

## Химиотерапия туберкулеза легких

*В.Ю. Мишин*

Кафедра фтизиопульмонологии МГМСУ, Москва

Химиотерапия уже более 60 лет, бесспорно, занимает ведущее место в лечении больных туберкулезом в качестве этиотропного метода, сущность которого заключается в уничтожении или подавлении размножения микобактерий туберкулеза (МБТ) в организме больного [1, 2]. Однако в настоящее время ее эффективность снижается, что объясняется длительным применением противотуберкулезных препаратов (ПТП) и ростом лекарственной устойчивости МБТ, причем не только к отдельным лекарствам, но и их сочетанию в режимах лечения больных туберкулезом легких. Немаловажным фактором также является отсутствие новых классов ПТП.

С момента появления первых ПТП в 50-х гг. XX в. и по настоящее время среди них выделяют основные и резервные. К основным ПТП относятся изонизид, рифампицин, пиперазид, этамбутол и стрептомицин – это наиболее эффективные и бактерицидно действующие на МБТ лекарства с наименьшей частотой нежелательных эффектов. Именно они используются для лечения впервые выявленных больных туберкулезом. Группу резервных ПТП составляют канамицин (амикацин), капреомицин, протионамид, циклосерин, парааминосалициловая кислота (ПАСК) и фторхинолоны – менее эффективные лекарственные средства, обладающие бактериостатическим действием, которые являются заменой основным ПТП в случаях выявления лекарственной устойчивости МБТ к ним или в случаях возникновения неустраняемых побочных реакций [3].

В нашей стране для лечения туберкулеза изониазид, пиперазид, стрептомицин, канамицин, капреомицин, протионамид, циклосерин и ПАСК применяются с 50-х гг. [4], рифампицин и этамбутол – с 70-х гг. [5] и только фторхинолоны – с конца 90-х гг. XX в. [6].

Естественно, более чем за 30-50-летний период применения ПТП появились лекарственно устойчивые штаммы МБТ, которые, циркулируя в популяции, способствуют повышению числа больных туберкулезом легких, выделяющих лекарственно устойчивые МБТ. Этим обусловлены высокий уровень риска первичного заражения и высокая частота заболеваемости [7].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 1998 г. различают следующие виды лекарственной устойчивости

МБТ: монорезистентность (устойчивость к одному ПТП), полирезистентность (устойчивость к >2 ПТП, но не к сочетанию изониазида и рифампицина) и множественную лекарственную устойчивость (МЛУ), т.е. устойчивость к сочетанию изониазида и рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим ПТП [8, 9].

В 2006 г. эксперты ВОЗ выделили так называемую *extensively drug-resistance* (XDR), включающую в себя отдельно МЛУ МБТ в сочетании с фторхинолонами или с одним из 3 инъекционных ПТП – канамицином, амикацином или капреомицином [10]. В 2007 г. в понятие XDR добавилась МЛУ в сочетании с тиамидами, циклосерином и ПАСК, кроме того, отдельную группу составили больные, выделяющие *extremely drug-resistance* (XXDR) МБТ с тотальной лекарственной устойчивостью ко всем известным ПТП [11].

Для клинициста данная классификация носит довольно расплывчатый характер, при этом особый акцент делается только на МЛУ МБТ, а полирезистентности МБТ совершенно не уделяется внимания. Однако к пациентам с полирезистентностью с позиций эпидемиологической опасности, тяжести клинических проявлений и степени эффективности должны применяться такие же противоэпидемические, лечебные и профилактические мероприятия, как и к больным с МЛУ [7].

В 2001 г. *В.Ю. Мишин* на основании контролируемых клинических исследований доказал, что полирезистентность и МЛУ МБТ может сочетаться не только с другими основными (стрептомицином, пиперазидом и этамбутолом), но и резервными ПТП (протионамидом, канамицином, амикацином, капреомицином, циклосерином, ПАСК и фторхинолонами) [12.]. Была предложена клиническая классификация лекарственной устойчивости и выделены 2 группы больных: 1-я группа – больные, выделяющие МБТ, устойчивые к основным ПТП (в том числе к сочетанию изониазида и/или рифампицина с другими основными препаратами), 2-я группа – пациенты, выделяющие МБТ, устойчивые к сочетанию основных и резервных ПТП (в том числе к сочетанию изониазида и/или рифампицина с резервными препаратами). При этом было установлено, что выявление лекарственной устойчивости МБТ к сочетанию основных и резервных ПТП определяет новое качественное состояние больных как в плане течения и прогноза заболевания, так и в плане проведения химиотерапии и всей дальнейшей терапии. У больных 1-й группы резервные ПТП могут оказывать бактериостатическое действие на МБТ. В то же время у пациентов 2-й группы эффективность химиотерапии резервными препаратами снижается, а при тотальной лекарственной устойчивости ко всем известным ПТП лечение бывает

полностью неэффективным, и больные остаются постоянными бактериовыделителями [13, 14].

Практическая значимость данной классификации заключается еще и в том, что больные с полирезистентностью ни по клиническим, ни по эпидемиологическим параметрам не отличаются от пациентов с МЛУ МБТ и требуют совершенно одинаковых лечебных и противоэпидемических мероприятий. Однако до сих пор в официальной статистике эта категория больных не учитывается, в отличие от пациентов с МЛУ.

Для терапии туберкулеза легких используются стандартные и индивидуализированные режимы химиотерапии, определенные Приказом МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г. (табл. 1) [15]. Стандартный или эмпирический режим химиотерапии назначается впервые выявленным больным и пациентам с рецидивами туберкулеза легких, поскольку микробиологические данные исследования лекарственной чувствительности МБТ по непрямому методу абсолютных концентраций становятся известными только через 2,5–3 месяца. После определения лекарственной устойчивости МБТ производится коррекция режима химиотерапии и назначается индивидуализированное лечение. К стандартным режимам химиотерапии относятся I, IIa, IIб и III режим химиотерапии, к индивидуализированному – IV.

I и III стандартные режимы химиотерапии назначаются впервые выявленным больным туберкулезом легких, при этом различия в конкретном назначении режима лечения и его длительности дифференцируются по группе пациентов, которым этот режим показан. I режим химиотерапии показан впервые выявленным больным туберкулезом легких с выделением МБТ, обнаруженных при микроскопии мокроты, и впервые выявленным больным распространенными (более 2 сегментов) формами туберкулеза легких (диссеминированный туберкулез, обширный экссудативный или двухсторонний плеврит), но при отрицательных данных микроскопии мокроты. III режим химиотерапии получают больные с впервые выявленными малыми формами туберкулеза легких (протяженностью до 2 сегментов) с отсутствием выделения МБТ при микроскопии мокроты или иного диагностического материала. В основном, это больные с очаговым, ограниченным инфильтративным туберкулезом и туберкуломой.

