

Э.П. Егоров, Н.Е. Евдокимова, Е.С. Павлова, Н.Ю. Петухова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ПО IV/V РЕЖИМАМ ХИМИОТЕРАПИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ БЕДАКВИЛИНА

Аннотация. Туберкулез как социальная болезнь человека известна с глубокой древности. Заболеваемость и смертность от МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ как по РС(Я), так и по РФ сохраняется высокой.

В республике постоянно проводятся исследования по оценке эффективности химиотерапии с использованием лекарственного препарата бекдаквилин. В ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева» назначение бекдаквилина пациентам с МЛУ и ШЛУ – ТБ в IV/V РХТ начато с 2019 г.

Целью статьи является оценка эффективности лечения мультирезистентного туберкулеза с включением в IV/V РХТ лекарственного средства – бекдаквилин у впервые выявленных пациентов с туберкулезом органов дыхания. Материалом и методом изучения явились 80 пациентов с туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, определенных методом теста на лекарственную чувствительность в питательных средах и молекулярно-генетическими методами. В статье рассмотрены социальная характеристика пациентов с описанием клинических форм туберкулеза легких и эффективность лечения. Установлено, что при включении лекарственного средства бекдаквилин в стандартную схему IV и V РХТ отмечается высокая эффективность лечения в короткие сроки с отсутствием нежелательных побочных реакций. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистических программ.

Ключевые слова: туберкулез, бекдаквилин, химиотерапия, множественная лекарственная устойчивость, широкая лекарственная устойчивость, микобактерии туберкулеза, эффективность лечения, полость распада.

ЕГОРОВ Эдуард Петрович – врач-фтизиатр ОМЛУ №1 ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева». Адрес: РС (Я) 677015. г. Якутск, ул. П. Алексеева, 93. E-mail: bajeev1992@mail.ru с.т. +79644241000.

EGOROV Eduard Petrovich – phthisiatrician, Ward for Tuberculosis Patients with Multiple Drug Resistance No. 1, E. N. Andreeva Research Center “Phthisiology”. Address: 677015, Yakutsk, ult. P. Alekseeva, 93. E-mail: bajeev1992@mail.ru, tel. +79644241000.

ЕВДОКИМОВА Надежда Евстафьевна – заведующий ОМЛУ №1, ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева». Адрес: РС (Я) 677015. г. Якутск, ул. П. Алексеева, 93. E-mail: evdokimovane@ftiz14.ru с.т. +7 968 155-56-50.

EVDOKIMOVA Nadezhda Evstafyevna – head of Ward for Tuberculosis Patients with Multiple Drug Resistance No. 1, E. N. Andreeva Research Center “Phthisiology”. Address: 677015, Yakutsk, ult. P. Alekseeva, 93. E-mail: evdokimovane@ftiz14.ru, tel. +7 968 155-56-50.

ПАВЛОВА Екатерина Сергеевна – ученый секретарь ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева». Адрес: РС (Я) 677015. г. Якутск, ул. П. Алексеева, 93. E-mail: pavlovaes@ftiz14.ru с.т. +7 9142222-35-30.

PAVLOVA Ekaterina Sergeevna – Scientific Secretary, E. N. Andreeva Research Center “Phthisiology”. Address: 677015, Yakutsk, ult. P. Alekseeva, 93. E-mail: pavlovaes@ftiz14.ru, tel. +7 9142222-35-30

ПЕТУХОВА Надежда Юрьевна – заведующий ОМЛУ №2 ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева». Адрес: РС (Я) 677015. г. Якутск, ул. П. Алексеева, 93. E-mail: petuhovanu@ftiz14.ru с.т. +7 984 107-74-85.

PETUKHOVA Nadezhda Yuryevna – head of Ward for Tuberculosis Patients with Multiple Drug Resistance No. 2, E. N. Andreeva Research Center “Phthisiology”. Address: 677015, Yakutsk, ult. P. Alekseeva, 93. E-mail: petuhovanu@ftiz14.ru, tel. +7 984 107-74-85.

E.P. Egorov, N.E. Evdokimova, N.Yu. Petukhova

THE EFFECT OF TREATING MULTI-RESISTANT TUBERCULOSIS ACCORDING TO IV/V CHEMOTHERAPY REGIMENS INCLUDING BEDAQUILINE

Abstract. Tuberculosis as a social human disease has been known since ancient times. Morbidity and mortality from multidrug-resistant TB (MDR-TB) and extensively drug-resistant TB (XDR-TB) both in RS(Y) and in the Russian Federation remain high.

