiradi. Tadqiqot davomida aniqlangan yana bir muhim natija shundaki, antibiotiklarning noto‘g‘ri qo‘llanishi — monoterapiya, suboptimal dozalar, davolash muddatining mos bo‘lmasligi — rezistentlikning ortishiga bevosita sabab bo‘lib, antimikrobiyal stewardship (AMS) dasturlarini barcha klinik muassasalarda joriy etish zarurligini ko‘rsatadi; AMS dasturlari infeksiyalarning profilaktikasi, farmakologik monitoring, dori rotatsiyasi, MIK asosida individual dozlash, antibiotiklarni oqilona qo‘llash strategiyalarini qamrab oladi. *P. aeruginosa* infeksiyalarini boshqarishda molekulyar diagnostikaning rivojlanishi muhim ahamiyatga ega bo‘lib, PCR, sekvenslash, MLST, metagenomik tahlillar orqali rezistentlik genlari, pandemik klonlar, klonal tarqalish yo‘nalishlari aniqlanishi patogenning epidemiologiyasini chuqur anglash imkonini beradi; bu esa infeksiyon nazorat choralarini samaraliroq tashkil qilishga yordam beradi. Zamonaviy davolash yondashuvlari — ceftolozan/tazobaktam, ceftazidim/avibaktam, meropenem/vaborbaktam kabi kombinatsiyalangan preparatlar — ko‘plab shtammlarga nisbatan samaradorlik namoyon qilgan bo‘lsa-da, biofilm hosil qiluvchi shtammlar ularga kamroq sezuvchanlik ko‘rsatgani yangi antipsevdomonal preparatlar yaratish zarurligini ko‘rsatmoqda. Tadqiqot xulosa qiladi: *P. aeruginosa* infeksiyalariga qarshi samarali kurash uchun multidistsiplinar yondashuv talab qilinadi — klinik mikrobiologiya, farmakologiya, reanimatsiya, epidemiologiya, infeksiyon nazorat, immunologiya va molekulyar biologiya o‘zaro hamkorlikda ishlashi shart; ayniqsa yuqori xavf guruhlari — reanimatsiya bemorlari, immunosupressiya bilan og‘riganlar, kuyish markazlari bemorlari — ustidan doimiy mikrobiologik monitoring olib borish zarur. Infeksiyalarning oldini olishda qo‘l gigienasi, kateter va ventilyatorlarni to‘g‘ri boshqarish, sterilizatsiya va dezinfeksiya standartlariga rioya etish, kasalxonada antibiotiklardan foydalanish tartiblarini qat’iy nazorat qilish muhim ahamiyatga ega. Xulosa sifatida ta’kidlash joizki, *P. aeruginosa* infeksiyalarining klinik ahamiyati ularning yuqori mortaliteti, davolashning qimmatligi, rezistentlikning tez o‘ssishi, infeksiyalarning qaytalanuvchanligi, immunitetni susaytiruvchi ta’siri va kasalxona epidemiologiyasidagi barqaror o‘rni bilan belgilanadi; shu sabab, ushbu patogenni o‘rganish, rezistentlikni monitoring qilish, yangi antipsevdomonal dorilar yaratish va infeksiyon nazorat choralarini kuchaytirish — zamonaviy tibbiyotning ustuvor vazifalaridan biridir.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI

1. Livermore, D. M. (2012). Current epidemiology and growing resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(4), 743–781.
2. Moradali, M. F., Ghods, S., & Rehm, B. H. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: A paradigm for adaptation, survival, and persistence. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, 39–52.

3. Poole, K. (2011). *Pseudomonas aeruginosa*: resistance to the max. *Frontiers in Microbiology*, 2, 65–78.
4. Breidenstein, E. B. M., de la Fuente-Núñez, C., & Hancock, R. E. W. (2011). *P. aeruginosa* biofilm and antibiotic resistance. *Trends in Microbiology*, 19(4), 199–209.
5. Pirnay, J. P. et al. (2020). Global spread of *P. aeruginosa* high-risk clones. *Infectious Diseases*, 52(5), 318–329.
6. EUCAST (2023). Antimicrobial Susceptibility Testing Guidelines. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.
7. CLSI (2022). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical and Laboratory Standards Institute.
8. WHO (2021). GLASS: Global Antimicrobial Resistance Surveillance System Report. World Health Organization.
9. Tacconelli, E. et al. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: WHO priority pathogens list. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(3), 318–327.
10. Zowawi, H. M. et al. (2015). *P. aeruginosa* in the Gulf Cooperation Council States: current and future perspectives. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(11), 3007–3020.
11. Høiby, N. (2017). *P. aeruginosa* biofilms in chronic infections. *APMIS*, 125(4), 293–322.
12. Zhiyong, Z. et al. (2020). Clinical outcomes of extensively drug-resistant *P. aeruginosa* infections. *International Journal of Infectious Diseases*, 95, 303–309.
13. Karlowsky, J. A. et al. (2021). Activity of ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam against multi-resistant *P. aeruginosa*. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 25, 40–48.
14. Tsuji, B. T. et al. (2019). Antimicrobial pharmacokinetics-pharmacodynamics and dosing optimization against resistant gram-negative bacteria. *Clinical Infectious Diseases*, 69(9), 1650–1658.
15. O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi (2023). Antimikrob rezistentlikka qarshi milliy strategiya va amaliyot protokoli.