

Комиссарова О.Г.^{1,3}, Чумакова Е.С.², Абдуллаев Р.Ю.¹,
Одинец В.С.²

УДК 616-002.5-021.1
DOI 10.25694/URMJ.2018.05.50

Эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом с МЛУ возбудителя при раннем определении лекарственной устойчивости МБТ к рифампицину

1 - ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, 2 - ГУЗ «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, 3 - Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И.Пирогова, г. Москва

Komissarova OG., Chumakova E.S., Abdullaev R.Yu., Odinets V.C.

Efficacy of treatment of newly detected patients with MDR tuberculosis in early detection of drug resistance of M.tuberculosis to rifampicin

Резюме

Под нашим наблюдением находился 261 больной с различными клиническими формами впервые выявленного МЛУ туберкулеза легких, которые были разделены на 2 группы. В первую (основную – «4 режим ХТ») группу вошли 164 больных, у которых при поступлении в стационар методом GeneXpert MTB/RIF определялась устойчивость МБТ к рифампицину. Лечение этой группы больных исходно проводилось по 4-му режиму химиотерапии (ХТ) пиразинамид, канамицин /амикацин/капреомицин, левофлоксацин, циклосерин/теризидон, протионамид, ПАСК). Во вторую группу (группа сравнения – «1/4 режим ХТ») включили 97 больных, у которых МЛУ МБТ диагностировалась методом посева мокроты на плотные питательные среды. До получения данных лекарственной устойчивости МБТ этим больным назначали лечение по 1-му стандартному режиму химиотерапии (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол). После получения данных о МЛУ МБТ (через 2-3 месяца лечения) проводилась коррекция лечения с перерегистрацией на 4 режим ХТ. Было установлено, что впервые выявленный МЛУ туберкулез легких чаще выявлялся у мужчин в виде инфильтративного туберкулеза, характеризовался наличием бактериовыделения и распадом в легочной ткани размером до 2 см. Эффективность лечения впервые выявленного МЛУ туберкулеза легких по прекращению бактериовыделения методом посева мокроты через 3 и 6 месяцев лечения, а также по закрытию полостей распада через 6 месяцев лечения в группе больных, изначально лечившихся 4 режимом химиотерапии была достоверно выше по сравнению с пациентами, исходно леченных 1, а затем 4 режимом химиотерапии.

Ключевые слова: впервые выявленный туберкулез, GeneXpert MTB/RIF множественная лекарственная устойчивость, лечение

Summary

We studied 261 patients with newly detected MDR tuberculosis who were divided into 2 groups. The first group consisted of 164 patients in whom, before hospitalization determined the resistance of M. tuberculosis to rifampicin by the GeneXpert MTB/RIF method. Treatment of this group of patients was initially conducted according to the 4th regimen of chemotherapy (pyrazinamide, kanamycin/amk/capreomycin, fluoroquinolone, cycloserine/terizidone, protionamide, PAS). The second group (the comparison group) included 97 patients in whom MDR was diagnosed by sputum culture method. Prior to receiving data on the drug resistance, these patients received treatment according to the 1st standard chemotherapy regimen (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol). After detecting MDR M. tuberculosis (after 2-3 months of treatment) correction treatment with re-registration for 4th regimens were performed. It was found that the new detected MDR tuberculosis in the Stavropol region of Russian Federation is more often detected in men in the form of infiltrative tuberculosis, characterized by the M. tuberculosis positive sputum and destruction in lung tissue up to 2 cm in size. The efficacy of treatment by conversation sputum culture after 3 and 6 months of treatment, as well as to close cavities after 6 months of treatment in the group of patients initially

treated with 4 regimens of chemotherapy was significantly higher in comparison with patients initially treated with 1 and then 4 chemotherapy regimens.

Key words: newly detected tuberculosis, GeneXpert MTB/RIF, multiple drug resistance, treatment

Введение

Современная ситуация по туберкулезу характеризуется распространением устойчивых к противотуберкулезным препаратам (ПТП) штаммов *M.tuberculosis* (МБТ). Особенно настораживает увеличение числа больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ. МЛУ МБТ является одним из ведущих факторов, определяющим снижение эффективности лечения больных туберкулезом и ухудшение эпидемической ситуации как в мире, так и в РФ. Если в 2008 году в мире было зарегистрировано 440 000 больных МЛУ туберкулезом, то в 2015 году их количество выросло до 580 000 [1]. В Российской Федерации (РФ) в 2009 году было зарегистрировано 29031 больных МЛУ туберкулезом (ТБ). В 2016 году их число достигло 37925 человек [2].