Стандартные режимы химиотерапии для лечения впервые выявленных больных были разработаны после исследований *G. Canetti, N. Rist, J. Grosset* в 60-х гг. XX в., при этом авторы исходили из предположения, что у данных пациентов МБТ в зоне поражения легких чувствительны ко всем ПТП. Было показано, что в большой и активно размножающейся

микобактериальной популяции, развивающейся из лекарственно чувствительных МБТ, всегда имеется небольшое количество лекарственно устойчивых спонтанных мутантов (до 5%). Соотношение 1 клетка-мутант на  $10^{-8}$  указывает на резистентность к рифампицину 1 клетка-мутант на  $10^{-5-6}$  – к изониазиду, этамбутолу, стрептомицину, канамицину и ПАСК, 1 мутант на  $10^{-3}$  – к пиперазину, протионамиду (этионамиду), капреомицину и циклосерину. С учетом того, что в каверне величина микобактериальной популяции составляет  $10^{8-11}$ , там имеются МБТ, устойчивые ко всем противотуберкулезным препаратам, в то время как в очагах находится  $10^{2-5}$  клеток, устойчивых к противотуберкулезным препаратам [16].

Развитие спонтанных мутаций устойчивости у МБТ сразу к нескольким препаратам практически невозможно, т.к. нет единого гена, кодирующего резистентность сразу к нескольким ПТП, а мутации устойчивости к отдельным препаратам генетически не связаны. Вероятность развития спонтанных мутантов одновременно к изониазиду и рифампицину составляет  $2,56 \times 10^{-10}$  [17].

Таблица 1.

**Стандартные режимы химиотерапии (Приказ МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 г.)**

Режим	Интенсивная фаза терапии	Фаза продолжения терапии
I	2 месяца HRZE или HRZS	4 месяца HR или $H_3R_3$ ; 6 месяцев HE
IIa	2 месяца HRZES + 1 месяц HRZE	5 месяцев HRE или 5 месяцев $H_3R_3E_3$
IIб	3 месяца HRZEK[Cap]Fq[Pt]	В соответствии с режимами I, IIa или IV в зависимости от данных лекарственной чувствительности МБТ
III	2 месяца HRZE	4 месяца HR или $H_3R_3$ ; 6 месяцев HE
IV	Минимум 5 препаратов, к которым сохранена чувствительность МБТ; 6 месяцев ZEPtK/CapFq[Cs][Pas]	Минимум 3 препарата, к которым сохранена чувствительность МБТ; 12 месяцев EPtFq[Cs][Pas]

**Примечание:** H – изониазид, R – рифампицин, Z – пиперазид, E – этамбутол, S – стрептомицин, K – канамицин, Cap – капреомицин, Fq – фторхинолон, ft – протионамид, Cs – циклосерин, Pas – ПАСК; в квадратных скобках указаны препараты, назначение которых основывается на данных лекарственной чувствительности МБТ, выявляемой в процессе химиотерапии;  $H_3R_3$  и  $H_3R_3E_3$  – прием препаратов 3 раза в неделю интермиттирующим методом (здесь и в табл. 2 и 3).

Следовательно, для того чтобы подавить размножение лекарственно устойчивых мутантов, необходимо применение не менее 4 основных ПТП одновременно. Это послужило основой программы DOTS (*Directly Obser-*

*ved Treatment, Short-course*), предложенной экспертами ВОЗ в 1994 г., что означает лечение коротким курсом под прямым наблюдением, или контролируемое лечение коротким курсом. Рекомендуемая DOTS химиотерапия больных туберкулезом легких проводится коротким курсом и включает 4 препарата (изониазид, рифампицин, пиразинамид и этамбутол или стрептомицин), назначаемых на 2 месяца, с последующим использованием изониазида и рифампицина в течение 4 месяцев или изониазида и этамбутола в течение 6 месяцев [18-20].

Однако группа впервые выявленных больных крайне неоднородна по клиническим формам туберкулеза легких, распространенности процесса, наличию каверн в легких, наличию выделения МБТ и характеру лекарственной устойчивости, что ставит под сомнение однотипность режима химиотерапии. По данным *В.Ю. Мишина* [21] среди 480 пациентов с впервые выявленным туберкулезом легких в возрасте 18-65 лет диссеминированный туберкулез был у 54 (11,3%), очаговый – у 48 (10%), инфильтративный – у 247 (51,5%), казеозная пневмония – у 24 (5%), туберкулема – у 21 (4,4%), кавернозный – у 30 (6,2%), фиброзно-кавернозный – у 34 (7,1%) и туберкулезный плеврит – у 12 (2,5%) человек. Из 480 больных у 115 (24%) процесс в легких был ограниченным (до 2 сегментов) без выделения МБТ, все они были выявлены при профилактических медицинских осмотрах методом флюорографии. В то же время у 365 (76%) пациентов процесс был распространенным (>2 сегментов) с наличием каверн в легких; туберкулез легких у них был диагностирован при обращении в лечебные учреждения общей медицинской сети с симптомами воспалительного бронхолегочного заболевания. Естественно, эффективность лечения этих групп будет различной.

Еще в 1965 г. *G. Canetti* [22] показал, что в очаге туберкулезного воспаления до 2 см в диаметре без деструкции легочной ткани содержатся от 100 до 1000 МТБ, при этом имеются всего 2-3 спонтанных мутанта, устойчивых к 1 ПТП. Клинического значения эти мутанты не имеют, химиотерапия 4 основными ПТП ведет к успешному излечению с полным рассасыванием специфических изменений или формированием минимальных остаточных изменений, что снижает до минимума риск развития рецидива болезни. Это послужило неоспоримым доказательством того, что необходимо проводить регулярные профилактические осмотры здорового населения методом флюорографии органов грудной клетки и выявлять ограниченные поражения легких без выделения МБТ и каверн, т.к. только в этих случаях можно добиться качественного клинического излечения впервые выявленных больных туберкулезом легких имеющимися ПТП [23]. Если же в очаге воспаления происходит деструкция легочной

ткани, то количество МБТ увеличивается в логарифмической прогрессии и составляет более 100 млн. При этом число устойчивых мутантов уже может составлять 20-40 тыс. к >1 ПТП. Лечение этих больных связано с определенными трудностями, особенно в плане выбора стандартной комбинации ПТП, при этом химиотерапия 4 основными ПТП не всегда бывает эффективной [22].

