

В.Ю. МИШИН, Т.В. МЯКИШЕВА, А.В. МИШИНА

УДК 616.24-002.5:615.03

Московский государственный медико-стоматологический университет

Эффективность различных методов введения противотуберкулезных препаратов во II B режиме химиотерапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с позиций медицины доказательств

Мишин Владимир Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 2

тел.: (495) 694-05-63, 9-910-436-56-88, e-mail: mishin.vy@mail.ru

Проведено контролируемое клиническое исследование сравнительной эффективности различных методов введения противотуберкулезных препаратов во II B режиме химиотерапии у 120 впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. Показано, что наиболее оптимальным и эффективным является II B режим химиотерапии при парентеральном введении инъекционных форм противотуберкулезных препаратов, что позволяет через 3 месяца добиться прекращения бактериовыделения в 92,5% случаев и закрытия каверн в легких у 80% больных. При этом клиническое излечение через 12 месяцев лечения составляло 97,5%. Медикаментозные осложнения как при парентеральном введении препаратов, так и при пероральном приеме отдельных и комбинированных лекарств выявлялись в одинаковом проценте случаев (17,5%, 20% и 12,5%), которые полностью купировались применением патогенетической терапии.

Ключевые слова: туберкулез легких, лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, противотуберкулезные препараты, химиотерапия туберкулеза, методы введения лекарств, медицина доказательств.

V.Y. MISHIN, T.V. MYAKISHEVA, A.V. MISHINA

Moscow State Medical and Dental University

Effectiveness of different methods of administration of antitubercular drugs in II B chemotherapy regimens at newly diagnosed patients with destructive pulmonary tuberculosis from the point of medical evidence

A controlled clinical study of the comparative effectiveness of different methods of introducing anti-tuberculosis drugs in the II B chemotherapy regimens in 120 patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis was conducted. It is shown that the most optimal and efficient is the II B chemotherapy regimen at parenteral administration of injectable anti-TB drugs, which allows for 3 month to halting of bacterial allocation in 92.5% of cases and the closing of caverns in the lungs of 80% of patients. In this clinically cured after 12 months of treatment was 97.5%. Medication complications as parenteral administration of drugs, and if with oral swallowed separate and combined drugs were detected in the same percentage of cases (17.5%, 20% and 12.5%), which completely stopped using pathogenic therapy.

Keywords: pulmonary tuberculosis, drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, TB drugs, chemotherapy of tuberculosis, methods of administration of drugs, medical evidence.

Клиническое излечение впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких является актуальной проблемой фтизиатрии в виду тяжелого течения заболевания, высокого риска развития множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ), возможности формирования хронического фиброзно-кавернозного туберкулеза с высокой эпидемиологической опасностью для здорового населения [13, 21, 23, 28, 30, 32].

Для лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких в соответствии с Приказом МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 года [22] и Национальным руководством по фтизиатрии от 2007 года [21] определен I режим химиотерапии, состоящий из основных противотуберкулезных препаратов (ПТП): изониазида, рифампицина, пиразинамида, стрептомицина (этамбутола). При этом клиническое излечение этой группы пациентов, зарегистрированных в 2008 году, составляло всего 31,5%, а фиброзно-кавернозный туберкулез у них сформировался в 45,5% случаев [25, 29]. Столь низкая эффективность лечения в первую очередь связана с повсеместным использованием оказавшегося неадекватным в РФ I режимом химиотерапии ВОЗ [22, 33], применение которого только за 7 лет привело к значительному нарастанию первичной МЛУ МБТ. Так, если в 2003 году первичная МЛУ МБТ в РФ составляла 7,8%, то в 2009 — 15,4%, т.е. возросла почти в 2 раза. При этом в 2009 году в РФ нет ни одного федерального округа с уровнем первичной МЛУ менее 10% [25, 29].

Такой высокий уровень первичной МЛУ МБТ, как правило, сочетается с высоким уровнем полирезистентности, в том числе к изониазиду и другим основным ПТП у 22,2-44,3% больных, а к рифампицину у 11,3 — 25,3% [2-16, 19, 21, 25, 26, 27, 30, 32, 34]. О какой эффективности I режима, состоящего из комбинации основных ПТП, впервые выявленных больных туберкулезом легких при уровне первичной МЛУ МБТ в РФ 15,4% вообще может идти речь и почему более 90% этих больных до сих пор продолжают лечиться этим режимом химиотерапии [25]?

