

01.10.2011 г.

Цыбикова Э.Б., Сабгайда Т.П.

Результаты когортного анализа лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких

ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздравсоцразвития России, Москва

Tsybikova E.B., Sabgaida T.P.

The results of the cohort trial of management of primary patients with destructive lung tb in the rf: prospective analysis

Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow

Резюме. Данные когортного анализа в Российской Федерации (РФ) за 2008 год показали, что только немногим более половины (53,6%) от общего числа больных впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, начавших лечение, действительно завершают его в полном объеме. Наиболее частой причиной неэффективности курса химиотерапии у таких больных является его незавершенность или отказ больного от продолжения лечения.

Цель исследования: изучение результатов лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких в РФ по данным когортного анализа за 2008 год.

Методы исследования: Для проведения статистического исследования (корреляционный и регрессионный анализ) были использованы ретроспективные данные о результатах лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких по данным когортного анализа в 76 субъектах РФ за 2008 год. Для расчетов применялась программа STATISTICA 6.1 StatSoft, Inc.(2003).

Результаты. Статистическое исследование, проведенное на основании данных когортного анализа результатов лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких в РФ в 2008 г. показало, что в тех субъектах РФ, где наиболее часто регистрировались перерывы в лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, больные умирали достоверно чаще, чем в тех субъектах РФ, где число перерывов в лечении было наименьшим. В РФ в 2008 г. доля впервые выявленных больных, умерших от деструктивного туберкулеза легких, составила – 25,2% от общего числа неэффективно излеченных или прервавших лечение больных. В субъектах РФ, где наиболее часто в комплексном лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких применялись хирургические методы, достоверно чаще регистрировались случаи их эффективного излечения по сравнению с теми субъектами РФ, в которых применение хирургических методов в комплексном лечении таких больных было редким и носило эпизодический характер. Отсутствие достоверных корреляционных связей между перерывами в КХТ и распространением МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, по-видимому, было обусловлено большим разбросом данных о наличии МЛУ МБТ у больных туберкулезом, что указывает на недостаточное качество проводимых исследований.

Выводы. Данные когортного анализа за 2008 г. показали, что в РФ эффективность лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких остается на низком уровне и лишь 53,6% больных действительно завершают его в полном объеме. Каждый перерыв в лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, существенно повышает риск смертельного исхода. Чем чаще используются хирургические методы в комплексном лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, тем выше его эффективность.

Ключевые слова. Когортный анализ, исходы лечения, впервые выявленные больные, туберкулез легких, хирургическое лечение.

Summary. Background: It is generally considered that in the RF just a little than half (=53.6%) of primary patients with destructive lung TB with initiated therapy course really had completed it in full scale. Most common cause of inefficiency of chemotherapy course is lack of its completion or refusal of a patient to continue treatment.

Methods: Retrospective data from the RF cohort trial for 2008 in 76 RF local districts on the outcomes of treatment of primary patients with destructive lung TB in the RF were used for correlation and regression analysis in this statistical survey. A program STATISTICA 6.1 StatSoft, Inc.(2003) was used for calculation.

Results: Statistical analysis of retrospective data from the RF cohort trial for 2008 on the results of treatment of primary patients with destructive lung TB in the RF demonstrated that in those RF districts where discontinuation/intermittence in treatment were registered more often, the patients also died reliably more often, while in those RF districts where discontinuation/intermittence in treatment were registered less often, the patients also died reliably less often.

In 2008, 25.2% of total TB mortality in the RF in insufficiently treated/treatment discontinued TB patients had fallen into the group of primary patients with destructive lung TB (died from this destructive TB).

In those RF districts where surgical treatment in comprehensive treatment of primary patients with destructive lung TB was registered more often, the efficient cure occurred reliably also more often, while in those RF districts where surgical treatment in comprehensive treatment of primary patients with destructive lung TB was registered less often, i.e. was rarely/occasionally implemented, the efficient cure occurred reliably more rarely.

Discussion: Interestingly, the utilized here cohort trial pointed no verifiable correlations between intermittence in comprehensive chemotherapy and multidrug resistance Mycobacterium tuberculosis. This lacuna could readily be pre-determined by widespread variability of data concerning multidrug resistance Mycobacterium tuberculosis. This drawback of the trial necessitates further prospective studies.