При обширном лобарном поражении по типу инфильтративного туберкулеза (лобит или казеозная пневмония) с большими и гигантскими кавернами в легких количество МБТ может составлять более 100 млрд. В этих случаях количество устойчивых спонтанных мутантов ко всем известным ПТП может достигать 2-4 млн. Лечение таких больных крайне затруднено, а химиотерапия комбинацией основными ПТП малоэффективна из-за лекарственной резистентности МБТ. Морфологически необратимые поражения в легких и тяжелое течение заболевания делает эту группу больных самой неблагоприятной в клиническом, прогностическом и эпидемиологическом плане [24]. Таким образом, впервые выявленные больные с распространенными деструктивными формами туберкулеза легких являются группой высокого риска развития лекарственной устойчивости, обусловленного внутривнутрипопуляционными мутационными изменениями МБТ, и этот риск существенно возрастает в регионах с высоким уровнем первичной лекарственной устойчивости, особенно МЛУ МБТ.

В последние годы неуклонно увеличивается количество впервые выявленных больных с первичной МЛУ МБТ: в 2000 г. их число составило 7,1%, в 2001 г. – 8,9%, в 2002 г. – 7,8%, в 2003 г. – 8,3%, 2004 г. – 8,1%, в 2005 г. – 9,5% и в 2006 г. – 11,4% [25]. При этом первичная МЛУ МБТ не отражает лекарственную устойчивость МБТ к отдельным ПТП, а тем более полирезистентность, в популяции впервые выявленных больных. Так, по данным отдельных научных исследований, проведенных в Москве, Республике Татарстан, Архангельской, Ивановской, Саратовской и Орловской областях первичная МЛУ установлена в 8,0-17,1% случаев. Внутри этого показателя резистентность к изониазиду колеблется в пределах 16,6-22,2-37,1%, к рифампицину – 5,7-15,3%, к этамбутолу – 14,6-31,6%, к стрептомицину – 42,6-76,5-90,4%, канамицину – 12,7-14,5% [26-31].

Следовательно, высокий уровень МЛУ сочетается с более высоким уровнем полирезистентности МБТ, что уже само по себе является крайне неблагоприятным фактором. При этом если произошло заражение, например МБТ с исходной устойчивостью к изониазиду, то можно ожидать возникновения резистентности к другим ПТП, например к рифампицину. Таким образом, последовательно может развиваться устойчивость

и к другим основным ПТП, поэтому применение комбинации изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола или стрептомицина у впервые выявленных больных будет неэффективным [7]. Отметим, что у впервые выявленных больных с остро прогрессирующим туберкулезом легких типа казеозной пневмонии первичная лекарственная устойчивость МБТ выявляется у 66,2%, в том числе МЛУ – у 17,3% пациентов. При этом резистентность к изониазиду определяется в 33,3%, крифампицину – в 6,7%, к пиразинамиду – в 43,7%, этамбутолу – в 28,4% и стрептомицину – в 84,1% случаев [32–34].

Сложившаяся эпидемическая ситуация по туберкулезу в РФ и высокий уровень первичной лекарственной устойчивости МБТ ставят под сомнения эффективность I и III стандартных режимов химиотерапии комбинацией основных ПТП в группе впервые выявленных больных. Согласно официальным статистическим данным эффективность терапии таких пациентов в РФ за период 2001–2005 гг. по показателю негативации мокроты через 4 месяца составляет соответственно 63,6, 64,8, 63,9 и 62,3%. За этот же период прекращение бактериовыделения после окончания основного курса химиотерапии составляло соответственно 73,4, 74,2, 73,5 и 73,5%, а закрытие каверн в легких – 62,6, 62,8, 62,4 и 63,0% [35]. Клиническое излечение впервые выявленных больных туберкулезом легких в 2006 г. наступало всего в 50,3% случаев, а летальность при этом достигала 7,4%. Среди пациентов с выделением МБТ и кавернами в легких клиническое излечение составляло 31,5% и летальность 14,4%, у больных без МБТ, но с кавернами в легких – 40,4 и 10,4% соответственно, у пациентов с выделением МБТ, но без каверн в легких – 54,5 и 4,6%, при отсутствии выделения МБТ и каверн в легких – 68,2 и 1,2%, а у больных с МЛУ МБТ – 13,2 и 18,8%. При этом частота ранних рецидивов после основного курса лечения достигает 31,5%, а число больных с вновь сформировавшимся фиброзно-кавернозным туберкулезом легких в течение года – 62% [25].

Намного более острой является проблема терапии рецидивов туберкулеза легких, т.к. Па режим химиотерапии для данной группы больных включает комбинацию тех же основных ПТП изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола с добавлением стрептомицина – притом, что эти пациенты уже получали данные препараты на предыдущем этапе. Данные официальной статистики свидетельствуют, что вторичная МЛУ в 2000 г. составляла 11,5%, в 2001 г. – 14,4%, в 2002 г. – 14,5%, в 2003 г. – 16,2%, в 2004 г. – 16,5%, в 2005 г. – 18,7% и в 2006 г. – уже 20,3% [25]. По данным научных исследований, проведенных в различных регионах РФ, вторичная МЛУ диагностируется у 28,3–58,7%

больных туберкулезом легких, при этом лекарственная устойчивость к изониазиду достигает 53,7-100%, крифампицину – 41,4-95,7%, к этамбутолу – 34,2-100% и к стрептомицину – 56,2-100% [28, 29, 36-39].

Доля клинически излеченных пациентов с рецидивом туберкулеза легких в 2006 г. составляла всего 31%, а летальность при этом достигала 12,6%. Из них у пациентов с выделением МБТ и кавернами в легких клиническое излечение составляло 18,5% и летальность 19,6%, при отсутствии МБТ, но наличии каверн в легких – 26,7 и 15,1% соответственно, у больных с выделением МБТ, но без каверн в легких – 32,6 и 7,7%, у пациентов с отсутствием выделения МБТ и каверн в легких – 48,3 и 4,4%, а при МЛУ МБТ – 9,3 и 17,7% [25].

Лечение больных туберкулезом легких в соответствии с I, IIa и III режимами химиотерапии существенно осложняется феноменом “индукции нарастающей поливалентной лекарственной устойчивости МБТ”, описанным *В.Ю. Мишиным* в 1999 г. [40]. Он проявляется у больных с исходной лекарственной устойчивостью МБТ, которая при непрямом микробиологическом методе исследования констатируется через 2,5-3 месяца. В этих случаях терапия по I, IIa и III стандартным режимам химиотерапии индуцирует (усиливает) формирование устойчивости МБТ к большому числу ПТП. Этот процесс индукции обычно является тем механизмом, который определяет неэффективность проводимой химиотерапии и прогрессирование туберкулеза. Следует подчеркнуть, что наибольший риск развития индуцированной лекарственной устойчивости возникает в интенсивной фазе химиотерапии, когда еще велика бактериальная популяция, размножение ее не подавлено и не исключается появление новых устойчивых МБТ [40, 41]. С позиций доказательной медицины высокая эффективность стандартных режимов химиотерапии основными ПТП (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол или стрептомицин) при впервые выявленном туберкулезе и его рецидивах возможна только у пациентов, выделяющих чувствительные к этим препаратам МБТ или же в случаях, когда уровень региональной первичной МЛУ не превышает 5%, а вторичной – 15% [17, 42, 43].