In recent years, studies have been conducted on the effectiveness of chemotherapy using the drug bedaquiline. In the State Budgetary Institution of the Republic of Sakha (Yakutia) SPC “Phthisiology”, the prescription of bedaquiline to patients with MDR and XDR-TB in IV/V RCT started in 2019.

The purpose of the article is to evaluate the effect of treating multidrug-resistant tuberculosis with the inclusion of the drug bedaquiline in IV/V RCT in newly diagnosed patients with respiratory tuberculosis. The material and method of study were 80 patients with pulmonary tuberculosis with multiple and extensive drug resistance, determined by the method of drug susceptibility testing in nutrient media and molecular genetic methods. The article considers a social characteristic with a description of the clinical forms of pulmonary tuberculosis and the effectiveness of treatment. As a result, it was found that when the drug bedaquiline was included in the standard IV and V RCT regimen, there was a high efficiency of treatment in a short time with no undesirable side reactions. Statistical processing of the obtained data was carried out using statistical programs.

Keywords: tuberculosis, bedaquiline, chemotherapy, multidrug resistance, extensive drug resistance, mycobacterium tuberculosis, treatment efficacy, decay cavity.

Введение.

Число пациентов с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) как в России, так и в Республике Саха (Якутия) имеет тенденцию к росту [1, 2]. Несмотря на наличие противотуберкулезных препаратов второго ряда, используемых в стандартных режимах химиотерапии, использование новых лекарственных средств необходимо для снижения сроков лечения и предупреждения роста лекарственной устойчивости среди пациентов [3, 4, 5, 6].

Новые режимы химиотерапии с включением в схемы бедаквилина показали высокую эффективность лечения туберкулеза и высокий уровень безопасности при применении [7].

Бедаквилин (Сиртуро) является препаратом нового поколения для лечения туберкулеза с МЛУ/ШЛУ, включен в IV-V режимы химиотерапии и широко применяется в лечении взрослых больных туберкулезом, показывая высокую клиническую эффективность и безопасность [2, 3, 5, 8].

Известно, что бедаквилин относится к группе диарилхинолинов – новому классу противотуберкулезных соединений. Его бактерицидное действие обусловлено специфическим ингибированием протонной помпы АТФ-синтазы микобактерий (аденозин 5’трифосфат-синтазы) – фермента, играющего основную роль в процессе клеточного дыхания *Mycobacterium tuberculosis*. Угнетение синтеза АТФ приводит к нарушению выработки энергии и, как результат, к гибели микробной клетки [3].

Впервые препарат был одобрен Всемирной организацией здравоохранения к применению в 2013 г. В этом же году препарат был зарегистрирован в РФ и включен в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза с МЛУ/ШЛУ возбудителя. В одном из первых клинических исследований 2016 г., проведенных в Саратовской области, отмечалась положительная эффективность включения бедаквилина в пятикомпонентную схему химиотерапии – прекращение бактериовыделения наблюдалось в 66,7-80,0% случаев, закрытие полостей распада в 25,0% и уменьшение размеров полостей распада в 32,1% случаев МЛУ/ШЛУ туберкулеза легких [9].

Цель исследования: оценить эффективность лечения по стандартным режимам химиотерапии по IV/V режимам у больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза с включением лекарственного препарата бедаквилин.

Материалы и методы.

Исследование проведено в условиях стационара ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева» в 2020 – 2021 гг. Включение пациентов в группы основывалось на результатах теста лекарственной чувствительности МБТ и назначения режима химиотерапии. В основную группу включены пациенты с активным туберкулезом органов дыхания, доказанным выделением МЛУ/ШЛУ МБТ, по возрасту старше 18 лет, в режим химиотерапии включен бедаквилин. Исключены пациенты с наличием противопоказаний к назначению бедаквилина (непереносимость химиотерапии, сопутствующая кардиопатология). Пациенты, включенные в контрольную группу, были сопоставимы по диагнозу, возрасту, но в схему их лечения не входил бедаквилин.

Изучены результаты лечения 80 больных туберкулезом с МЛУ и ШЛУ возбудителя по IV/V режимам химиотерапии (РХТ) с включением препарата бедаквилин (сиртуро) в специализированном отделении для лечения впервые выявленных больных с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (ОМЛУ-1) ГБУ РС(Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им Е.Н. Андреева» в 2020 – 2021 гг. на основании их информированного согласия.