Этим же Приказом МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 года и Национальным руководством по фтизиатрии от 2007 года для лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с высоким риском развития первичной МЛУ МБТ и в регионах, где первичная МЛУ превышает 5%, рекомендован IIБ режим химиотерапии, состоящий из изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, канамицина (амикацина) и фторхинолона [21, 22].

Для доказательства эффективности режимов химиотерапии лечения в 70-х годах XX столетия отечественными фтизиатрами впервые в мире была разработана методика многоцентровых контролируемых клинических исследований, которая позволяла обосновывать наиболее оптимальные комбинации ПТП в лечении больных туберкулезом [1, 28]. В настоящее время только рекомендации по лечению туберкулеза Американского торакального общества представляются с позиций медицины доказательств на основании контролируемых клинических исследований, имеющих AI или AII категории доказательства [34].

В отдельных регионах РФ в 2003-2010 годах были проведены контролируемые клинические исследования сравнительной эффективности IIБ и I режима химиотерапии в лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, имеющие AI или AII категории доказательства [2, 4, 6, 8, 9, 12, 13, 14, 16, 18, 20, 21, 24, 31, 32, 34]. При этом было установлено, что прекращение бактериовыделения было достигнуто более чем у 80% больных и закрытие каверн в легких — у 50%. При этом частота медикаментозных осложнений при обоих режимах химиотерапии не превышала 2-3% [2, 9, 16].

Основная роль в эффективности IIБ режима определяется бактерицидным действием новых ПТП — фторхинолонов и их

синергидным действием с другими основными ПТП [13, 15, 18, 32, 34]. В то же время использование I режима химиотерапии оказалось малоэффективным и вело к снижению этих показателей более чем в 2 раза. При этом более чем в 70% случаев установлено нарастание (индукция) лекарственной устойчивости ко многим, не только основным, но и резервным ПТП, в том числе к протионамиду, канамицину, циклосерину и даже к фторхинолонам, чего практически не наблюдалось при использовании IIБ режима [2, 3, 5, 7, 8, 9, 14, 15, 20, 21, 29]. Это свидетельствует о крайне низкой эффективности I режима, а его дальнейшее применение приведет только к резкому ухудшению эпидемиологической ситуации и распространению неизлечимых форм туберкулеза легких с МЛУ МБТ [13, 21, 25, 29]. К глубокому сожалению, в 2008-2009 годах при уровне первичной МЛУ МБТ по РФ 15,4% IIБ режим химиотерапии использовался только у 8,1% впервые выявленных больных туберкулезом [25].

В приведенных исследованиях с использованием IIБ режима химиотерапии применялись только таблетированные лекарственные формы ПТП (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, офлоксацин или левофлоксацин) или комбинированный препарат ломекомб с добавлением рифампицина и канамицина. Однако более высокая эффективность химиотерапии больных деструктивным туберкулезом легких, как это подчеркивали А.Е. Рабухин [23] и А.Г. Хоменко [28], особенно по показателю закрытия каверн, может быть достигнута только внутривенным использованием инъекционных форм ПТП [23]. В последние годы внедряется лимфотропный путь введения этих форм ПТП у больных туберкулезом подростков, при котором создаются условия пролонгированного поступления и создания в легких в зоне специфического поражения высоких концентраций лекарств и, как следствие, достигается высокий клинический эффект и имеет место более совершенный тип заживления туберкулеза легких [17]. В практике лечения больных туберкулезом легких при использовании IIБ режима химиотерапии лимфотропный путь введения ПТП не применялся.

Это требует совершенствования методов введения специфических лекарств для повышения эффективности лечения единственного эффективного в современных эпидемиологических условиях IIБ режима химиотерапии в лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, тем более что новые ПТП могут быть внедрены в клиническую практику не ранее 10-20 лет [13, 21].

Цель исследования: изучение сравнительной эффективности парентеральных методов введения изониазида, рифампицина, левофлоксацина и канамицина, таблетированных или комбинированных форм противотуберкулезных препаратов (ПТП) во IIБ режиме химиотерапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с позиций медицины доказательств.

Материал и методы исследования

Проведено контролируемое клиническое исследование по единому протоколу 120 впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с выделением микобактерий туберкулеза (МБТ) в возрасте 20-60 лет, которые в интенсивной фазе лечения в течение 3 месяцев, до получения микробиологических данных лекарственной чувствительности, лечились IIБ режимом химиотерапии. Мужчин было 74 (61,6%) и женщин — 46 (38,3%).