Conclusions: Analysis of the data from the cohort trial demonstrated that efficiency of treatment of primary patients with destructive lung TB is still of low grade: only 53.6% of them did complete it in full scale. Every interruption due to discontinuation/intermittence of the treatment course for the primary patients with destructive lung TB constitutively elevated the risk of mortal outcome. The more often the surgical treatment is implemented in comprehensive treatment of primary patients with destructive lung TB, the more efficient the management was.

Key words. cohort analysis, treatment outcomes, destructive lung TB, primary patients, surgical treatment.

Когортный анализ является ключевым средством оценки эффективности лечения больных туберкулезом. Стандартные исходы лечения по данным когортного анализа квалифицируются следующим образом: излечение (эффективный курс химиотерапии - КХТ), неудача лечения (неэффективный КХТ), перерыв КХТ (на 2 и более месяцев подряд) или его прекращение, смерть (от туберкулеза или от других причин), а также переезд больного (выбыл) [6]. Существенное снижение заболеваемости туберкулезом может быть достигнуто только при успешном излечении не менее 70-85% впервые выявленных больных туберкулезом, сопровождающимся бактериовыделением, определяемым простой микроскопией мокроты [6,9]. Между тем, данные когортного анализа в Российской Федерации (РФ) за 2007 - 2008 годы показывают, что только немногим более половины впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, начавших лечение, действительно завершают его в полном объеме (53,6% в 2008 г. и 53,3% в 2007 г.) (рис.1).

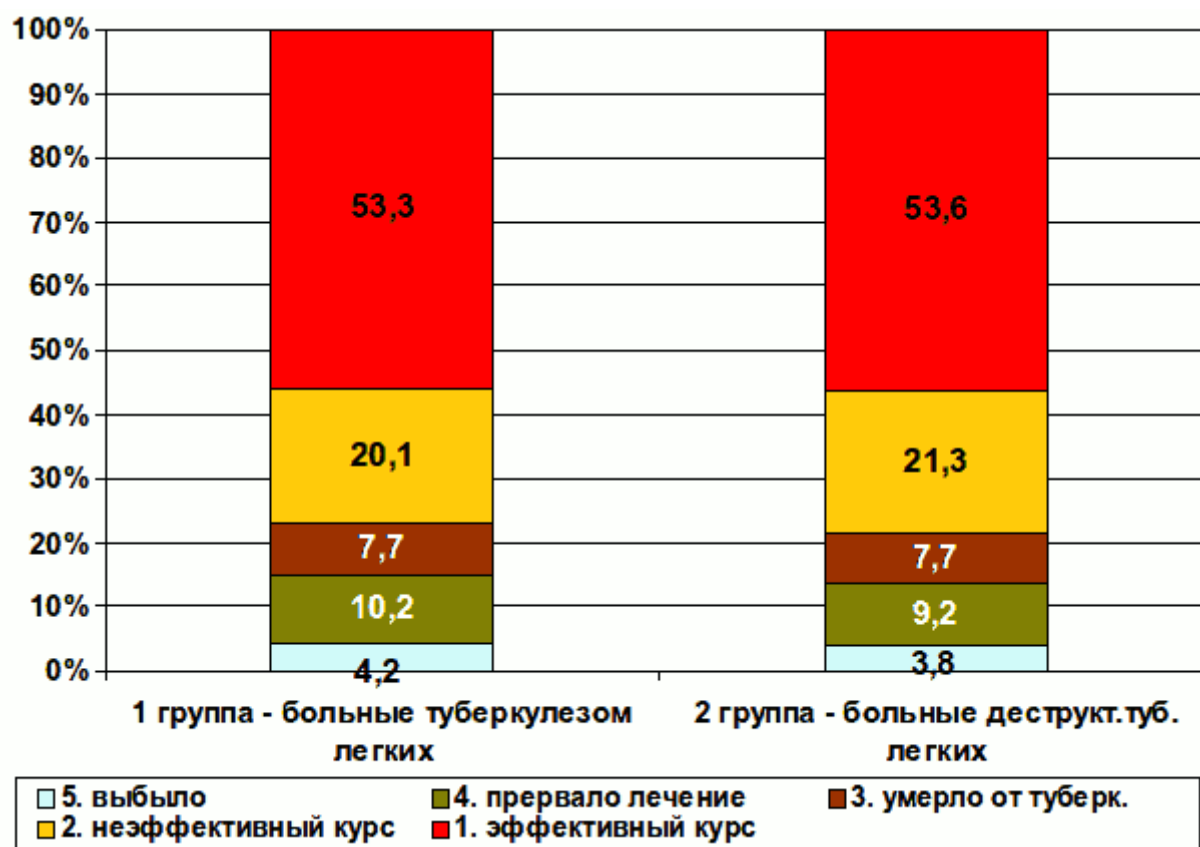


Рис. 1. Результаты лечения (курс химиотерапии - КХТ) впервые выявленных деструктивным туберкулезом легких, Россия, 2007-2008 гг. (%)

