

## ФАКТОРЫ РИСКА НЕЭФФЕКТИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

О. В. ФИЛИНЮК<sup>1</sup>, И. Г. ФЕЛКЕР<sup>2</sup>, Г. В. ЯНОВА<sup>1</sup>, Л. Н. БУЙНОВА<sup>1</sup>, О. В. КОЛОКОЛОВА<sup>1</sup>

### RISK FACTORS FOR INEFFECTIVE CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

O. V. FILINYUK<sup>1</sup>, I. G. FELKER<sup>2</sup>, G. V. YANOVA<sup>1</sup>, L. N. BUINOVA<sup>1</sup>, O. V. KOLOKOLOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Областная клиническая туберкулезная больница, г. Томск

Проведен анализ социальных, клинических, рентгенологических и бактериологических причин, ассоциированных с неудачей лечения по программе DOTS-PLUS. Согласно полученным данным, диагностирование на начальном этапе фиброзно-кавернозного туберкулеза, дыхательной недостаточности, кровохарканья, на фоне хронического бронхита, патологии желудочно-кишечного тракта или мочевыводящей системы, а также пребывание в местах лишения свободы повышало риск неблагоприятного исхода терапии. Максимально ассоциированными с неудачей лечения у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя являются массивное бактериовыделение, высокий темп формирования вторичной устойчивости микобактерий туберкулеза и лекарственная устойчивость возбудителя к пяти препаратам и более.

*Ключевые слова:* множественная лекарственная устойчивость, неудача лечения, предикторы.

The social, clinical, radiological, and bacteriological causes of DOTS-PLUS failure were analyzed. According to the findings, diagnosis at the early stage of fibrocavernous tuberculosis, respiratory failure, or hemoptysis in the presence of chronic bronchitis, gastrointestinal and urinary tract diseases, as well as in prison increased the risk of poor therapy outcome. Massive bacterial excretion, high rate of secondary resistance development in *Mycobacterium tuberculosis*, and its drug resistance to five agents or more are maximally associated with treatment failure in patients with multidrug-resistant tuberculosis.

*Key words:* multidrug resistance, treatment failure, predictors.

Проблема лекарственной устойчивости (ЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП) в последние годы приобрела глобальное значение [9, 12, 14]. С начала XXI в. в России наблюдается перераспределение в структуре ЛУ с увеличением частоты полирезистентных МБТ по сравнению с монорезистентными [2] и числа больных туберкулезом как с первичной, так и с вторичной множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ. При этом максимальный уровень вторичной ЛУ МБТ регистрируется среди больных с рецидивом туберкулеза – 70,0-95,5% [3, 4, 7]. Относительно низкий уровень эффективности химиотерапии у больных туберкулезом с МЛУ МБТ [5, 6] делает его основной составляющей заболеваемости и смертности от этого заболевания.

В ряде стран мира при поддержке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) были начаты национальные программы DOTS-PLUS по лечению больных туберкулезом с МЛУ МБТ. К 2010 г. лечение в рамках этой стратегии получили около 46 000 человек более чем в 50 регионах мира. Отчеты из многих стран мира свидетельствуют о высокой эффективности реализации

программы. Так, показатели успешного лечения в Китае и Перу составили 71,4-88,5% среди впервые выявленных случаев и 73,4 % – повторно леченных больных [8, 10]. В целом же успешное лечение регистрируется у 75% больных туберкулезом с МЛУ МБТ, что приближено к ориентирам, которые установила ВОЗ [11, 13]. В Томской области работа по программе DOTS-PLUS осуществляется более 12 лет. По данным ретроспективного изучения эффективности лечения у первой когорты больных туберкулезом с МЛУ МБТ, завершивших терапию с 10.09.2000 г. по 10.09.2002 г., излечены 77% больных, а неудача лечения зарегистрирована у 7% пациентов [1]. Закономерно возникает вопрос о причинах, по которым число пациентов с неудачей лечения остается столь высоким. Цель: анализ причинно-следственных связей, неудач терапии у больных, пролеченных по программе DOTS-PLUS.

#### Материалы и методы

Проведено ретроспективное, когортное исследование с использованием метода «случай – контроль». Пациентов отбирали таким образом, чтобы

год рождения у «случая» и «контроля» отличался не более чем на 5 лет с совпадением половой принадлежности. При этом число пациентов с впервые выявленным туберкулезом и рецидивом заболевания в группах существенно не различалось.