Больные рандомизированы на 3 группы. В 1-ю группу вошли 40 больных, которые получали лечение: лимфотропно — изониазид, рифампицин и/или канамицин, внутривенно —



Таблица 1.

Распределение больных в наблюдаемых группах по клиническим формам туберкулеза легких ($M \pm m$)

Группа больных	Число больных	Клиническая форма:		
		диссеминированная	инфильтративная	казеозная пневмония
1-я	Абс. — 40 % — 100	5 12,5±5,2	29 72,5±7,0	6 15,0±5,6
2-я	Абс. — 40 % — 100	4 10,0±4,7	33 82,5±6,0	3 7,5±4,2
3-я	Абс. — 40 % — 100	4 10,0±4,7	32 80,0±6,3	4 10,0±4,7

Таблица 2.

Распределение больных в наблюдаемых группах по распространенности процесса и размерам каверн в легких ($M \pm m$)

Группа больных	Число больных	Распространенность:			Размеры каверн в диаметре:		
		до 1 доли	2 доли	3 и более долей	до 2 см	2-3 см	3 см и более
1-я	Абс. — 40 % — 100	14 35,0±7,5	19 47,5±7,9	7 17,5±6,0	12 30,0±7,2	22 55,0±7,8	6 15,0±5,6
2-я	Абс. — 40 % — 100	14 35,0±7,5	20 50,0±7,9	6 15,0±5,6	14 35,0±7,5	21 52,5±7,9	5 12,5±5,2
3-я	Абс. — 40 % — 100	15 37,5±7,6	20 50,0±7,9	5 12,5±5,2	16 40,0±7,7	19 47,5±7,8	5 12,5±5,2

Таблица 3.

Распределение больных в наблюдаемых группах по частоте и характеру первичной лекарственной чувствительности МБТ ($M \pm m$)

Группа больных	Число больных с МБТ(+)	Из них МБТ:			
		ЛЧ	МР	ПР	МЛУ
1-я	Абс. — 40 % — 100	21 52,5±7,9	3 7,5±4,1	9 22,5±6,6	7 17,5±6,0
2-я	Абс. — 40 % — 100	22 55,0±7,8	6 15,0±5,6	6 15,0±5,6	6 15,0±5,6
3-я	Абс. — 40 % — 100	22 55,0±7,8	4 10,0±4,7	8 20,0±6,3	6 15,0±5,6

Примечание: ЛЧ — лекарственно-чувствительные, МР — монорезистентные;
ПР — полирезистентные; МЛУ — множественно-лекарственно устойчивые

Таблица 4.

Прекращение бактериовыделения (МБТ) и закрытие каверн (CV) в легких через 3 месяца лечения у больных в наблюдаемых группах ($M \pm m$)

Группа больных	Число больных	МБТ– через 3 мес.	МБТ+ через 3 мес.	CV– через 3 мес.	CV+ через 3 мес.
1-я	Абс. — 40 % — 100	37 92,5±4,2	3 7,5±4,2	32 80,0±3,7*	8 20,0±3,7*
2-я	Абс. — 40 % — 100	33 82,5±6,0	7 17,5±6,0	17 42,5±7,8*	23 57,5±7,8*
3-я	Абс. — 40 % — 100	34 85,0±5,6	6 15,0±5,6	19 47,5±7,9*	21 52,5±7,9*

Примечание: * — $p < 0,05$ между группами

левофлоксацин, изониазид и/или рифампицин и перорально — пиразинамид, этамбутол. Лимфотропное введение ПТП осуществлялось по методике, разработанной в ЦНИИТ РАМН проф. Е.С. Овсянкиной и соавт. [17]. 2-ю группу составили 40 пациентов, которые получали раздельно перорально — изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, левофлоксацин

и внутримышечно — канамицин. В 3-ю группу сравнения вошли также 40 больных, которые получали перорально — комбинированные препараты, в комбинацию которых входили изониазид, рифампицин, этамбутол, пиразинамид и/или лемефлоксацин с обязательным добавлением не достающих для ИБ режима ПТП.



Распределение больных в наблюдаемых группах по клиническим формам туберкулеза легких представлено в табл. 1.