Наиболее частой причиной неэффективности КХТ у таких больных является его незавершенность или отказ больного от продолжения лечения. Перерывы в лечении больных туберкулезом отражают низкое качество организации лечения и указывают, во-первых, на плохую организацию контроля за регулярным приемом противотуберкулезных препаратов, что является принципиальной и безусловной обязанностью фтизиатров, ответственных за проведение химиотерапии. Во-вторых, они могут явиться следствием нерегулярного предоставления больным туберкулезом полного набора необходимых противотуберкулезных препаратов. Недолечившиеся больные продолжают оставаться источниками инфекции и нередко распространяют среди окружающих микобактерии туберкулеза (МБТ) с приобретенной, зачастую множественной, лекарственной устойчивостью (МЛУ МБТ). Именно частота незавершенности химиотерапии была признана основным фактором роста заболеваемости туберкулезом в г. Нью-Йорке и лекарственной устойчивости МБТ в США в

конце 1980-х и начале 1990-х годов [7,8]. В 2008 г. в РФ перерывы в лечении были зарегистрированы - у 3945 впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, что составило - 9,2% от их общего числа (рис.1). Неэффективный КХТ был зарегистрирован - у 9132 впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, что составило - 21,3% от их общего числа. Умерло от туберкулеза за этот же период времени – 3301 таких больных или 7,7% от их общего числа. Таким образом, в 2008 г. в РФ - 16378 впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких (38,2% от их общего числа) остались неизлеченными или умерли от туберкулеза.

За последние годы в РФ в доступной литературе мы не нашли научных исследований, посвященных изучению результатов лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких по данным когортного анализа. **Целью** нашего исследования явилось ретроспективное изучение результатов лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких по данным когортного анализа за 2008 год.

Материал и методы исследования

Мы использовали простую классификацию туберкулеза органов дыхания [3], одной из форм которой является деструктивная форма туберкулеза легких.

Для исследования были использованы результаты лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких по данным когортного анализа за 2008 год в 76 субъектах РФ, зарегистрированных в учетных и отчетных формах медицинской документации, утвержденной приказом №50 МЗ РФ от 13.02.2004 г. Из корреляционного анализа были исключены 5 субъектов РФ, в отчетных формах которых не были представлены данные о впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, у которых была выявлена МЛУ МБТ (Чеченская Республика, Республика Адыгея, Республика Кабардино-Балкария, Республика Карачаево-Черкессия и Тверская область). В каждом из 76 субъектов РФ, среди впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, была определена доля следующих групп больных: NE – больные, исход лечения которых был оценен как неэффективный КХТ; L - больные, умершие от туберкулеза; Р - больные, имевшие перерывы в лечении (на 2 и более месяца подряд); MDR – больные, у которых диагностирована МЛУ МБТ (без разделения на первичную и приобретенную). К сожалению, в существующих отчетных формах, утвержденных приказом №50 МЗ РФ от 13.02.2004 г., не предусмотрена отдельная регистрация впервые выявленных больных туберкулезом легких с первичной и приобретенной МЛУ МБТ; О - больные, в комплексном лечении которых применялись хирургические методы. При сравнении субъектов РФ по частоте встречаемости вышеуказанных исходов и факторов, оказывающих на них влияние, использовалось соответствующее им абсолютное число больных. Для проверки гипотез и оценки корреляционных связей для всех субъектов РФ рассчитывались относительные переменные. В корреляционном и регрессионном анализах использовались значения этих переменных, а также их ранги. Сравнение проводилось по четырехпольной таблице путем расчета точного критерия Фишера. Для расчетов применялась программа STATISTICA 6.1 StatSoft, Inc.(2003). Для 76 наблюдений наименьшее значение коэффициента корреляции, отличного от нуля с уровнем достоверности 95%, составляет 0,224. Курсы химиотерапии, используемые для лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, соответствовали стандартам Приказа №109 от 21 марта 2003 г. Также для исследования были использованы показатели, рассчитанные на основе данных федерального статистического наблюдения по туберкулезу в РФ за 2008 г. (годовая отчетная форма №33, утвержденная постановлением Росстата от 11.11.05 № 80)