В исследование были включены две группы больных туберкулезом, выделяющих МБТ с МЛУ, лечившихся по программе DOTS-PLUS. В 1-ю группу включены пациенты, у которых была зафиксирована неудача лечения (100 человек), 2-ю – составили больные, эффективно завершившие курс лечения (100 человек).

Лечение больных туберкулезом с МЛУ МБТ проходило как на стационарном (Томская областная клиническая туберкулезная больница), так и на амбулаторном этапе (Томский областной противотуберкулезный диспансер, а также по месту жительства пациентов в сельской местности). В исследование были включены пациенты, прошедшие курс химиотерапии по поводу туберкулеза с МЛУ МБТ с 10.09.2000 г. по 01.09.2008 г.

Противотуберкулезную терапию больных туберкулезом с МЛУ МБТ осуществляли по данным установленного спектра ЛУ МБТ методом абсолютных концентраций. Лечение ПТП проводили с соблюдением основных принципов лечения туберкулеза с применением комбинированной химиотерапии, патогенетического, симптоматического лечения, коллапсотерапии (пневмоперитонеум) и хирургического лечения.

Методы оценки течения заболевания у пациентов с туберкулезом с МЛУ МБТ включали анализ результатов клинических, лабораторных и инструментальных исследований. Учитывали сроки начала лечения по программе DOTS-PLUS и его продолжительность. Оценивали приверженность пациентов лечению, а также побочные реакции на прием ПТП.

Полученные данные подвергали статистической обработке при помощи программного продукта Statistica 6.0 для Windows (StatSoft Inc.). Определяли относительный риск неэффективно-

сти лечения с использованием вычисления отношения шансов (ОШ) и его 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Изучали ассоциации между временем лечения пациента до программы, суммарных перерывов в лечении и вероятности неэффективного лечения с использованием построения нелинейной модели логит-регрессии.

## Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов в основной группе составлял  $36,7 \pm 4,7$  года, во второй –  $36,3 \pm 4,5$  года и значимо не различался. В обеих группах мужчин было втрое больше, чем женщин (74 и 26% соответственно). Пациенты с неудачей лечения на начальном этапе и в течение курса химиотерапии отличались от пациентов, эффективно завершивших курс лечения, по ряду показателей. Так, 43% пациентов 1-й группы когда-либо ранее пребывали в местах заключения ( $p = 0,038$ ), при среднем сроке заключения  $68,4 \pm 10,1$  мес. У пациентов 2-й группы  $62,5 \pm 10,1$  мес. ( $p = 0,028$ ).

Среди больных 1-й группы уже на начальном этапе достоверно чаще диагностировали фиброзно-кавернозный туберкулез легких ( $p < 0,001$ ), в то время как во 2-й группе чаще выставляли диагноз очагового туберкулеза ( $p = 0,003$ ), что, несомненно, предопределяет и исход лечения.

У пациентов 1-й группы чаще регистрировали такие осложнения, как дыхательная недостаточность (преимущественно средней степени тяжести) ( $p = 0,006$ ) и кровохарканье ( $p = 0,032$ ). Помимо этого, у них значимо чаще диагностировали сопутствующие заболевания, такие как синдром алкогольной зависимости ( $p < 0,001$ ), хронический необструктивный бронхит ( $p = 0,017$ ), патология мочеполовой системы ( $p = 0,002$ ) и желудочно-кишечного тракта ( $p = 0,042$ ). Путем расчета ОШ и его 95%-ного ДИ удалось подтвердить предикторное значение большинства вышеперечисленных критериев (рис. 1).

При анализе клинических характеристик определили, что у больных 1-й группы уже на началь-