Для фтизиатров особый интерес представляют больные с впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких, поскольку именно от качества лечения данного контингента пациентов зависит дальнейшая эпидемиологическая ситуация в регионе. Неадекватное лечение больных этой категории приводит к развитию тяжелых форм туберкулеза, а также создает предпосылки для распространения МЛУ/ШЛУ штаммов МБТ [3]. Удельный вес МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных туберкулезом легких, прошедших тест лекарственной устойчивости возбудителя, в 2015 году по сравнению с 2008 годом увеличился с 14,2% до 26,8%. В Ставропольском крае этот показатель в аналогичном периоде тоже значительно увеличился с 3,6% до 21,7% [2].

Эффективное лечение больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом во многом зависит от своевременного определения спектра ЛУ МБТ [4, 5].

В настоящее время для определения лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам используется ряд методов. Традиционное микробиологическое исследование методом абсолютных концентраций требует длительного времени, поэтому в настоящее время широко используются современные бактериологические (ВАСТЕС MGIT 960) и молекулярно-генетические методы (МГМ) [4,6].

Одним из наиболее распространенных МГМ в мире и РФ является одобренный ВОЗ в декабре 2010 года GeneXpert MTB/RIF. Это автоматизированная картриджная система, использующая метод полимеразной цепной реакции, который позволяет в течение 2-х часов определить присутствие ДНК МБТ и наличие мутации в гене *rpoB*, что является суррогатным маркером МЛУ [7,8,9,10]. По данным литературы при использовании теста GeneXpert MTB/RIF недовыявление устойчивости МБТ к рифампицину по сравнению с методом ВАСТЕС зафиксировано на уровне 1,5%. Чувствительность GeneXpert MTB/RIF составляет – 99,1%, а специфичность – 100% [11,12,13,14].

Работы, посвященные изучению особенностей течения и эффективности лечения больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких в зависимости от метода определения лекарственной устойчивости МБТ, немногочисленны и противоречивы. По данным ряда авторов, туберкулезный процесс у этой категории пациентов характеризуется выраженной клинической симптоматикой, наличием обильного бактериовыделения, большой распространенностью поражения и возникновением распада в легочной ткани [15,16]. По материалам других авторов, течение специфического процесса у больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом до начала лечения ничем не отличается от больных туберкулезом легких, выделяющих МБТ чувствительные к ПТП [17,18,19].

В литературе имеется определенный объем информации об использовании теста GeneXpert MTB/RIF в лечении больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких в разных регионах мира и РФ [13,14,20]. Вместе с тем, данные об эффективности лечения больных этой категории сильно различаются. В Ставропольском крае РФ такие работы не проводились. Целью исследования явилось изучение особенностей клинического течения туберкулезного процесса и роли ранней диагностики МЛУ МБТ при применении теста GeneXpert MTB/RIF в повышении эффективности лечения больных впервые выявленным МЛУ туберкулеза легких в Ставропольском крае.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находился 261 больной с различными клиническими формами впервые выявленного МЛУ туберкулеза легких, проходивших лечение в ГБУЗ «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь в период с 2010 по 2016 годы. Из исследования исключались пациенты, имеющие сопутствующую ВИЧ-инфекцию, онкологические заболевания, а также беременные женщины. Большинство обследованных больных составили мужчины – 191 (73,2%), женщин было 70 (26,8%). Возраст больных колебался в пределах от 18 до 73 лет, но большинство (76,3%) составили лица молодого и среднего возраста – от 18 до 49 лет.

Больным в условиях стационара применялись общеклинические методы обследования, лучевые методы диагностики, в том числе рентгенография органов грудной клетки (ОГК) в прямой и боковой проекции, линейная томография, при необходимости – компьютерная томография, микробиологические методы исследования (анализ мокроты на микобактерии туберкулеза методом люминесцентной микроскопии и посева на жидкие и плотные питательные среды, молекулярно-генетические методы – GeneXpert MTB/RIF), клинический анализ крови и мочи, биохимические методы исследования.

Пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу (основная – «4 режим ХТ») вошли 164 больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких, у которых при поступлении в стационар методом GeneXpert MTB/RIF определялась устойчивость МБТ к рифампицину. Лечение этой группы больных исходно проводилось по 4-му режиму химиотерапии (пиразинамид, канамицин /амикацин /капреомицин, левофлоксацин, циклосерин/теризидон, протионамид, ПАСК). Во вторую группу (группа сравнения – «1/4 режим ХТ») включили 97 больных впервые выявленным туберкулезом легких, у которых МЛУ МБТ диагностировалась методом посева мокроты на плотные питательные среды. До получения данных лекарственной устойчивости МБТ этим больным назначали лечение по 1-му стандартному режиму химиотерапии (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол). После получения данных о МЛУ МБТ (через 2-3 месяца лечения) проводилась коррекция лечения с перерегистрацией на 4 режим ХТ. Химиотерапию проводили в соответствии с Приказом министерства здравоохранения Российской Федерации № 951 от 29.12.2014 года.

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000г.) на основании разрешения локального этического комитета ФГБНУ «Центрального научно-исследовательского института туберкулеза». У всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка результатов проведенного исследования была реализована с помощью пакета программ Excel и BIostat. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое (M) и ошибку среднего (m). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их нормальном распределении проводили, используя t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что среди пациентов обеих групп преобладали мужчины. Сравнительный анализ не выявил достоверных различий между группами по полу (в основной группе мужчин было 72,6%, а в группе сравнения - 74,2%, $p > 0,05$; женщин – соответственно 27,4% и 25,8%, $p > 0,05$). Было установлено, что возраст большинства больных в обеих группах исследования колебался от 18 до 49 лет (соответственно 76,8% и 75,2%). Сравнительный анализ показал, что различия по возрасту между основной, и сравнимой группой отсутствовали. Эти данные совпадали с данными из Саратовской области [21].

Сравнительный анализ частоты встречаемости различных форм туберкулеза легких среди больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких показал, что в обеих группах более половины составили больные с инфильтративным туберкулезом (соответственно 57,9% и 58,8%, $p > 0,05$). Вторым по частоте среди форм тубер-

кулеза легких в обеих группах стал диссеминированный туберкулез (соответственно 34,8% и 37,1%, $p > 0,05$). Эти данные согласуются с данными других исследователей [15,17,21]. Остальные формы туберкулеза легких наблюдались значительно реже. Достоверные различия между сравниваемыми группами по формам туберкулеза легких отсутствовали.

В обеих группах у чуть более половины больных наблюдались двусторонние процессы. При этом протяженность процесса в легком у большинства больных обеих групп составила более 1 доли (соответственно 64,6% и 57,7%). Вместе с тем, различия по локализации и распространенности процесса в легком между сравниваемыми группами носили не достоверный характер.

Деструктивные изменения в легких были выявлены у большинства больных обеих сравниваемых групп (соответственно в основной группе -75,6% и в сравниваемой – 79,4%, $p > 0,05$). При этом у 2/3 пациентов обеих групп размеры полостей распада составили менее 2 см (соответственно 64,5% и 63,6%, $p > 0,05$). Достоверные различия между сравниваемыми группами по наличию полостей распада и размерам каверн не были выявлены.

Бактериовыделение было выявлено у подавляющего большинства (93,9%) пациентов в основной группе (у 10 - 6,1% пациентов наличие МБТ было установлено только по ДНК) и у всех (100%) пациентов в группе сравнения.

Анализ массивности бактериовыделения по данным микроскопии и посева мокроты показал, что скудное, умеренное и обильное бактериовыделение в сравниваемых группах наблюдалось с одинаковой частотой. Обращало на себя внимание тот факт, что у более 1/3 пациентов в обеих группах выявлялось обильное бактериовыделение. Достоверных различий по спектру лекарственной устойчивости МБТ между сравниваемыми группами не наблюдалось.

Сравнительный анализ выраженности туберкулезной интоксикации показал, что у большинства больных обеих групп наблюдалась слабо выраженная туберкулезная интоксикация (соответственно в основной группе 63,4% и в сравниваемой группе 73,1%, $p > 0,05$), что согласуется с данными других авторов [18,19]. Резко выраженная туберкулезная интоксикация в обеих группах встречалась в небольшом числе случаев. Достоверные различия между сравниваемыми группами по выраженности туберкулезной интоксикации отсутствовали.