Результаты и обсуждение

Распределение значений анализируемых относительных величин показало, что оно существенно отличается от нормального распределения. Например, для всех субъектов РФ среднее значение доли впервые выявленных больных туберкулезом легких, подвергнутых хирургическому лечению, составило - 14,4%, а значение моды – 27,8%. Также для всех субъектов РФ среднее значение доли больных туберкулезом, у которых была выявлена МЛУ МБТ, составило 7,1%, а значение моды – 12,1%. В связи с вышеуказанным, анализ связи переменных проводился на основе ранговой корреляции Спирмена. Полученные значения коэффициентов корреляции приведены в таб.1. Цветным шрифтом выделены значения, достоверно отличные от нуля.

Таблица 1

Ранговые корреляции Спирмена

Переменные	NE	P	MDR	O	L
NE	1,000	0,365	0,055	-0,246	0,261
P	0,365	1,000	-0,182	0,053	0,417
MDR	0,055	-0,182	1,000	0,051	0,072
O	-0,246	0,053	0,051	1,000	-0,019
L	0,261	0,417	0,072	-0,019	1,000

Примечание: *коэффициенты корреляции значимы на уровне $p < 0,05$.

NE - неэффективный КХТ;

MDR – диагностирована МЛУ МБТ;

P - перерывы в КХТ;

O – подвергнутые хирургическому лечению;

L - умершие от туберкулеза

Выявлена корреляционная связь (коэффициент корреляции – 0,42), подтверждающая гипотезу о наличии корреляционных связей между долей впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, имевших перерывы в лечении (P), и долей больных, умерших от туберкулеза (L) (таб.1). Чем чаще наблюдаются перерывы в лечении больных туберкулезом, тем чаще регистрируются случаи смерти от туберкулеза. Перерывы в лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких существенно снижают эффективность проводимой химиотерапии, приводят к высокому риску развития приобретенной лекарственной устойчивости (ЛУ), а каждый последующий перерыв в лечении повышает вероятность развития у больного туберкулезом МЛУ МБТ и смертельного исхода [6,7]. По данным автора [6], чем больше в анализируемом материале общее число МБТ, тем выше вероятность выявления лекарственно устойчивых штаммов. Количество МБТ, обнаруживаемых в каверне диаметром 2,5 см, составляет около 100 млн. (10^8). Именно в легочных кавернах, где имеется наибольшее число возбудителей туберкулеза, чаще всего у больных туберкулезом выявляют лекарственно-устойчивые штаммы МБТ. Таким образом, каждый перерыв в лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких существенно повышает риск развития МЛУ МБТ и вероятность смертельного исхода.

Результаты анализа (таб.1) показали наличие корреляционной связи между частотой применения хирургических методов в комплексном лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких и эффективностью их излечения. Чем чаще используются хирургические методы в комплексном лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, тем выше эффективность лечения. По данным авторов [1,2,5] хирургические методы, применяемые в комплексном лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких, целью и основными задачами которых является удаление

основного очага инфекционного поражения – каверны, фокусов казеозного некроза (туберкулем) и зоны массивной очаговой диссеминации туберкулеза открывают возможности для их эффективного излечения. Эффективность комплексного лечения с применением хирургических методов у впервые выявленных больных туберкулезом легких достигает 85-90% [1,2,5].

Гипотеза о наличии связей между перерывами в КХТ и распространением МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких не подтвердилась (таб.1) . Не выявлено корреляционной связи МЛУ МБТ (MDR) ни с одним из других анализируемых показателей.

Для более глубокого анализа выявленных зависимостей мы сравнили субъекты РФ с наибольшей и наименьшей долей впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, имевших перерывы в лечении (Р) и подвергнутых хирургическому лечению (О). В таб.2 приведены значения анализируемых долей для субъектов, имевших 5 наибольших (ранги 72-76) и 5 наименьших (ранги 1-5) значений для переменной (Р) и переменной (О). Цветным шрифтом в таб.2 выделены те показатели, по которым проводилось сравнение.