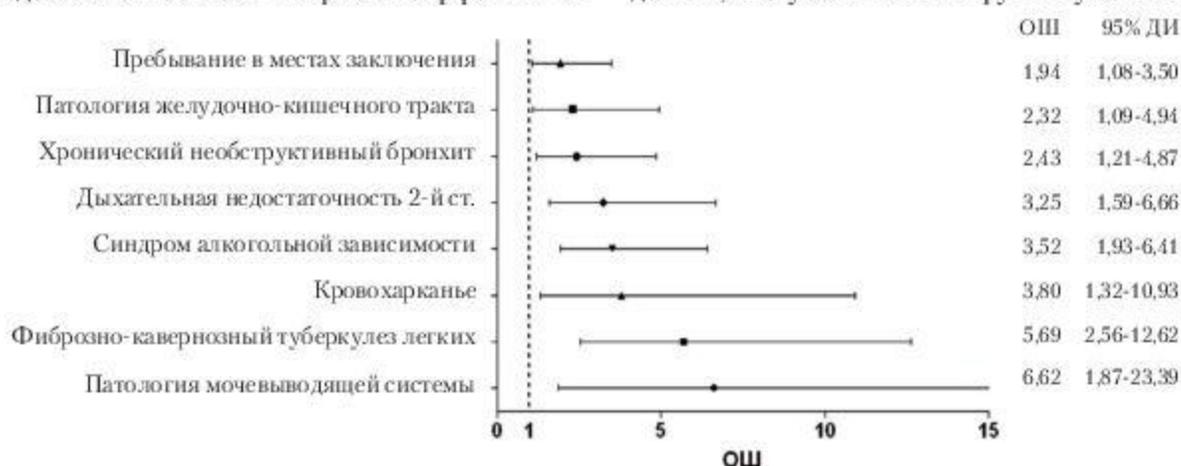


Рис. 1. Анализ медико-социальных факторов риска неудачи лечения больных туберкулезом с МЛУ МБТ при включении в DOTS-PLUS

ном этапе регистрировалось чаще острое течение инфекционного процесса с выраженной температурной реакцией, в то время как для больных 2-й группы было характерно подострое развитие с длительной субфебрильной лихорадкой. При первичном клиническом осмотре больных предикторную роль в развитии неблагоприятного исхода терапии определяли: повышенная температура тела 38,1-40,0°C (ОШ 5,34; 95%-ный ДИ 2,08-13,70) с длительностью лихорадочного периода не более 2 нед. (ОШ 5,98; 95%-ный ДИ 2,35-15,21), кровохарканье (ОШ 3,80; 95%-ный ДИ 1,32-10,93), кашель с отхождением гнойной мокроты (ОШ 2,74; 95%-ный ДИ 1,02-7,36), наличие при аускультации сухих (ОШ 3,27; 95%-ный ДИ 1,73-6,17) и влажных хрипов (ОШ 3,42; 95%-ный ДИ 1,46-7,98), а также выраженный дефицит массы тела (индекс массы тела менее 15,99; ОШ 7,15; 95%-ный ДИ 2,11-24,25) и одышка (частота дыхательных движений в покое более 19 в 1 мин),  $p < 0,001$ .

По данным рентгенологического обследования легких, у пациентов 1-й группы чаще имела место двусторонняя локализация процесса с площадью поражения более одной доли (ОШ 12,76; 95%-ный ДИ 5,39-30,24) с наличием сформированных каверн (ОШ 4,55; 95%-ный ДИ 1,59-13,06), иногда множественных (ОШ 3,38; 95%-ный ДИ 1,59-7,17) и многочисленных полиморфных очагов отсева в другие отделы легочной ткани (ОШ 4,13; 95%-ный ДИ 1,99-8,55) (рис. 2).

Бактериовыделение у больных 1-й группы отличалось большей массивностью на всех этапах лечения ( $p < 0,001$ ), при этом в процессе терапии отмечали некоторую тенденцию к уменьшению количества МБТ в мокроте, но достигнуть негативации мокроты у больных так и не удавалось. С ростом массивности бактериовыделения по бактериоскопии мокроты возрастала и вероятность негативного исхода терапии (ОШ 17,33; 95%-ный ДИ 3,87-77,72).

Пациенты 1-й группы по сравнению с больными 2-й группы уже на начальном этапе лече-

ния характеризовались высокой степенью ЛУ МБТ к ПТП. Так, у неэффективно пролеченных больных чаще встречалась первичная ЛУ устойчивость МБТ к канамицину (К) (65 и 43% соответственно,  $p = 0,003$ ) и этионамиду (Е) (54 и 31% соответственно,  $p = 0,002$ ). За время применения стандартных режимов химиотерапии происходило нарастание устойчивости МБТ к ПТП (табл.): к капреомицину (Cap) в 2,1 раза ( $p = 0,005$ ), к этионамиду (Eth) – в 3,6 раза ( $p < 0,001$ ), к офлоксацину (Ofl) – в 3,33 раза ( $p = 0,003$ ), к пиперазину (Z) – в 4,7 раза ( $p = 0,005$ ) и к ПАСК (Pas) – в 2,6 раза ( $p = 0,037$ ). Во 2-й группе подобную динамику прослеживали только в отношении Ofl. При этом сравнительно чаще регистрировали устойчивость МБТ к большинству ПТП: к Z (14 и 2% соответственно,  $p = 0,003$ ), Ofl (20 и 6% соответственно,  $p = 0,005$ ), Eth (40 и 7% соответственно,  $p < 0,001$ ), E (56 и 35% соответственно,  $p = 0,004$ ) и K (70 и 43% соответственно,  $p < 0,001$ ).