Таким образом, приведенные данные литературы свидетельствуют о крайне низкой результативности лечения впервые выявленных больных и больных рецидивами туберкулеза легких. При этом основными факторами, влияющими на эффективность химиотерапии являются: высокий уровень первичной и вторичной лекарственной устойчивости МБТ, распространенные деструктивные формы туберкулеза легких и, в виду этого, неадекватность существующих I, IIa, и III стандартных режимов химиотерапии.

Стандартный режим химиотерапии Пб, разработанный отечественными фтизиатрами, применяют у больных с высоким риском развития лекарственной устойчивости МБТ. В первую очередь, его применение обосновывается частотой и характером первичной и вторичной региональной лекарственной устойчивости МБТ, особенно в регионах, где уровень первичной МЛУ МБТ превышает 5%, а вторичной – 15%. При этом также учитываются такие факторы, как наличие контакта с больными, выделяющими устойчивые к ПТП МБТ, клинические проявления заболевания, тяжесть течения болезни, осложнения и сопутствующие заболевания [15].

У таких больных в интенсивной фазе, до получения микробиологических данных непрямым методом определения лекарственной чувствительности МБТ, в течение 3 месяцев применяют стандартный режим химиотерапии, изониазид, рифампицин, пиперазид, этамбутол, канамицин (амикацин) фторхинолон и/или протионамид.

Необходимо подчеркнуть значение в этом режиме химиотерапии фторхинолонов, которые являются новыми препаратами для лечения туберкулеза и действуют на МБТ по особому механизму. Фторхинолоны стали использоваться для лечения туберкулеза с 90-х гг. [44]. Отличаясь оптимальной фармакокинетикой (включая высокие внутриклеточные концентрации), хорошей переносимостью при длительном применении, они могут эффективно применяться в терапии туберкулеза в комбинации с другими ПТП. Особенно важно, что воздействие фторхинолонов на микобактериальную клетку принципиально отлично от других известных противотуберкулезных препаратов, что обеспечивает их бактерицидный эффект в отношении чувствительных и устойчивых к ПТП МБТ [45–49].

Отмечено, что фторхинолоны обладают хорошей противотуберкулезной активностью *in vitro* и *in vivo*, не имея активности, перекрестной с другими ПТП. При этом у данных препаратов (ципрофлоксацин, офлоксацин) установлен синергидный или аддитивный эффект с рифампицином, изониазидом, пиперазидом и этамбутолом [47]. Кроме высокой бактерицидной активности в отношении МБТ и оптимальной фармакокинетики, обеспечивающей высокие концентрации фторхинолонов в тканях и жидкостях легких и в клетках фагоцитарной системы, они вызывают нежелательные реакции в небольшом числе случаев, что существенно при проведении длительных курсов комбинированной химиотерапии [50, 51–53].

Лекарственная устойчивость МБТ к фторхинолонам развивается не часто и довольно медленно. Ведущим механизмом устойчивости является модификация мишени – 2 бактериальных ферментов ДНК-гиразы и

топоизомеразы IV, опосредующих конформационные изменения в молекуле бактериальной ДНК, необходимые для ее нормальной репликации. Частота возникновения мутаций мало зависит от воздействия фторхинолонов, однако формирование устойчивых штаммов возможно лишь в результате селекции на фоне действия препарата. Доказано, что спонтанные мутанты с устойчивостью к фторхинолонам (ципрофлоксацину и офлоксацину) появляются с частотой от  $10^{-7}$  до  $10^{-8}$  при концентрациях 2 мкг/мл. Это связано с тем, что для формирования устойчивого штамма мутации должны произойти одновременно в генах обоих ферментов, вероятность же двойных мутаций существенно ниже, чем одиночных [47]. Первичная лекарственная устойчивость МБТ к фторхинолонам, по данным отдельных исследований, не превышает 1-2% [54-57].

Предлагаемый набор ПТП во Пб режиме химиотерапии, как правило, обеспечивает бактерицидный эффект, т.к. рифампицин, изониазид и этамбутол подавляют размножение чувствительных к ним микобактерий туберкулеза, пиразинамид воздействует на МБТ, находящиеся в участках казеоза, а фторхинолон и канамицин обеспечивают эффект при наличии лекарственной устойчивости к изониазиду и/или рифампицину. При полирезистентности и МЛУ бактерицидный эффект обеспечивается также фторхинолоном, канамицином, пиразинамидом и этамбутолом, при этом данные препараты тормозят развитие индукции (усиления) резистентности к другим ПТП [3, 58].

Необходимо отметить, что длительность лечения фторхинолонами туберкулеза в РФ ограничена 3 месяцами [59]. Данный срок является оптимальным для терапии впервые выявленных больных туберкулезом легких в интенсивной фазе химиотерапии [15, 58]. В нашей стране фторхинолон (офлоксацин) в комбинации с основными ПТП для лечения впервые выявленных больных прогрессирующим деструктивным туберкулезом легких был применен *А.Г. Хоменко, В.Ю. Мишиным и др.* в 1995 г. Было установлено, что добавление его к изониазиду, рифампицину, пиразинамиду и стрептомицину через 3 месяца лечения позволяет добиться прекращения бактериовыделения у 76,9% больных с казеозной пневмонией, а при лечении без применения офлоксацина — только в 28,1% случаев, при этом частота неустраняемых нежелательных реакций при комбинации офлоксацина с основными ПТП составляла 1,5% [6, 60].

Проведенные в последнее время многоцентровые контролируемые клинические исследования показали высокую эффективность Пб режима химиотерапии у впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с использованием в интенсивной фазе лечения изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, фторхинолона

и канамицина. Полученные данные свидетельствуют, что в течение 3 месяцев лечения удается добиться прекращения бактериовыделения практически в 100% случаев. При этом использование Пб режима химиотерапии позволяло преодолевать полирезистентность МБТ к изониазиду в сочетании с другими ПТП в 100%, полирезистентность к рифампицину в сочетании с другими ПТП – в 95% и МЛУ – в 45% случаев. Частота неустрашимых побочных реакций не превышала 2% [61-65]. При этом все авторы отмечают, кроме высокой бактерицидной активности в отношении МБТ и оптимальной фармакокинетики, обеспечивающей высокие концентрации фторхинолонов в тканях и жидкостях легких и в клетках фагоцитарной системы, отсутствие гепатотоксичности и низкую частоту побочных действий, что важно при длительных курсах комбинированной химиотерапии.