Анализ частоты клинических проявлений заболевания в сравниваемых группах больных показал, что на кашель с мокротой жаловались более половины пациентов обеих групп (соответственно 52,4% и 62,9%, $p > 0,05$). При этом у подавляющего большинства больных мокрота имела слизистый характер (соответственно 80,2% и 86,9%, $p > 0,05$).

У большинства больных в обеих группах одышка отсутствовала (соответственно 72,1% и 63,9%). У 1/3 больных в каждой группе наблюдалась одышка при физической нагрузке. Хрипы при аускультации выслушивались у 29,9% больных в основной группе и у 34,0% пациентов в группе сравнения. При этом в обеих группах

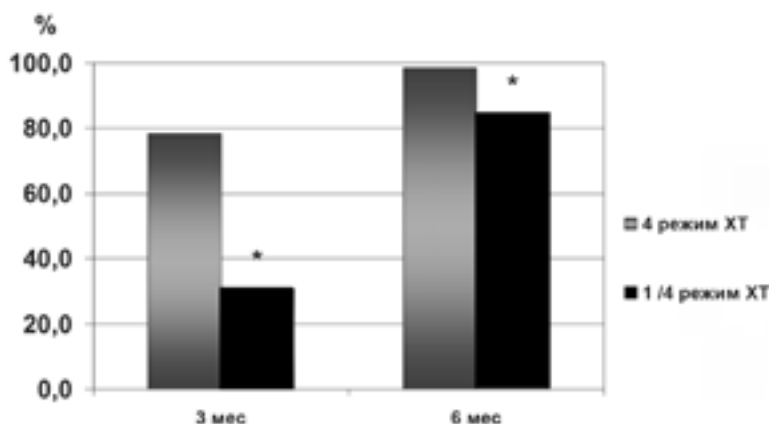


Рис.1. Эффективность комплексного лечения больных впервые выявленным МЛУ туберкулезом легких по результатам посева мокроты.

* - различия между группами достоверны

больных чаще выслушивались сухие хрипы в легких. Достоверные различия по частоте наличия одышки и хрипов в легких между сравниваемыми группами больных отсутствовали.

Анализ частоты изменений показателей клинического анализа крови в сравниваемых группах больных показал, что лейкоцитоз наблюдался у 35,9% больных основной группы и у 23,7% в группе сравнения, п/я сдвиг нейтрофилов влево выявлялся у 45,1% пациентов основной группы и у 47,4% больных в сравниваемой группе. Существенное ускорение СОЭ (более 40 мм/ч) наблюдалось приблизительно у 1/3 больных в обеих группах. Различия при анализе показателей клинического анализа крови между сравниваемыми группами носили недостоверный характер.

При комплексном обследовании в клинике у больных был выявлен ряд сопутствующих заболеваний. Наиболее частыми оказались заболевания желудочно-кишечного тракта, которые наблюдались в 24,1% случаев. Хронические неспецифические заболевания легких выявлялись в 16,4%, заболевания сердечно-сосудистой системы - в 9,9%, заболевания центральной и периферической нервной системы - в 8,4% и вирусные гепатиты - в 6,5%, алкоголизм - в 19,1%, наркомания - в 6,1% случаев. По частоте распределения сопутствующих заболеваний сравниваемые группы достоверно не различались.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что впервые выявленный МЛУ туберкулез легких в Ставропольском крае чаще наблюдался у мужчин молодого и среднего возраста в виде инфильтративного и диссеминированного туберкулеза легких. Специфический процесс характеризовался наличием бактериовыделения и распадом в легочной ткани размером до 2 см, наличием слабо и умеренно выраженной туберкулезной интоксикации. При этом было установлено, что по клинико-рентгенологическим и лабораторным показателям группы больных, исходно получавшие 4 режим химиотерапии, достоверно не отличались от больных, которым изначально назначали 1, а затем 4 режим химиоте-

рапии. Это дало возможность сравнивать эффективность лечения этих групп больных.