При завершении программы и регистрации исходов терапии у больных 1-й группы отрицательная динамика в виде регистрации вторичной устойчивости МБТ нарастала: к Ofl, E и Pas в 2,6 ( $p < 0,001$ ), в 1,4 ( $p = 0,001$ ) и в 2,0 раза ( $p = 0,004$ ) соответственно. При этом устойчивость МБТ к цикloserину (Cyc) и амикацину (Am) наблюдали только у пациентов основной группы (66 и 0%,  $p < 0,001$ ; 7 и 0%,  $p = 0,014$ , соответственно). Аналогично в первой группе увеличивалось и количество ПТП в спектре ЛУ МБТ. За время применения стандартных режимов химиотерапии лекарственная устойчивость возбудителя к 5 препаратам и более была зафиксирована у подавляющей части больных 1-й группы ( $p < 0,001$ ). В процессе DOTS-PLUS уже у 60% больных регистрировали устойчивость МБТ к 7 ПТП и более ( $p < 0,001$ ) (табл.).

При анализе различных сочетаний ЛУ МБТ и их влияния на эффективность лечения все пациенты были сгруппированы в шесть подгрупп по наличию устойчивости возбудителя к тем или иным ПТП. Прогностическое значение для негативного

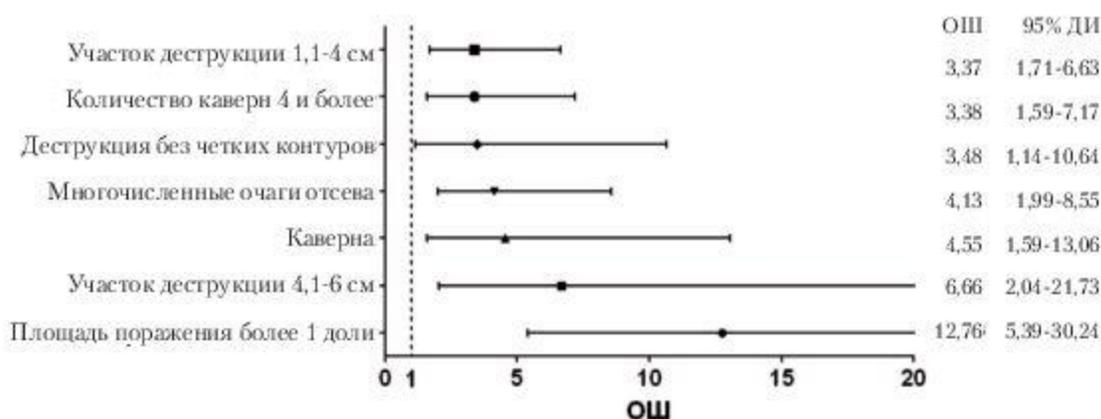


Рис. 2. Анализ риска неудачи лечения больных туберкулезом с МЛУ МТБ (по данным рентгенологического исследования легких)