Следовательно, фторхинолоны отвечают всем требованиям, предъявляемым к основным ПТП, как в отношении низкой частоты первичной лекарственной устойчивости МБТ, так и высокой эффективности и небольшого числа побочных реакций и должны занять достойное место в стандартном режиме химиотерапии впервые выявленных больных и при рецидивах туберкулеза легких.

Показателен исторический опыт использования рифампицина в терапии пациентов с туберкулезом. Этот препарат был синтезирован *Maggi et al.* в 1965 г. и стал применяться в клинической практике с 70-х гг. XX в. Ведущий эксперт ВОЗ *W. Fox* рекомендовал применять его только при хронических формах туберкулеза легких, придерживаясь мнения, что вначале надо исчерпать эффективность режима химиотерапии, включающего изониазид, стрептомицин и ПАСК, – стандартного в то время для впервые выявленных пациентов. И только после развития устойчивости МБТ к этим ПТП он предлагал задействовать рифампицин [66]. В нашей стране после клинических исследований, проведенных в 70-х гг. XX в. *А.Е. Рабухиным, А.Г. Хоменко и В.И. Чукановым* [2, 67-69], рифампицин в сочетании с изониазидом изначально был рекомендован в режимах химиотерапии для лечения впервые выявленных пациентов, что было закреплено в 1983 г. в Методических рекомендациях МЗ СССР, задолго до того как этот режим был рекомендован в 1998 г. экспертами ВОЗ в рамках стратегии DOTS [5].

В отношении фторхинолонов история вновь повторяется, и вновь экспертами ВОЗ новый эффективный препарат рекомендован для лечения хронических форм туберкулеза легких с МЛУ МБТ [8]. Необходимо отметить, что в показанных случаях фторхинолоны могут быть использованы в терапии этого контингента больных, но приоритет должен

отдаваться их применению в стандартном режиме химиотерапии у впервые выявленных больных и при рецидивах туберкулеза легких. Фторхинолоны также могут быть включены в индивидуальные режимы химиотерапии у пациентов с туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями, когда некоторые основные ПТП не показаны. Так, например, при патологии печени в остром периоде заболевания нельзя применять рифампицин, тогда как фторхинолоны не имеют противопоказаний. Это касается также больных с ВИЧ-инфекцией, сахарным диабетом, сопутствующими заболеваниями нервной и сердечно-сосудистой системы, наркоманией и алкоголизмом и пациентов пожилого и старческого возраста, у которых изониазид вызывает большое число нежелательных реакций [58].

При проведении IIb режима химиотерапии обосновано использование отечественных комбинированных противотуберкулезных препаратов ломекомба (лемефлоксацин, изониазид, пипразинамид, этамбутол и пиридоксина гидрохлорид) и протиокомба (протионамид, лемефлоксацин, пипразинамид, этамбутол и пиридоксин гидрохлорид). Их преимущества заключаются в оптимальном взаимодействии лекарств, предотвращении лекарственной устойчивости в результате монотерапии, снижении риска некорректного дозирования, упрощении практики лекарственного снабжения и оптимизации прямого и строго соблюдаемого контролируемого лечения. Проведенные в последнее время многоцентровые контролируемые клинические исследования в Москве, Санкт-Петербурге, Новосибирске и Кемерово доказали высокую эффективность этих препаратов во IIb режиме химиотерапии: прекращение бактериовыделения через 3 месяца интенсивной фазы лечения составляло 94-100%, а закрытие каверн в легких – 55-60% случаев [54-57, 70-72].

Таким образом, в современных эпидемиологических условиях при значительном росте первичной и вторичной лекарственной устойчивости МБТ и утяжелении клинических форм впервые выявленного туберкулеза легких IIb режим химиотерапии должен быть основным стандартным для впервые выявленных больных и пациентов с рецидивом. Данные рекомендации изложены в Национальном руководстве по фтизиатрии 2007 г., где предлагается выделить всего 2 стандартных режима химиотерапии для данных категорий больных [58].

Режим химиотерапии I должен применяться для лечения больных с низким риском развития лекарственной устойчивости МБТ. Это впервые выявленные пациенты с ограниченными (до 2 сегментов) процессами без деструкции легочной ткани и без бактериовыделения из регионов, где уровень первичной МЛУ не превышает 5%. В этих случаях в интенсивной

фазе лечения комбинация ПТП состоит из изониазида, рифампицина, пиразинамида и этамбутола.

Режим химиотерапии Пб показан больным с высоким риском развития лекарственной устойчивости МБТ. Это впервые выявленные больные и пациенты с рецидивами туберкулеза легких, проживающие в регионах, где уровень первичной МЛУ МБТ превышает 5%. В этих случаях в интенсивной фазе лечения комбинация ПТП состоит из изониазида, рифампицина, пиразинамида, этамбутола, канамицина (амикацина), фторхинолона и/или протионамида.

В случаях деструктивного туберкулеза легких у впервые выявленных пациентов и при рецидивах туберкулеза в целях максимального достижения клинического излечения необходимо обязательное, по показаниям, использование методов коллапсотерапии и более широкое применение хирургических вмешательств.

Режим химиотерапии IV, включающий комбинации резервных ПТП, назначают больным с выделением МЛУ МБТ, определяемых классическим непрямым микробиологическим методом абсолютных концентраций, а также при использовании системы ВАСТЕС или методов биочипов. В основном это больные различными формами деструктивного туберкулеза легких, ранее неэффективно леченные по I, IIa и III режимам химиотерапии, а также пациенты с хроническим фиброзно-кавернозным туберкулезом легких [15, 58].

Состав категории больных с МЛУ МБТ довольно неоднороден, однако среди них можно выделить 2 основные группы пациентов: с МЛУ МБТ в сочетании с другим основным ПТП (этамбутол и пиразинамид) и с МЛУ МБТ к сочетанию основных и резервных препаратов [12, 13].

*В.Ю. Мишин и др.* в 2002 г. показали, что при МЛУ МБТ в сочетании с основным ПТП применение резервных ПТП позволяет абациллировать от 92% больных. При наличии МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП химиотерапия с учетом количества резервных ПТП, к которым сохранилась чувствительность МБТ, оказалась неэффективной, и через 9 месяцев лечения было абациллировано только 8,6-12,9% пациентов [13].