Как следует из табл. 1, клинические формы встречались практически в одинаковом проценте случаев ($p > 0,05$). При этом преимущественной клинической формой был инфильтративный туберкулез легких, который одинаково часто диагностирован у 72,5% пациентов 1-й группы, 82,5% — 2-й и 80% — 3-й ($p > 0,05$).

Распределение больных в наблюдаемых группах по распространенности процесса и размерам каверн в легких представлено в табл. 2. Из табл. 2 видно, что существенной разницы в различной распространенности процесса и размерам каверн в легких установлено не было ($p > 0,05$). Преимущественной была распространенность процесса в пределах 1-2 долей легкого (соответственно: в 1-й группе в 47,5% случаев, а во 2-й и 3-й группах в 50%) с размерами каверн 2-3 см в диаметре (соответственно: в 1-й группе в 55% случаев, во 2-й — 52,5% и в 3-й — в 47,5%) ($p > 0,05$).

Распределение больных в наблюдаемых группах по частоте и характеру первичной лекарственной устойчивости МБТ представлено в табл. 3. Как видно из табл. 3, соотношение штаммов МБТ с различной лекарственной чувствительностью было практически одинаковым ($p > 0,05$). При этом МЛУ в 1-й группе выявлялась у 17,5% больных, а во 2-й и 3-й — у 15% ($p > 0,05$).

Таким образом, больные в наблюдаемых группах были практически идентичны по половым, возрастным, клиническим и микробиологическим параметрам, что позволило объективно оценить эффективность ИБ режима химиотерапии при различных методах применения противотуберкулезных препаратов.

Результаты лечения оценивались по клиническим, микробиологическим и рентгено-томографическим показателям через 3 и 12 месяцев лечения.

Результаты исследования и их обсуждение

Прекращение бактериовыделения по методу посева и закрытие каверн в легких через 3 месяца интенсивной фазы химиотерапии у больных в наблюдаемых группах представлено в табл. 4. Как следует из табл. 4, у больных 1-й группы прекращение бактериовыделения установлено в 92,5% случаев, во 2-й группе — у 82,5% и в 3-й группе — у 85%, что было, соответственно: на 10% и 7,5% меньше, чем у пациентов 1-й группы ($p > 0,05$).

Наиболее существенная разница через 3 месяца интенсивной фазы химиотерапии установлена по показателю закрытия каверн в легких (табл. 4). Как представлено в табл. 4, в 1-й группе каверны в легких закрылись у 80% больных, у больных 2-й группы — в 42,5% случаев и у пациентов 3-й — в 47,5% случаев, что было. Соответственно, в 1,9 раза и 1,7 раза меньше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$).

Таким образом, использование ИБ режима у больных, которые получали лимфотропно — изониазид, рифампицин и/или канамицин, внутривенно — изониазид, рифампицин и/или левофлоксацин и перорально — пиразинамид, этамбутол, позволило через 3 месяца химиотерапии добиться прекращения бактериовыделения в 92,5% случаев и закрытия каверн в легких в 80%. В то же время как при пероральном применении отдельных или комбинированных ПТП, показатели прекращения бактериовыделения составляли, соответственно, 82,5% и 85%, но закрытие каверн в легких было почти в 2 раза меньше (42,5% и 47,5%) ($p < 0,05$).

Медикаментозные осложнения на ПТП выявлены у 7 больных (17,5±6,0%) больных 1-й группы, у 8 (20,0±6,3%) — 2-й и у 5 (12,5±5,2%) — 3-й группы ($p > 0,05$). У всех больных было выявлено транзиторное повышение аминотрансфераз, а у 10

пациентов имелись аллергические кожные проявления. Следует отметить, что применение левофлоксацина не вызывало осложнений при хорошей его переносимости. Применение гепатопротекторов и десенсибилизирующих лекарств позволило у больных 1-й, 2-й и 3-й групп купировать медикаментозные осложнения без отмены назначенной комбинации ПТП.

По мере получения данных лекарственной чувствительности МБТ, которая у 81 из 120 (67,5±3,4%) больных была получена в срок от 6 недель до 2 месяцев и у 39 (32,5±3,4%) — в срок от 2 до 3 месяцев, проводили коррекцию химиотерапии. Коррекция химиотерапии в эти сроки у 19 (47,5±7,9%) больных 1-й и 18 (45,0±7,8%) — 2-й группы носила последовательный характер с заменой отдельных основных ПТП (инъекционных или таблетированных), к которым была выявлена устойчивость МБТ, на резервные лекарства, к которым была сохранена чувствительность. У 18 (45,0±7,8%) больных 3-й группы, где применялись комбинированные препараты, это вызывало определенные трудности в виду необходимости полной отмены комбинированного лекарства, даже если устойчивость была только к одному компоненту, входящему в его состав (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол и/или ломефлоксацин) [16].