Лекарственная устойчивость МБТ к ПТП у больных туберкулезом с МЛУ возбудителя

Противотуберкулезные препараты	Группы	Точка «0», абс. (%)	Точка «1», абс. (%)	Точка «2», абс. (%)	p*		
					«0-1»	«1-2»	«0-2»
Стрептомицин	I	100 (100)	100 (100)	100 (100)	-	-	-
	II	95 (95)	95 (95)	95 (95)	-	-	-
	p	0,06	0,06	0,06			
Канамидин	I	65 (65)	70 (70)	76 (76)	0,54	0,43	0,12
	II	43 (43)	43 (43)	43 (43)	-	-	-
	p	0,003	< 0,001	< 0,001			
Этамбутол	I	54 (54)	56 (56)	77 (77)	0,44	0,001	0,001
	II	31 (31)	35 (35)	35 (35)	0,33	1,0	0,33
	p	0,002	0,004	< 0,001			
Капреомицин	I	16 (16)	34 (34)	44 (44)	0,005	0,19	< 0,001
	II	10 (10)	19 (19)	24 (24)	0,11	0,49	0,014
	p	0,29	0,024	0,07			
Этионамид	I	11 (11)	40 (40)	52 (52)	< 0,001	0,06	< 0,001
	II	4 (4)	7 (7)	12 (12)	0,27	0,17	0,033
	p	0,10	< 0,001	< 0,001			
Офлоксацин	I	6 (6)	20 (20)	52 (52)	0,003	< 0,001	< 0,001
	II	2 (2)	6 (6)	14 (14)	0,14	0,049	0,002
	p	0,28	0,005	< 0,001			
ПАСК	I	7 (7)	18 (18)	37 (37)	0,037	0,004	< 0,001
	II	7 (7)	12 (12)	15 (15)	0,34	0,68	0,11
	p	-	0,32	< 0,001			
Пирразинамид	I	3 (3)	14 (14)	22 (22)	0,005	0,10	< 0,001
	II	1 (1)	2 (2)	3 (3)	1,0	1,0	0,62
	p	0,62	0,003	< 0,001			
Ампициллин	I	1 (1)	5 (5)	7 (7)	0,21	0,77	0,06
	II	0	0	0	-	-	-
	p	1,0	0,06	0,014			
Циклосерин	I	0	3 (3)	66 (66)	0,25	< 0,001	< 0,001
	II	0	0	0	-	-	-
	p	-	0,27	< 0,001			
Лев офлоксацин	I	0	3	10 (10)	0,25	0,08	0,002
	II	0	0	1 (1)	-	1,0	1,0
	p	-	0,27	0,010			
Цитрофлоксацин	I	0	4 (4)	6 (6)	0,12	0,75	0,029
	II	0	0	1 (1)	-	1,0	1,0
	p	-	0,12	0,12			

*Примечание:* I – основная группа, II – контрольная группа, p – достигнутый уровень значимости различий при сравнении частот ЛУ к отдельным препаратам в двух группах; p\* – достигнутый уровень значимости различий при сравнении частот ЛУ к отдельным препаратам в динамике наблюдения в каждой из групп. Точки наблюдения «0» – выявление туберкулеза или регистрация рецидива, «2» – включение в DOTS-PLUS, «3» – завершение лечения по программе DOTS-PLUS с регистрацией исходов лечения.

исхода терапии по программе DOTS-PLUS имела устойчивость МБТ к комбинациям ПТП первого ряда в сочетании с канамицином и этионамидом (ОШ 4,2; 95%-ный ДИ 1,71-10,27), при ШЛУ МБТ (ОШ 3,92; 95%-ный ДИ 1,50-10,23) и при регистрации устойчивости к препаратам первого и второго рядов, с обязательной устойчивостью к капреомицину, исключая антибиотики фторхинолонового ряда (ОШ 3,92; 95%-ный ДИ 1,50-10,23) (рис. 3).

С целью выявления ассоциаций между неудачей лечения и приверженностью больных тубер-

кулезом с МЛУ МБТ, а также срока применения стандартных режимов до включения пациента в программу DOTS-PLUS использовали логит-регрессионные модели (рис. 4, 5), которые подтвердили данную сопряженность в обоих случаях. Было установлено, что пациенты 1-й группы до включения в программу в среднем были пролечены  $6,9 \pm 1,0$  мес., а 2-й группы –  $3,6 \pm 0,7$  ( $p = 0,004$ ). Вероятность неэффективного лечения возрастала при увеличении времени применения стандартной химиотерапии до включения в программу