Обособление только больных туберкулезом легких с МЛУ МБТ в отдельную группу, на наш взгляд, не совсем обосновано, т.к. при этом не уделяется внимание пациентам с полирезистентностью МБТ, которые также эпидемиологически опасны и нуждаются в тех же мероприятиях инфекционного контроля. По данным ЦНИИТ РАМН при микробиологическом исследовании ранее неэффективно леченных 130 больных деструктивным туберкулезом легких с продолжающимся бактериовыделением в возрасте 20-60 лет полирезистентность была установлена

в 43,8% случаев, а МЛУ – в 56,2%. В 1-ю группу вошли 20 больных с полирезистентностью и 16 пациентов с МЛУ к другим основным ПТП (этамбутол, пиперазид, стрептомицин). Вторую группу составили 37 больных с полирезистентностью и 57 пациентов с МЛУ к сочетанию основных и резервных ПТП. Эффективность химиотерапии резервными ПТП у больных 1-й группы с полирезистентностью и МЛУ находилась на уровне 98 и 82%, в то время как у больных 2-й группы эти показатели составили соответственно 14,1 и 9,9%. Следовательно, больные деструктивным туберкулезом легких с полирезистентностью и МЛУ, относящиеся к 1-й группе, имели более оптимистичный клинический прогноз, потому что у них могут применяться комбинации резервных ПТП. У больных деструктивным туберкулезом легких с полирезистентностью и МЛУ во 2-й группе клинический прогноз был неблагоприятным, и их лечение вызывало определенные трудности, т.к. использование полного набора резервных ПТП у них невозможно.

Таким образом, индивидуализированный режим химиотерапии должен применяться не только по отношению к больным с МЛУ, но и к пациентам с полирезистентностью с учетом всех параметров инфекционного контроля, как-то изоляции в специализированных боксированных отделениях противотуберкулезных диспансеров на весь период сохраняющегося бактериовыделения и лечения. Лечение проводится согласно данным о лекарственной чувствительности МБТ и должно осуществляться в специализированных противотуберкулезных учреждениях, где проводится централизованный контроль качества микробиологических исследований и имеется необходимый набор резервных противотуберкулезных препаратов, таких как канамицин (амикацин), капреомидин, протионамид, фторхинолоны, циклосерин, ПАСК [15].

Варианты индивидуализированного режима химиотерапии у больных туберкулезом легких, выделяющих полирезистентные и МЛУ МБТ к основным ПТП, представлены в табл. 2.

Негативное воздействие полирезистентности и МЛУ МБТ к 2 основным ПТП – изониазиду и рифампицину – на эффективность лечения можно считать доказанным. Однако имеющиеся факты не позволяют согласиться с тем, что результаты химиотерапии даже при правильной методике лечения зависят исключительно от чувствительности МБТ к ПТП. При хроническом туберкулезном процессе с развитием фиброзных изменений в легочной ткани нарушаются кровоснабжение и лимфообращение в зоне поражения, что значительно замедляет диффузию лекарственных средств. Это приводит к тому, что даже изониазид, обладающий бактерицидным действием и высокой проницаемостью,

находится в стенке и содержимом фиброзной каверны в более, по сравнению с сывороткой крови, низкой концентрации, которая не способна быстро подняться до оптимального уровня – пика. В то же время при наличии устойчивости МБТ к ПТП снижается эффективность лечения даже в тех случаях, когда применяются ПТП, к которым чувствительность сохранена. Это может быть обусловлено их перекрестными взаимоотношениями, а также изменениями метаболизма устойчивой бактериальной клетки [2, 3, 7].

Таблица 2

**Режимы химиотерапии больных туберкулезом легких с полирезистентностью и МЛУ МБТ к основным ПТП**

<b>Характер лекарственной устойчивости МБТ</b>	<b>Варианты режима химиотерапии</b>
HS	RZEFqK
HZS	REFqKPt
HES	RZFqKPt
HZES	RFqKPtCs(Pas)
RS	HZEFqK
RZS	HEFqKPt
RES	HZFqKPt
RZES	H FqKPtCs(Pas)
HRS	ZEFqKPt
HRZS	EFqKPtCs(Pas)
HRES	ZFqKPtCs(Pas)
HRZES	EFqKPtCs(Pas)
HRZES	FqK(Cap)PtCsPas

Морфологические исследования легких пациентов, длительно лечившихся резервными противотуберкулезными препаратами, также подтверждают отсутствие заживления при обширных казеозных очагах и фиброзно-кавернозном процессе. Это ставит вопрос об обязательном применении хирургических методов лечения этой группы больных, которые всегда являлись приоритетом отечественной фтизиатрии [73, 74]. Оперативное вмешательство необходимо осуществлять до развития осложнений и состояний, которые могут ему воспрепятствовать. Роль ПТП при терапии пациентов с такими формами туберкулеза переоценена. Поэтому при развитии хронического деструктивного процесса с выделением МЛУ МБТ, если не удастся добиться стабилизации заболевания и прекращения бактериовыделения с помощью ПТП, в том числе и резервных, необходимо

оперативное вмешательство. Если не выполнить операцию вовремя, приходится выполнять обширные вмешательства, которые приводят к выраженным анатомическим дефектам и функциональным нарушениям, — это менее совершенный тип заживления, который способен нанести здоровью пациента значительный ущерб. Поэтому задача фтизиатра при лечении деструктивного туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью МБТ — своевременно определить необходимость оперативного вмешательства. При этом следует подчеркнуть, что после операции курс химиотерапии должен занимать не менее 8-10 месяцев [58].

Общая длительность лечения определяется исходным характером и распространенностью специфического процесса в легких, характером лекарственной устойчивости МБТ, темпами и сроками рассасывания патологических изменений и закрытия каверн в легких, прекращения бактериовыделения и исчезновения клинических проявлений заболевания, а также возможностью применения коллапсотерапии и хирургического лечения. Из-за большой опасности низкой эффективности комбинации резервных ПТП, а также рецидивов туберкулеза, вызванного множественно устойчивым возбудителем, химиотерапия проводится не менее 12-18 месяцев [58].

Выявление МЛУ МБТ к сочетанию основных и резервных препаратов крайне осложняет для врача возможности проведения химиотерапии. Порой сохраняется чувствительность к отдельным резервным ПТП. При этом режим химиотерапии носит вынужденный характер и может включать их комбинацию с некоторыми основными, такими как пипразинамид и этамбутол. Лекарственная устойчивость к ним и ПАСК развивается довольно медленно, в то же время в какой-то степени предупреждается резистентность к другим ПТП. Комбинация пипразинамида, этамбутола, фторхинолона и капреомицина проявляет активность и против штаммов с МЛУ МБТ, но, к сожалению, не достигает уровня эффективности комбинации изониазида, рифампицина и пипразинамида в отношении чувствительного возбудителя [21]. Вынужденные режимы химиотерапии особенно важны при подготовке больных к оперативным вмешательствам и в послеоперационном периоде (табл. 3) [58].