Сопоставление динамики бронхолегочных симптомов (наличие кашля, мокроты и хрипов) в легких в процессе лечения у больных сравниваемых групп показал, что через 3 месяца лечения жалобы на кашель не предъявляли более половины больных в обеих группах. Однако число больных, у которых к этому сроку отсутствовал кашель с мокротой в основной группе, было достоверно больше (соответственно 79,2% и 59,4%; $p < 0,01$). Аналогичная тенденция сохранялась и через 6 месяцев лечения. Хрипы при аускультации через 3 месяца лечения не выслушивались также у большинства больных в обеих группах. Вместе с тем, число таких больных в основной группе было достоверно выше (соответственно 81,6% и 57,5%; $p < 0,05$). Аналогичная тенденция прослеживалась и через 6 месяцев ХТ.

Симптомы интоксикации (повышение температуры тела, слабость, утомляемость) через 3 месяца исчезли у более половины больных в обеих группах, но количество таких больных в основной группе было достоверно выше (соответственно 76,8% и 58,7%; $p < 0,01$). Аналогичная тенденция сохранялась и через 6 месяцев лечения.

Частота нормализации показателей клинического анализа крови повторяли динамику клинических проявлений заболевания. Через 3 месяца лечения нормализация количества лейкоцитов (соответственно 63,1% и 36,9%; $p < 0,02$), показателей п/я сдвига нейтрофилов (соответственно 72,9% и 50,0%; $p < 0,02$) и СОЭ (соответственно 73,3% и 52,2%; $p < 0,02$) у больных группы сравнения отставали от больных основной группы. Через 6 месяцев лечения также в основной группе больных нормализация показателей клинического анализа крови наблюдалась достоверно чаще, чем в сравниваемой группе.

Далее эффективность лечения сравниваемых групп больных оценивали по частоте и срокам прекращения бактериовыделения по данным посева мокроты на питательные среды, а также по частоте и срокам закрытия полостей распада.

Частота и сроки прекращения бактериовыделения по данным посева мокроты у больных сравнимых групп представлены в рисунке 1.

Как видно из приведенных данных, прекращения бактериовыделения по посеву мокроты через 3 месяца лечения в основной группе больных удалось добиться в 78,5%, а среди больных группы сравнения - лишь в 30,9% случаев ($p < 0,01$). Через 6 месяцев лечения негативация мокроты по посеву мокроты была достигнута у 98,5% больных основной группы, и у 84,5% пациентов группы сравнения ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ эффективности лечения по частоте закрытия полостей распада через 6 месяцев лечения показал, что она в основной группе больных была достоверно выше и составила 70,2%, а в группе сравнения лишь 52,6%; $p < 0,02$).

Заключение

Полученные данные позволяют заключить, что впервые выявленный МЛУ туберкулез легких чаще выявлялся у мужчин в виде инфильтративного туберкулеза, характеризовался наличием бактериовыделения и распадом в легочной ткани размером до 2 см.

Эффективность лечения, впервые выявленного МЛУ туберкулеза легких по прекращению бактериовыделения методом посева мокроты через 3 и 6 месяца лечения, а также по закрытию полостей распада через 6 месяцев лечения в группе больных, изначально лечившихся 4 режимом химиотерапии достоверно, превышает аналогичные показатели у пациентов, исходно леченных 1, а затем 4 режимом химиотерапии. Эти результаты были получены благодаря использованию теста GeneXpert MTB/RIF, который позволил в краткие сроки определить наличие МЛУ МБТ и исходно назначить адекватный режим ХТ. ■

Комиссарова О.Г., Чумакова Е.С., Абдуллаев Р.Ю., Одинец В.С., ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», г. Москва, ГУЗ «Краевой клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ставрополь, Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И.Пирогова, г. Москва; Автор, ответственный за переписку - Абдуллаев Ризван Юсуфович, 107564 г.Москва, Яузская аллея, д.2, Телефон, факс: +7 (499)748 30 23, e-mail: rizvan0403@yandex.ru

Литература:

1. World Health Organization, Global tuberculosis report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13 Geneva, World Health Organization, 2016.
2. Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2015-2016 гг. Статистические материалы /С.А.Стерликов, О.Б.Нечаева, Д.А.Кучерявая, О.В. Обухова, Т.Ю. Чебагина. М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017; 92с.
3. Пунга В. В., Якимова М. А., Измайлова Т. В., Русакова Л. И., Тестов В. В. Контроль ситуации по туберкулезу на территориях Российской Федерации, курируемых ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», за 2014-2015 гг. Туберкулёз и болезни лёгких 2016; 94 (9): 11-17. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-9-11-17.
4. Эргешов А.Э., Комиссарова О.Г. Подходы к лечению больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Федеральное справочное издание здравоохранения России 2017; 17: 175-179.
5. Kaur R., Jindal N., Arora Sh. Epidemiology of Rifampicin Resistant Tuberculosis and Common Mutations in *rpoB* Gene of *Mycobacterium tuberculosis*: A Retrospective Study from Six Districts of Punjab (India) Using Xpert MTB/RIF Assay. J. Lab. Physicians 2016; 8(2):96-100. doi:10.4103/0974-2727.180789.
6. Sharma S.K., Kohli M., Yadav R.N. Evaluating the Diagnostic Accuracy of Xpert MTB/RIF Assay in Pulmonary Tuberculosis. PLoS ONE 2015; 10 (10): e0141011. doi: 10.1371/journal.pone.0141011.
7. Lange B., Khan P., Kalmambetova G. et al. Diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/RIF cycle threshold level to predict smear positivity: a meta-analysis. Inter. J. Tuberc. Lung Dis. 2017; 21(5):493-502.
8. Lawn D.S., Nicol P.M. Xpert MTB/RIF assay: development, evaluation and implementation of a new rapid molecular diagnostic for tuberculosis and rifampicin resistance. Future Microbiol. 2011; 6(9): 1067-1082.
9. Piatek S.A., van Cleeff M., Alexander H. et al. GeneXpert for TB diagnosis: planned and purposeful implementation. Glob. Health Sci. Pract. 2013; 1(1):18-23.
10. Rufai S.B., Kumar P., Singh A. et al. Comparison of Xpert MTB/RIF with Line Probe Assay for Detection of Rifampin-Monoresistant *Mycobacterium tuberculosis*. J. Clin. Microbiol. 2014; 52(6): 1846-1852. doi:10.1128/JCM.03005-13.
11. Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Ларионова Е.Е. и др. Сравнение картриджной технологии Xpert MTB/RIF с микробиологическими методами выявления микобактерий туберкулеза и определения лекарственной чувствительности. Туберкулёз и социально значимые заболевания 2013; 2:25-29.
12. Лаушкина Ж. А., Краснов В. А., Чередниченко А. Г. Диагностическая значимость теста Gene Xpert MTB-RIF во фтизиатрической практике. Туберкулёз и болезни лёгких 2016; 94(10):37-39. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-10-37-39.
13. Chang K., Lu W., Wang J. et al. Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: a meta-analysis. J. Infect. 2012;

- 64(6):580-588. doi: 10.1016/j.jinf.2012.02.012.
14. Weyer K., Mirzayev F., Migliori G. et al. Rapid molecular TB diagnosis: evidence, policy making and global implementation of Xpert MTB/RIF. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 252-271.
 15. Кондаков С.Н., Винокурова М.К. Анализ результатов анонимного анкетирования впервые выявленных больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни легких* 2015; 7:72-73.
 16. Маркелов Ю. М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и причины его распространения в Карелии. *Туберкулез и болезни легких* 2011; 89(8):11-17.
 17. Дауров Р.Б. Эффективность химиотерапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя при раннем назначении резервных химиопрепаратов. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011; 26с.
 18. Догорова О.Е., Петухова Н.Ю., Валь Н.С., Винакурова М.К. Результаты и эффективность организации профильного отделения для лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в республике Саха (Якутия). *Туберкулез и болезни легких* 2015; 93(6): 54-55.
 19. Павлова М. В., Старшинова А. А., Сапожникова Н. В., Чернохаева И. В., Арчакова Л. И., Яблонский П. К. Эффективность комплексной терапии и возможные нежелательные реакции при лечении туберкулеза органов дыхания с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни лёгких* 2015; 93(12): 61-67.
 20. Самойлова А. Г., Буракова М. В., Васильева И. А., Ленская В. В., Ваниев Э. В. Влияние экспресс-детекции резистентности *M. tuberculosis* к рифампицину на эффективность химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. *Туберкулез и болезни лёгких* 2016; 94(9): 18-23. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-9-18-23.
 21. Паролина Л.Е., Морозова Т.И., Отпущенникова О.Н. и др. Клиническая эффективность лечения туберкулеза легких при множественной лекарственной устойчивости возбудителя. *Туберкулез и болезни легких* 2015; 93(5): 138-139.