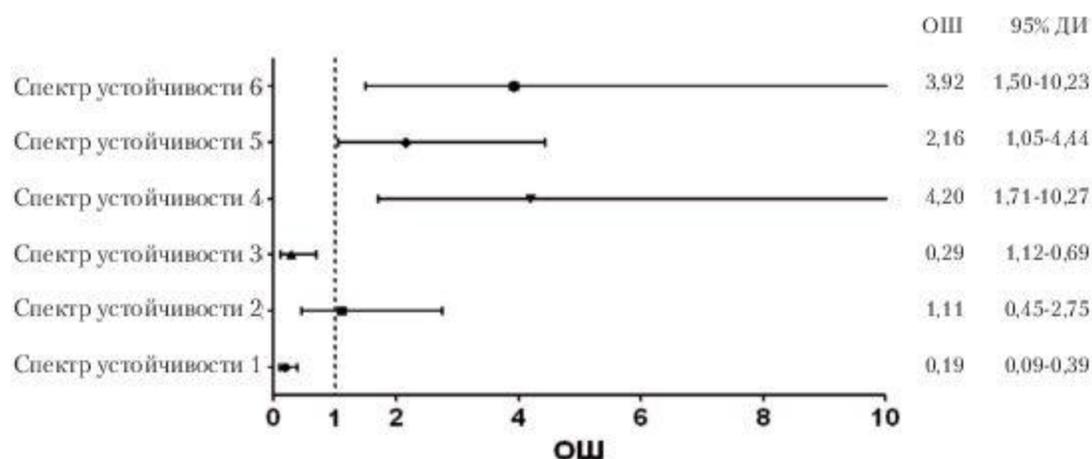


Рис. 3. Риск развития неудачи лечения больных туберкулезом с МЛУ МТБ в зависимости от спектра ЛУМБТ: 1 – ЛУ МБТ к HR, HRS; 2 – ЛУ МБТ к HRSE, HRSEZ; 3 – ЛУ МБТ к HRSK, HRSEK, HRSK<sub>Pas</sub>, HRSEZK; 4 – ЛУ МБТ HRSE<sub>Eth</sub>, HRSEK<sub>Eth</sub>, HRSEZK<sub>Eth</sub>, HRSEZ<sub>Eth</sub>; 5 – ЛУ МБТ к HRSK<sub>CapPas</sub>, HRSEK<sub>Cap</sub>, HRSK<sub>Cap</sub>; 6 – ЛУ МБТ к HRSEK<sub>CapOflPas</sub>, HRSK<sub>EthCapOfl</sub>, HRSK<sub>OflPas</sub>, HRSEK<sub>EthCaOfl</sub>

Рис. 4. Зависимость развития исхода неудача лечения и продолжительности стандартной химиотерапии до включения больного в программу DOTS-PLUS

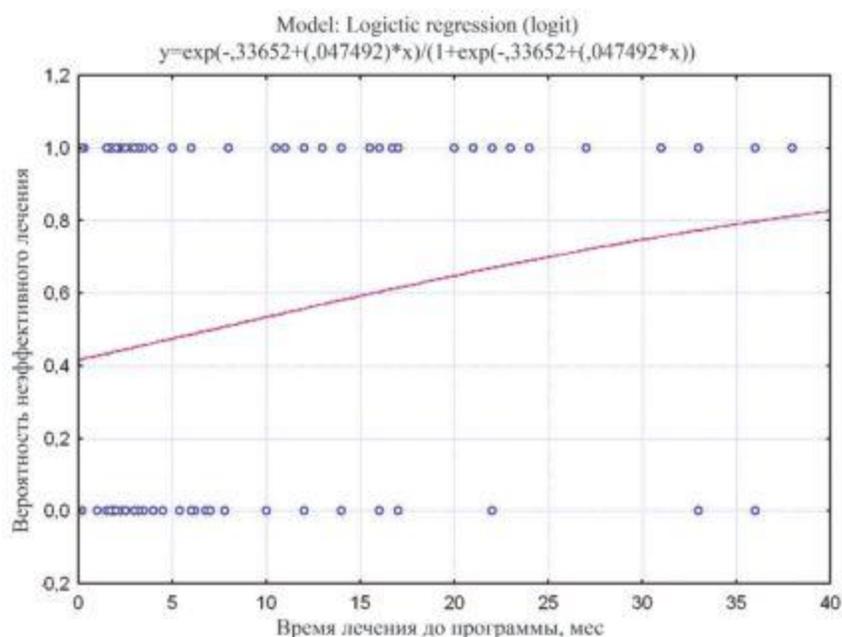
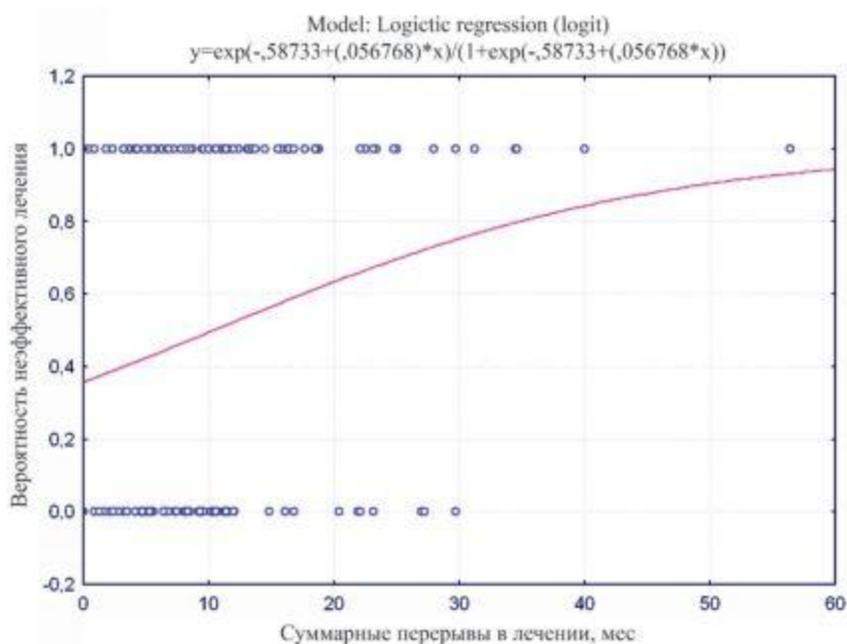