Таким образом, в первом десятилетии XXI в. отмечается снижение эффективности химиотерапии, что связано с неуклонным нарастанием уровня первичной и вторичной лекарственной устойчивости МБТ. Создавшиеся эпидемиологические условия диктуют необходимость пересмотреть, в первую очередь, существующие стандартные режимы химиотерапии, что позволит добиться клинического излечения у большего числа пациентов и тем самым предотвратить формирование неизлечимых

Таблица 3

**Вынужденные режимы химиотерапии при МЛУ МБТ  
к сочетанию основных и резервных препаратов**

<b>Характер МЛУ МБТ</b>	<b>Варианты режимов химиотерапии</b>
HRSZEKPt	EPasCapCsFq
HRSZEKCs	EPasCapPtFq
HRSZEKPas	E(Z)CapPtCsFq
HRSZEKCap	E(Z)PasCapPt(Cs)Fq
HRSZEKFq	E(Z)PasCapPtCs
HRSZEKPtCs	E(Z)PasCapFq
HRSZEKPtCsPas	EZPasCapFq
HRSZEKPtCsPasCap	EZPasCapFq
HRSZEKPtCsPasCapFq	EZPasCap

хронических форм туберкулеза легких с лекарственной устойчивостью МБТ, а, следовательно, выполнить основную задачу химиотерапии – предотвратить распространение заразных форм заболевания.

Литература

1. Рабухин А.Е. Химиотерапия больных туберкулезом легких. М.; 1970.
2. Хоменко А.Г. Химиотерапия туберкулеза легких. М.;1980.
3. Мишин В.Ю. Лечение больных туберкулезом легких: Учеб. метод. пособие для врачей. М.; МГМСУ; 2006.
4. Химиотерапия при туберкулезе легких: Методические указания МЗ СССР. М.; 1963.
5. Химиотерапия больных туберкулезом легких: Методические рекомендации МЗ СССР. М.; 1983.
6. Хоменко А.Г., Чуканов В.И., Мишин В.Ю. и др. Эффективность применения офлоксацина в комплексном лечении больных туберкулезом легких, осложненным неспецифической бронхолегочной инфекцией. Новые лекарств. препараты. 1995; 11: 13–20.
7. Мишин В.Ю. Лекарственно устойчивый туберкулез легких: Учеб. пособие для врачей. М: МГМСУ; 2005.
8. Guidelines for the management of drug-resistant TB. Geneva: WHO; 1997.
9. Guidelines for establishing DOTS-PLUS pilot projects. For the management of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Geneva: WHO; 1997.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs-world-wide. Morbid. Mortal. Wkly Rep.2006; 55: 301-305.

11. Migliori G.B., Loddenkemper R., Blasi F., Raviglione M.C. 125 years after Robert Koch's discovery of the tubercle bacillus: the new XDR-TB threat. Is "science" enough to tackle the epidemic? *Eur. Respir J.* 2007; 29 (3): 423-427.
12. Мишин В.Ю. Лекарственно-устойчивый туберкулез легких: диагностика и лечение. *Ппульмонология* 2001; 4:40-46.
13. Мишин В.Ю., Чуканов В.И., Васильева И.А. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью. *Пробл. туб.* 2002; 12: 18-23.
14. Mishin V.Y. Chemotherapy efficacy in TB patients resistant to major and reserve drugs. In: Abstracts 15th ERS annual congress. Copenhagen; 2005.
15. Приказ МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 года. "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации". М.; 2003.
16. Canetti G., Rist N., Grosset J. Primary drug resistance in tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc. Pulm. Dis.* 1964; 90 (2):792-799.
17. Бастиан К., Портале Ф. (ред.). Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью: Пер. с англ. М.; 2003.
18. Grosset J. Basis for short-course chemotherapy. *Chest* 1981; 80: 719-720.
19. Fox W. Whither short-course chemotherapy. *Br. J. Dis. Chest.* 1981; 75 (4): 331-357.
20. Guidelines for national programmers. Treatment of tuberculosis. Geneva: WHO; 1997.
21. Мишин В.Ю. Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких. М.; 2007.
22. Canetti G. The J.Burns Ambtrson lecture: Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1965; 92: 687-703.
23. Мишин В.Ю., Стрелис А.К., Чуканов В.И. и др. Лекции по фтизиопульмонологии. М.; 2006.
24. Ерохин В.В., Мишин В.Ю., Чуканов В.И. Казеозная пневмония (патологическая анатомия, патогенез, диагностика, клиника и лечение). М.; 2005.
25. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2006 году. Воронеж; 2007.
26. Вылегжанин С.В. Инволюция туберкулеза при контролируемой химиотерапии укороченной длительности у впервые выявленных больных туберкулезом легких: Автореф. дис. канд. мед. наук. М.; 2001.
27. Казенный Б.Я. Клиническое и эпидемиологическое значение первичной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Автореф. дис. канд. мед. наук. М.; 2004.
28. 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.
29. Филатова М.С. Особенности течения и лечения лекарственно устойчивого туберкулеза легких: Автореф. дис. канд. мед. наук. М.; 2004.
30. 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.

31. Паролина Л.Е., Казимирова Н.Е. Характеристика больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью. В кн.: Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких. Материалы науч. сессии, посвящ. 85-летию ЦНИИТ РАМН. М.; 2006. 117-118.
32. Мишин В.Ю. Казеозная пневмония: диагностика, клиника и лечение. Пробл. туб. 2001; 3: 22-29.
33. Макиева В.Г. Течение и эффективность комплексного лечения больных остро прогрессирующим туберкулезом легких: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М.; 2003.
34. Кибрик Б.С., Челнокова О.Г. Остро прогрессирующие деструктивные формы туберкулеза легких. Ярославль; 2005.
35. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2005 году. Воронеж; 2006.
36. Жестовских С.В. Диагностика и течение рецидивов туберкулеза органов дыхания в период напряженной эпидемической ситуации: Автореф. дис. канд. мед. наук. М.; 2002.
37. Мишин В.Ю., Жестовских С.И. Рецидивы туберкулеза органов дыхания. Пробл. туб. и болезни легких 2004; 4: 11-13.
38. Мишин В.Ю., Комисарова О.Г. Эффективность Пб режима химиотерапии при лечении больных с рецидивами туберкулеза легких. В кн.: Сборник трудов международной науч.-практич. конференции Сибирского государственного медицинского университета. Томск; 2004: 115-116.
39. Комиссарова О.Г. Особенности течения процесса и эффективность лечения рецидивов туберкулеза легких у больных с различным уровнем генерации оксида азота в мононуклеарах и нейтрофилах крови: Автореф. дис. канд. мед. наук. М.; 2005.
40. Мишин В.Ю. Казеозная пневмония: современные аспекты патогенеза, клинки и лечения. В кн. «IV Съезд Научно-медицинской ассоциации фтизиатров»: Тезисы докладов. Йошкар-Ола; 1999. 71.
41. Мишин В.Ю., Чуканов В.И. Феномен индукции нарастающей поливалентной лекарственной резистентности микобактерий при стандартных курсах химиотерапии. В кн. «X Национальный конгресс по болезням органов дыхания»: Сборник резюме. СПб. 2000. 293.
42. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003; 167 (4): 603-662.
43. Frieden T, ed. Toma's Tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring – questions and answers. Geneva: WHO; 2004.
44. Hooper D.C, Wolfson J.F. Fluoroquinolone antimicrobial agents. N. Engl. J. Med. 1991; 324 (6): 384-394.
45. Падейская Е.Е., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.; 1998.