Таблица 2

Наибольшая и наименьшая доли впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, имевших перерывы в лечении и подвергнутых хирургическому лечению в субъектах РФ, 2008 г. (%)

	Всего (абс.число)	из них (%):				
		NE*	Р*	MDR*	О*	L*
1.Магаданская область	48	20,8	22,9	6,3	33,3	10,4
2. Брянская область	495	20,4	22,0	2,8	10,7	12,1
3. Мурманская область	155	32,3	19,4	14,2	2,6	9,0
4. Хабаровский край	726	27,0	18,7	1,8	18,3	11,4
5. Республ. Удмуртия	534	22,7	18,4	4,7	8,2	8,4
6. Орловская область	168	19,0	0,6	6,0	36,3	4,2
7. Республ. Дагестан	850	28,2	1,2	1,1	1,2	1,8
8. Белгородская область	364	7,7	1,4	13,5	6,6	4,4
9. Республ. Марий Эл	182	15,4	2,2	12,1	13,2	5,5
10. Республ. Мордовия	196	12,2	2,6	4,6	45,9	3,6
11. Пензенская область	344	17,4	7,3	6,1	49,7	7,0
12. Республ. Саха	269	15,6	5,6	21,2	43,9	5,9
13. Тамбовская область	290	15,9	5,5	3,4	43,1	6,9
14. Еврейская АО	132	33,3	12,1	2,3	0,0	8,3
15. Республ. Карелия	204	24,5	11,3	11,3	1,5	12,3
16. Архангельская область	313	42,2	3,8	18,2	1,6	10,5
17. Республ. Калмыкия	111	17,1	9,0	12,6	1,8	5,4

Примечание*: NE - неэффективный КХТ;

Р - перерывы в КХТ;

О - подвергнутые хирургическому лечению;

MDR - диагностирована МЛУ МБТ;

L - умершие от туберкулеза

В субъектах РФ, где наиболее часто регистрируются перерывы в лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, больные умирают достоверно чаще, чем в тех субъектах РФ, где число перерывов в лечении было наименьшим - доля умерших больных составила 10,3% против 3,9% соответственно в среднем в рассматриваемых группах. Это различие статистически достоверно ($p < 0,038$) для всех пар сравниваемых субъектов, кроме Магаданской области, где наибольшее значение ошибки принятия гипотезы о наличии различий $p = 0,096$, что было связано с малым числом случаев, необходимых для проведения статистического анализа (таб.2). Преждевременное прекращение химиотерапии или ее нерегулярный характер ведет к росту числа неудач лечения и смерти от туберкулеза [6,8]. Когорта умерших от деструктивного туберкулеза легких впервые выявленных больных формируется из числа больных неэффективно излеченных или прервавших лечение. Удельный вес таких больных, умерших в 2008 г., составил – 25,2%. Данное соотношение представляется чрезвычайно высоким – фактически каждый 4-й больной из числа неэффективно излеченных или прервавших лечение, умер от туберкулеза.

Проведенный анализ показал, что в тех субъектах РФ, где в комплексном лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких хирургические методы применялись наиболее часто, достоверно чаще регистрировались случаи их эффективного излечения по сравнению с теми субъектами РФ, в которых хирургические методы в комплексном лечении использовались редко или носили эпизодический характер – доля эффективно излеченных больных составила - 16,0% против 29,1% соответственно в рассматриваемых группах (таб.2).

Для показателя MDR не было выявлено достоверных корреляционных связей между частотой перерывов в КХТ и распространении МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких (таб.2). Средние значения доли больных с MDR для верхней и нижней по частоте перерывов в КХТ групп больных составили – 5,9% и 7,4% соответственно. Тем не менее, отвергать гипотезу о наличии таких связей на основе проведенного анализа, не вполне корректно, поскольку наблюдается значительный разброс данных о наличии МЛУ МБТ у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких в рассматриваемых группах субъектов РФ, что может быть обусловлено недостаточным качеством проводимых исследований по диагностике МЛУ МБТ у больных туберкулезом в лабораториях данных субъектов РФ [4].