Рис. 5. Зависимость развития исхода неудача лечения и продолжительности суммарных перерывов в лечении



( $p = 0,006$  при  $\chi^2 = 7,6$ ). Полученная модель имеет низкую чувствительность  $Se = 40\%$  при средней специфичности  $Sp = 82\%$ , однако рассчитанный показатель ОШ 3,04% и его 95%-ный ДИ 1,59-5,81 не позволяют пренебречь установленной ассоциацией (рис. 4).

Для объективизации приверженности пациентов лечению произвели подсчет пропусков приема ПТП в процентном отношении от общего количества доз препаратов. Оказалось, что больные 1-й группы в среднем пропустили  $12,3 \pm 1,0\%$  доз, в то время как во 2-й группе этот показатель составил только  $8,8 \pm 0,7\%$  доз ( $p = 0,002$ ).

Модель логит-регрессии (рис. 5) иллюстрирует зависимость между приверженностью лечению и результатом химиотерапии больных двух групп наблюдения. Ассоциация имела достаточно высокий уровень значимости, однако чувствительность и специфичность полученной модели не позволяют считать ее облигатным предиктором неэффективного лечения. Вместе с тем расчет ОШ и 95%-ного ДИ показал, что рост суммарных перерывов влияет на то, что лечение окажется неэффективным (ОШ = 2,87; 95%-ный ДИ 1,60-5,15).

Подавляющее большинство зарегистрированных побочных реакций у больных туберкулезом с МЛУ МТБ в программе DOTS-PLUS носили устранимый характер и не требовали полной отмены ПТП: в 85,9% случаев в основной группе и в 92,1% – в группе контроля. Назначение симптоматического лечения и временная отмена ПТП позволяли в дальнейшем вернуться к первоначальной схеме терапии. Чтобы определить прогностическое значение в развитии неудачи лечения при наличии у пациентов тех или иных побочных реакций на прием ПТП, оценивали коэффициенты тетракорической корреляции и рассчитывали ОШ, отражающие наличие ассоциаций между отдельной группой побочных реакций и неэффективным лечением. Обнаружили, что риск неблагоприятного исхода терапии по программе DOTS-PLUS возрастал более чем в 2,5 раза, если у пациента регистрировались нейротоксические побочные реакции (ОШ 2,53; 95%-ный ДИ 1,09-5,87) и отмечались аллергические проявления (ОШ 3,86; 95%-ный ДИ 1,77-8,42).

### Заключение

Факторами риска, имеющими предикторное значение в неэффективности противотуберкулезной терапии по программе DOTS-PLUS, являются наличие у больного, выделяющего МТБ с МЛУ, фиброзно-кавернозного туберкулеза легких (ОШ 5,69), дыхательной недостаточности средней степени тяжести (ОШ 3,25), кровохарканья (ОШ 3,80), хронического необструктивного бронхита (ОШ 2,43), заболеваний мочевыводящей системы (ОШ 6,62), желудочно-кишечного тракта (ОШ

2,32) и алкоголизма (ОШ 3,52). Среди социальных факторов риска, сопряженных с неудачей лечения, имеет значение пребывание пациентов в местах лишения свободы (ОШ 1,94).

Рентгенологические прогностические признаки неэффективности лечения по программе DOTS-PLUS у больных туберкулезом с МЛУ МТБ включают: площадь туберкулезного поражения легочной ткани более доли (ОШ 12,76), наличие множественных (ОШ 3,38) сформированных каверн (ОШ 4,55) размером более 4,1 см в диаметре (ОШ 6,66) с многочисленными очагами засева (ОШ 4,13).

Массивное бактериовыделение, фебрильная температура тела ( $38,1-40,0^\circ\text{C}$ ) продолжительностью менее 2 нед., значительный дефицит массы тела, кашель с гнойной мокротой и наличие сухих или влажных хрипов характеризовали клиническую картину на начальном этапе у пациентов с неудачей лечения по программе DOTS-PLUS.