Следовательно, в современных эпидемиологических условиях при неуклонном нарастании первичной МЛУ МБТ применение таблетированных комбинированных ПТП, созданных на комбинации основных противотуберкулезных лекарств, у больных деструктивным туберкулезом легких имеет уже ограниченное применение, что ставит вопрос о создании комбинированных инъекционных форм лекарств для ИБ режима химиотерапии, например, комбинации канамицина (амикацина) и левофлоксацина, имеющих положительную взаимную фармакокинетику и фармадинамику [31].

Через 12 месяцев основного курса лечения клиническое излечение было достигнуто у 97,5±2,4% больных 1-й группы, у 87,5±5,2% — 2-й и у 90,0±4,7% — 3-ей ($p < 0,05$). При этом в 1-й группе 6,5±2,4% больных оставались бактериовыделителями, и у них сформировался фиброзно-кавернозный туберкулез легких с постоянным выделением МБТ. У больных 2-й и 3-й групп эти показатели составляли, соответственно: 12,5±5,2% и 10,0±4,7% ($p > 0,05$).

Таким образом, контролируемое клиническое исследование парентерального (лимфотропного и внутривенного) применения инъекционных форм ПТП, входящих во ИБ режим химиотерапии, создает условия для создания высоких концентраций в крови и в легких, что является определяющим фактором в повышении эффективности лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, а, следовательно, и качественного клинического излечения и предупреждения развития фиброзно-кавернозного туберкулеза легких с высоким уровнем МЛУ МБТ, не только к основным, но и сочетанию основных и резервных ПТП.

Выводы

1. У впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких наиболее оптимальным и эффективным является ИБ режим химиотерапии при парентеральном введении инъекционных форм противотуберкулезных препаратов, что позволяет через 3 месяца добиться прекращения бактериовыделения в 92,5% случаев и закрытия каверн в легких у 80% больных. При этом клиническое излечение через 12 месяцев лечения составляло 97,5%.

2. У впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких пероральное применение таблетированных или комбинированных противотуберкулезных препаратов во ИБ режиме химиотерапии является недостаточно эффективным, что позволяет через 3 месяца, соответственно: добиться



прекращения бактериовыделения в 85,2 и 85% случаев и закрытия каверн в легких — у 42,5 и 47,5% больных. При этом клиническое излечение через 12 месяцев лечения составляло, соответственно: 87,5 и 90%.

3. Медикаментозные осложнения на парентеральное введение противотуберкулезных препаратов выявляются у 17,5% больных, при пероральном приеме отдельных и комбинированных препаратов, соответственно: — у 20 и у 12,5%, которые купировались применением гепатопротекторов и десенсибилизирующих лекарств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алябина М.Г. Организация контролируемых клинических исследований по химиотерапии туберкулеза в Советском Союзе и их научно-практическое значение: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1975. — 42 с.
2. Ваниев Э.В. Эффективность химиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью МБТ: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2008. — 25 с.
3. Данилова Е.В. Особенности клинического течения и эффективность лечения больных туберкулезом органов дыхания с первичной лекарственной устойчивостью возбудителя: автореф. ... дис. канд. мед. наук. — М., 2005. — 24 с.
4. Ерохин В.В., Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Гиллер Б.Д. Казеозная пневмония. — М.: Медицина, 2008. — 191 с.
5. Казенный Б.Я. Клиническое и эпидемиологическое значение первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза: автореф. ... дис. канд. мед. наук. — М., 2004. — 28 с.
6. Келасова Н., Аксенова В. Эффективность лечения препаратом «Ломекомб» молодых больных туберкулезом легких // Врач, 2007. — № 8. — С. 32-33.
7. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Остропрогрессирующие деструктивные формы туберкулеза легких. — Ярославль, 2005. — 192 с.
8. Кононец А.С. Эффективность лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких в исправительных учреждениях ФСИН России: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2009. — 36 с.
9. Левашов Ю.Н., Мишин В.Ю., Краснов В.А., Елькин А.В., Степанов Д.В., Свистельник А.В., Смердин С.В., Мохирева Л.В. Многоцентровые исследования эффективности IIb режима химиотерапии с использованием комбинированного препарата «Ломекомб» при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с бактериовыделением // XVI российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — Тезисы докладов. — М., 2009. — С. 157.
10. Макиева В.Г. Течение и эффективность комплексного лечения больных остропрогрессирующим туберкулезом легких: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М., 2003. — 47 с.
11. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Васильева И.А. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью. // Пробл. туб., 2002. — № 12. — С. 18-23.
12. Мишин В.Ю. Химиотерапия туберкулеза легких // Пульмонология, 2008. — № 3. — С. 5-14.
13. Мишин В.Ю. Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. — 197 с.
14. Мишин В.Ю., Кононец А.С., Голубева Л.И. Эффективность и переносимость нового стандартного режима химиотерапии с использованием фторхинолонов у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких // Русский медицинский журнал, 2007. — Т. 15. — № 18 (299). — С. 1302-1305.

15. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. — М.: МИА, 2007. — 245 с.
16. Мишин В.Ю., Мякишева Т.В., Андрианова В.Ю., Боровицкий В.С., Ломова Л.А., Лузина Н.В., Мишина А.В., Осинцева И.Ю., Чурина Е.Г. Использование комбинированных противотуберкулезных препаратов в регионах с высоким уровнем первичной множественной лекарственной устойчивости возбудителя // XX Национальный конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. — М., 2010. — С. 367-368.
17. Овсянкина Е.С., Фирсова В.А., Губкина М.Ф., Кобулашвили М.Г., Охорзина Н.А. Применение регионального лимфотропного введения лекарственных препаратов в дифференциальной диагностике и комплексном лечении туберкулеза у подростков. — Методическое пособие ЦНИИТ РАМН. — М., 2008. — 18 с.
18. Падейская Е.Н. Таваник — возможности в терапии туберкулеза // Качественная клиническая практика, 2003. — № 1. — С. 4-12.
19. Паролина Л.Е., Казимирова Н.Е. Характеристика больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью // Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких. Материалы научной сессии, посвященной 85-летию ЦНИИТ РАМН. — М., 2006. — С. 117-118.
20. Паролина Л.Е., Казимирова Н.Е., Амирова З.Р. Фторхинолоны в лекарственной терапии прогрессирующего туберкулеза // XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. — Сб. трудов. — Казань, 2007. — С. 190.
21. Перельман М.А. Фтизиатрия. Национальное руководство / под редакцией М.И. Перельмана. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. — 506 с.
22. Приказ МЗ РФ от 21 марта 2003 года № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». — М., 2003. — 347 с.
23. Рабухин А.Е. Химиотерапия больных туберкулезом легких. — М.: Медицина, 1970. — 400 с.
24. Решетняк В.И., Соколова Г.Б. Роль фторхинолонов в лечении туберкулеза // Антибиотики и химиотерапия, 2003. — № 7. — С. 5-11.
25. Сон И.М., Скачкова Е.И., Стерлигов С.А., Кучерявая Д.А., Богородская Д.А., Одинцов В.Е. Отраслевые показатели противотуберкулезной работы в 2008-2009 гг. Статистические материалы. — М.: Триада, 2010. — 60 с.
26. Тунгусова О.С. Молекулярно-генетические аспекты развития лекарственной устойчивости в условиях угрозы развития эпидемии туберкулеза в Архангельской области: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Архангельск, 2004. — 34 с.
27. Филатова М.С. Особенности течения и лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 25 с.
28. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза легких. — М.: Медицина, 1980. — 279 с.
29. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2008 году. — М.: РПЦ-Прима, 2009. — 143 с.
30. Bastian I., Portaels F. (Бастиян И., Порталс Ф.) Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (перевод с английского). — М.: Медицина и жизнь, 2003. — 357 с.
31. Berning S. The role of fluorquinolones in tuberculosis today // Drugs, 2001. — V. 61. — № 1. — P. 9-18.
32. Brennan P., Young D. Handbook of Anti-Tuberculosis Agents // Tuberculosis, 2008. — Vol. 88. — № 2. — P. 85-170.
33. Guidelines for the Management of Drug-Resistant TB. — WHO, 1997. — 47 p.
34. Guidelines for the Treatment of Tuberculosis. — American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and Infectious Diseases Society of America, 2004. — P. 115.