Для попарного сравнения была выделена группа больных с эффективным КХТ путем вычитания из общего числа впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких групп больных с неэффективным КХТ и имевших перерывы в лечении (таб.2). Выявленные различия между группами больных с эффективным и неэффективным КХТ были статистически достоверны ($p < 0,0052$) для всех пар сравниваемых субъектов РФ, кроме Республики Калмыкия (наибольшее $p = 0,94$). В Республике Калмыкия требуется дополнительное изучение группы впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с неэффективным исходом КХТ, так как ее небольшая доля (17,1% от общего числа больных) не соответствует приведенным данным о высоком распространении МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных туберкулезом легких (12,6% от их общего числа) (таб.2).

О приемлемости проверяемой гипотезы свидетельствуют результаты проведенного множественного регрессионного анализа. В качестве зависимой переменной в анализе использовалась доля впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с неэффективным исходом КХТ (NE), а остальные анализируемые показатели использовались в качестве независимых переменных. Расчеты проводились с использованием значений показателей и их рангов.

При расчетах с использованием значений переменных показатель качества аппроксимации построенного уравнения (R^2) составил 0,73, ошибка $p=10^{-7}$. Значимые коэффициенты в построенном уравнении определены для свободного члена ($p=10^{-7}$), переменных P ($p=0,011$), MDR ($p=0,008$) и O ($p=0,005$). Уравнение имеет вид:

$$NE=16,089 + 0,376 \cdot P + 0,329 \cdot MDR - 0,173 \cdot O \quad (1),$$

где:

NE - доля больных с неэффективным КХТ;

P - доля больных, имевших перерывы в КХТ;

MDR - доля больных, у которых выявлена МЛУ МБТ;

O - доля больных, подвергнутых хирургическому лечению.

Переменная L (доли больных, умерших от туберкулеза) в уравнение не была включена, поскольку коэффициент при ней не достоверно отличен от нуля.

Существенная несимметричность распределения значений переменных не позволяет использовать уравнение 1 для практической оценки переменной NE. Ценность построенного уравнения заключалась в списке переменных и знаков коэффициентов при них. С уверенностью можно утверждать то, что перерывы в КХТ (P) ведут к росту случаев неэффективного лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких (NE), а использование хирургических методов в их комплексном лечении (O) достоверно снижает частоту такого исхода лечения.

При использовании рангов значений переменных показатель R^2 составил 0,23, ошибка $p=0,0007$. Значимые коэффициенты в уравнении 2 определены для свободного члена ($p=0,001$), переменных P ($p=0,002$) и O ($p=0,011$):

$$NE=26,679 + 0,363 \cdot P - 0,270 \cdot O \quad (2),$$

где:

NE – ранг доли больных с неэффективным КХТ;

P - ранг доли больных, имевших перерывы в КХТ;

O - ранг доли больных, подвергнутых хирургическому лечению.

В отношении переменной MDR методами статистического анализа не подтверждено наличие связи между эффективностью лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких и распространением туберкулеза с МЛУ МБТ. Не включение в уравнения 1 и 2 переменной L (доля больных, умерших от туберкулеза) при наличии парных корреляций этой переменной с переменными NE и P свидетельствует об опосредованной зависимости эффективности проводимого лечения от доли больных, умерших от туберкулеза.

Таким образом, статистические исследования, проведенные на основании данных когортного анализа результатов лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких в РФ в 2008 г., показали, что в тех субъектах РФ, где наиболее часто регистрировались перерывы в лечении, больные умирали достоверно чаще, чем в тех субъектах РФ, где число перерывов в лечении было наименьшим. В субъектах РФ, где наиболее часто в комплексном лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких применялись хирургические методы, достоверно чаще регистрировались случаи их эффективного излечения по сравнению с теми субъектами РФ, в которых применение хирургических методов в комплексном лечении больных туберкулезом было редким или носило эпизодический характер. Отсутствие достоверных корреляционных связей между перерывами в КХТ и распространением МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, по-видимому, было обусловлено большим разбросом

данных о наличии МЛУ МБТ у больных туберкулезом, что свидетельствует о недостаточном качестве проводимых исследований.

Выводы

1. В субъектах РФ, где наиболее часто регистрируются перерывы в лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких, больные умирают достоверно чаще, чем в тех субъектах РФ, где число перерывов в лечении было наименьшим.