Максимально ассоциированными с отрицательным исходом терапии больных туберкулезом с МЛУ МТБ являются массивное бактериовыделение (ОШ 17,33), высокий темп формирования вторичной устойчивости МБТ во время применения стандартных режимов химиотерапии и ЛУ МБТ к 5 ПТП и более. Риск отсутствия эффекта на противотуберкулезную терапию по программе DOTS-PLUS увеличивается, если у больного в начале лечения регистрируются устойчивость МБТ в комбинациях с препаратами первого ряда в сочетании с капреомицином (ОШ 2,16), этионамидом (ОШ 4,2) и широкий спектр ЛУ возбудителя заболевания (ОШ 3,92).

При диагностике нейротоксических и аллергических побочных реакций неблагоприятный исход лечения больных по программе DOTS-PLUS возрастает более чем в 2,5 (ОШ 2,53) и 3,5 (ОШ 3,86) раза соответственно.

На отрицательный исход противотуберкулезной терапии больных МЛУ ТБ влияют срок включения пациента в программу после выявления заболевания (более  $6,9 \pm 1,0$  мес.; ОШ 3,04) и приверженность пациентов лечению (суммарный пропуск более  $12,3 \pm 1,0\%$  доз; ОШ 2,87).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика, химиотерапия, хирургия лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания: практическое руководство / под ред. А. К. Стрелиса, А. А. Стрелиса. – Томск: Красное знамя, 2007. – 256 с.

2. Зишовев И. П., Эсаулова Н. А., Новков В. Г. и др. Первичная лекарственная устойчивость МБТ у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких // Пробл. туб. – 2009. – № 4. – С. 37-39.

3. Комиссарова О. Г., Мишин В. Ю., Чукапов В. И. Клинико-лабораторная характеристика больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ с обширной лекарственной устойчивостью к

противотуберкулезным препаратам // Сб. трудов XVII национ. конгр. по болезням органов дыхания. – Казань, 2007. – С. 77-78.

4. Литвинов В. И., Медников Б. Л., Ловачева О. В. и др. Резистентность микобактерии туберкулеза к антибактериальным препаратам // Химиотерапия туберкулеза. – М., 2000. – С. 49-50.

5. Маркелов Ю. М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий и причины его распространения в Карелии // Туб. – 2011. – № 8. – С. 11-17.

6. Мишин В. Ю. Оптимизация лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких на основе принципов доказательной медицины // Consilium medicum. – 2008. – № 3. – С. 20-26.

7. Чукапов В. И., Готовцева А. И. Течение фиброзно-кавернозного туберкулеза легких // 13-й нац. конгр. по болезням органов дыхания: сб. резюме. Прил. к журн. «Пульмонология». – 2003. – С. 295.

8. Bonilla C. A., Crossa A., Jave H. O. et al. Management of extensively drug-resistant tuberculosis in Peru: Cure is possible // PLoS ONE 3(8): e2957. doi:10.1371/journal.pone.0002957. – 2008.

9. Caminero J. A. Multidrug-resistant tuberculosis: epidemiology, risk factors and case finding // Intern. J. Tuberc. Lung Disease. – 2010. – Vol. 14, № 4. – P. 382-390.

10. Fan H., Yan X. L., Li F.B. et al. Follow-Up of Patients with Multidrug Resistant Tuberculosis Four Years after Standardized First-Line Drug Treatment // Plos ONE 2010. – 6(4): e19399.

11. Laserson K.F., Thorpe L.E., Leimane V. et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – Vol. 9, № 6. – P. 640-645.

12. Migliori G. B., Loddenkemper R., Blasi F. et al. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is «science» enough to tackle the epidemic? // Europ. Respir. J. – 2007. – Vol. 29, № 3. – P. 423-427.

13. Mitnick C. D., Shin S. S., Seung K. J. et al. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359, № 6. – P. 563-574.

14. Wright A., Zignol M., Van Deun A. et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002–07: an updated analysis of the global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 1861-1873.

#### ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

##### **Филипок Ольга Владимировна**

*Сибирский государственный медицинский университет,  
доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой  
фтизиатрии и пульмонологии.*

*634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2.*

*Тел./факс: 8 (3822) 911-480, 8 (3822) 911-260.*

*E-mail: danil@mail.tomsknet.ru*

Поступила 11.03.2013