46. Yew W.W., Chan CK, Chau CE. et al Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levonoxacin-containing regimens. *Chest* 2000; 117 (3): 744-751.
47. Berning S. The role of fluorquinolones in tuberculosis today. *Drugs* 2001; 61 (1): 9-18.
48. Решетняк В.И., Соколова Г.Б. Роль фторхинолонов в лечении туберкулеза. *Антибиотики и химиотер.* 2003; 3: 5-11.
49. Падейская Е.Н. Таваник – возможности в терапии туберкулеза. *Качеств. клин. практика* 2003; 1: 4-12.
50. Casal M., Rodrigues I., Guttierrez J. et al. In vitro activity of antimicrobial against mycobacterium. *Drugs Exp. Clin. Res.* 1988; 24: 741-745.
51. Ley sen D.S., Eaemers A., Parry n S.A. Micobacteria and new quinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1989; 33 (1):26-31.
52. Chun E., Shon, J., Yoon Y. et al. Pharmacokinetics of oiloxacin in patients with multi-drug resistant tuberculosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 71 (2): 85.
53. Zhanel G.C, Ennis k., Vercaigne L. et al. A critical review of fluoroquinolones. *Focus on respiratory tract infections.* *Drugs* 2002; 62(1): 13-59.
54. Мишин В.Ю., Комисарова О.Т., Багдасарян Т.Р., Мохирева Л.В. Эффективность комбинированного противотуберкулезного препарата ломекомб при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких. В кн.: XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. М.; 2008. 230.
55. Краснов В.А., Свистельник А.В., Степанов Д. В., Мохирева Л.В. Эффективность и безопасность комбинированного противотуберкулезного препарата ломекомб при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением и высоким риском развития лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. А кн.: XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. М.; 2008. 181-182.
56. Левашов Ю.Н., Елькин А.В., Скворцова Л.А. и др. Оценка эффективности и безопасности комбинированного противотуберкулезного препарата ломекомб при лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. В кн.: XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. М.; 2008. 196.
57. Смердин А.В., Чернов М.Т., Иванова О.В. и др. Эффективность комбинированного противотуберкулезного препарата ломекомб при химиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с бактериовыделением. В кн.: XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. М.; 2008. 305.
58. Перельман М.И. (ред.). Фтизиатрия: Национальное руководство. М.; 2007.
59. Справочник Видаль: Лекарственные препараты в России. М.: АстраФармСервис; 2007. 1037-1039.

60. Мишин В.Ю., Корнеев А.А., Иониади-Кизнер А.И. и др. Таривид в комплексном лечении больных туберкулезом легких в сочетании с неспецифической бронхолегочной инфекцией. В кн.: II Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”: Тезисы докладов. М.; 1995. 249.
61. Мишин В.Ю., Кононец А.С., Мохирева Л.В. и др. Эффективность нового стандартного режима химиотерапии с использованием фторхинолонов в лечении больных впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких. В кн.: Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких: Материалы науч. сессии, посвящ. 85-летию ЦНИИТ РАМН. М.; 2006. 109-110.
62. Мишин В.Ю., Кононец А.С., Комиссарова О.Г. и др.//Эффективность Пб стандартного режима химиотерапии при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких. В кн.: XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник науч. трудов. Казань; 2007. 169.
63. 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. Рус. мед. журн. 2007; 15 [18 (299)]: 1302-1305.
64. Паролина Л.Е., Казмирова Н.Е., Амирова З.Р. Фторхинолоны в лекарственной терапии прогрессирующего туберкулеза. В кн.: XVII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник науч. трудов. Казань; 2007. 190.
65. Мишин В.Ю., Комиссарова О.Г., Голубева Л.И., Мохирева Л.В. Эффективность комбинированного противотуберкулезного препарата протиокомб при лечении больных рецидивами туберкулезом легких. В кн.: XV Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”: Тезисы докладов. М.; 2008. 230-231.
66. Fox W. Advances in the treatment of respiratory tuberculosis. Practitioner 1970; 205: 502.
67. Рабухин А.Е., Гольдштейн В.Д., Прохоров Е.П. и др. Опыт применения рифампицина при туберкулезе легких. В кн.: Вопросы химиотерапии туберкулеза. М.; 1972. 7-19.
68. Хоменко А.Г. Рифампицин в лечении впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких. Пробл. туб. 1978; 6: 114-120.
69. Чуканов В.И. Эффективность химиотерапии впервые выявленных больных деструктивным туберкулезом легких с использованием рифампицина и индивидуализацией длительности лечения: Автореф. дис. д-ра мед наук. М.; 1983.
70. Мишин В.Ю., Кононец А.С., Мохирева Л.В. и др. Эффективность комбинированного препарата ЛОМЕКОМБ при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких. В кн.: XVI Национальный конгресс по болезням органов дыхания: Сборник трудов. М.; 2006. 190.

71. Келасова Н., Аксенова В. Эффективность лечения препаратом “Ломекомб” молодых больных туберкулезом легких. *Врач* 2007; 8: 32-34.
72. Мишин В.Ю., Комисарова О.Т., Голубева Л.П., Мохирева Л.В. Эффективность комбинированного противотуберкулезного препарата протиокомб при лечении больных рецидивами туберкулеза легких. В кн.: XV Российский национальный конгресс “Человек и лекарство”: Тезисы докладов. М.; 2008. 230-231.
73. Богуш Л.К. Хирургическое лечение туберкулеза легких. М.; 1979.
74. Показания к хирургическому лечению больных туберкулезом легких: Метод, рекомендации / Перельман М.И., Наумов В.Н., Стрельцов В.П. и др. М.; 2000.