2. В субъектах РФ, где хирургические методы в комплексном лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких применялись наиболее часто, достоверно чаще регистрировались случаи их эффективного излечения по сравнению с теми субъектами РФ, в которых применение хирургических методов в комплексном лечении было недостаточным.

3. Не было выявлено достоверных корреляционных связей между перерывами в КХТ и распространением МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких.

Список литературы

1. Богуш Л.К. Хирургическое лечение туберкулеза легких. М.: Медицина. 1979. 296 с.
2. Гиллер Д.Б., Устинов А.В., Токаев К.В. и др. Повышение эффективности лечения впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких /В кн.: Актуальные проблемы хирургического лечения туберкулеза и сопутствующих заболеваний легких. М.: ЦНИИТ РАМН. 2010. С. 53-56.
3. Перельман М.И., Корякин В.А., Протопопова Н.М. Туберкулез. Учебник. М.: Медицина. 1990. С. 135-154.
4. Попов С.А., Сабгайда Т.П. Достоверность эпидемиологических показателей лекарственной устойчивости возбудителя туберкулеза. //Социальные аспекты здоровья населения [Электронный научный журнал]. 2009. Том 10. №2. URL: <http://vestnik.mednet.ru> <http://vestnik.mednet.ru/content/view/126/30/lang,ru/> (Дата обращения 03.04.2011)
5. Репин Ю.М. Хирургия отягощенных форм туберкулеза легких. Л.: Медицина. 1984. 232 с.
6. Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К.Томену. Вопросы и ответы. Под ред. Т. Фридена. Женева: ВОЗ /пер. с англ. 2-ое издание. 387 с.
7. Frieden T.R. et al. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York City. *New England Journal of Medicine* 1993;328:521-526.
8. Frieden T.R. et al. Tuberculosis in New York City – turning the tide. *New England Journal of Medicine* 1995;333:229-233.
9. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3rd ed. Geneva. World Health Organization. 2003 (document WHO/CDS/TB/2002.313).

References

1. Bogush L.K. Khirurgicheskoye lecheniye tuberkuleza legkikh [Surgical treatment of pulmonary tuberculosis]. M.: Meditsina; 1979. 296 p.
2. Giller D.B., Ustinov A.V., Tokayev K.V. et al. Povysheniye effektivnosti lecheniya vpervye vyyavlennykh bolnykh destruktivnym tuberkulezom legkikh [Elevation of efficiency of treatment of primary care patients with destructive pulmonary tuberculosis]. In: Aktualnyye problemy hirurgicheskogo lecheniya tuberkuleza i soputstvuyushchikh zabolevaniy legkikh. M.: TsNIIT RAMN; 2010. P. 53-56.

3. Perelman M.I., Koryakin V.A., Protopopova N.M. Tuberkulez: Uchebnik. [Tuberculosis. Textbook]. M.: Meditsina; 1990. P.135-154.
4. Popov S.A., Sabgayda T.P. Dostovernost epidemiologicheskikh pokazateley lekarstvennoy ustoychivosti vozbuditelya tuberkuleza [Confidence for epidemiology indicators of drug resistance of tuberculosis pathogen]. *Sotsialnye aspekty zdorovya naseleniya* [Online Scientific Journal]. 2009 [cited 2011 Apr 03]; 10(2). Available from: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/126/30/lang,ru/>
5. Repin Yu.M. Hirurgiya otyagoshchennykh form tuberkuleza legkikh [Surgical treatment of advanced pulmonary tuberculosis]. L.: Meditsina; 1984. 232 p.
6. Tuberkulez: vyyavleniye, lecheniye i monitoring po K.Tomenu. Voprosy i otvety [Tuberculosis: diagnostic identification, treatment, and its monitoring along K.Tomen. Questions and answers]. Ed. by T.Frieden. WHO. Translated from English, 2nd ed. Geneva. 387 p.
7. Frieden T.R., Sterling T., Pablos-Mendez A., Kilburn J.O., Cauthen G.M., Dooly S.W. The emergence of drug resistant tuberculosis in New York City. *New England Journal of Medicine* 1993;328:521-526.
8. Frieden T.R., Fujiwara P.I., Washko R.M., Hamburg M.A. Tuberculosis in New York City – turning the tide. *New England Journal of Medicine* 1995;333:229-233.
9. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3rd ed. Geneva. World Health Organization. 2003 (document WHO/CDS/TB/2002.313).