В основной и контрольной группах большинство пациентов были саха – 51 (63,7%) и 42 (52,5%) человек, русские – 23 (28,7%) и 29 (36,25%), коренные малочисленные народы Севера (КМНС) – 6 (7,6%) и 4 (5%) соответственно. По гендерной принадлежности в обеих группах преобладали мужчины – 50 (62,5%) и 60 (75%), женщин было – 30 (37,5%) и 20 (25%) соответственно в основной и контрольной группах.

В обеих группах возраст пациентов варьировал от 20 до 73 лет. Большинство пациентов были трудоспособного возраста 20 – 49 лет – 81,3% в основной группе и 76,25% в контрольной, 3 (3,8%) пациента старше 60 лет наблюдались в основной группе, в контрольной группе таких пациентов было 14 (17,5%) (табл. 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрастам

Возраст	Основная группа, n=80		Контрольная группа, n=80	
	Абс.	%	Абс.	%
20-29	17	21,3	9	11,25
30-39	30	37,5	22	27,5
40-49	18	22,5	30	37,5
50-59	12	15,0	5	6,25
старше 60	3	3,8	14	17,5
Всего	80	100,0	80	100,0

По социальному статусу в основной группе преобладали безработные – 44 (55,5%), в контрольной значительно больше – 60 (75%), соответственно в основной группе чаще встречались работающие – 23 (28,7) против 10 (12,5%) в контрольной группе, лица с инвалидностью и пенсионеры составляли от 3,8 до 8,8% в обеих группах.

Все исследования и методики лечения проведены в соответствии с международными этическими требованиями ВОЗ и принципами Хельсинской декларации (Женева, 1983).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ SPSS Statistics. Эффективность лечения по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада оценивали с использованием критерия χ^2 (с тестом Фишера), различия статистически значимыми считали при $p < 0,05$.

Результаты.

Оценка эффективности предлагаемой схемы химиотерапии с включением препарата бедаквилин была проведена в основной группе в сравнении с контрольной группой. В обеих группах исследования были пациенты с установленным туберкулезом органов дыхания с МЛУ/ШЛУ МБТ.

В исследуемых группах чаще диагностировали инфильтративный туберкулез – у 49 (61,3%) в основной и 57 (71,25%) в контрольной группах, диссеминированный туберкулез – у 25 (31,3%) и 18 (22,5%) соответственно, казеозная пневмония – по 2 (2,5%) пациента в обеих группах (табл. 2).

Таблица 2 – Клинические формы туберкулеза

Клинические формы туберкулеза	Основная группа, n=80		Контрольная группа, n=80	
	Абс.	%	Абс.	%
Очаговый	2	2,5	3	3,75
Инфильтративный	49	61,3	57	71,25
Диссеминированный	25	31,3	18	22,5
Казеозная пневмония	2	2,5	2	2,5
ФКТ	2	2,5	-	-
Всего	80	100,0	80	100,0

Все пациенты были бактериовыделители, у 1 пациента выявлена МЛУ МБТ при исследовании послеоперационного материала (легочной ткани). МЛУ МБТ определена у 72 (90,0 %) пациентов основной и 78 (97,5%) пациентов контрольной группы, ШЛУ – у 8 (10,0 %) и 2 (2,5%) соответственно (табл. 3).

Таблица 3 – Спектр лекарственной устойчивости МБТ к ПТП

Устойчивость к ПТП	Основная группа, n=80		Контрольная группа, n=80	
	Абс.	%	Абс.	%
SHR*	17	21,25	20	25,0
SHRE*	32	40,0	41	51,25
SHR Km Am*	10	12,5	9	11,25
SHR Fq*	13	16,25	8	10,0
ШЛУ	8	10,0	2	2,5
Всего	80	100,0	80	100,0

*S – стрептомицин, H – изониазид, R – рифампицин, E – этамбутол, Kt – канамицин, Am – амикацин, Fq – фторхинолоны

В спектре лекарственной устойчивости МБТ в обеих группах превалировало сочетание SHRE – у 40,0% и 51,25% пациентов, SHR у 21,25% и 25,0% в основной и контрольной группах соответственно. ШЛУ МБТ чаще выявлялось в основной группе 10,0% против 2,5% в контрольной группе (табл. 3).

По данным компьютерной томографии органов грудной клетки до лечения деструкция легочной ткани выявлена у 53 (66,3%) пациентов основной и 56 (70,0%) контрольной группы.

Сопутствующие заболевания, значимо влияющие на эффективность противотуберкулезного лечения, были диагностированы у 35 (43,75%) пациентов основной и 39 (48,75%) контрольной группы, из них сахарный диабет – у 7 (8,8%) и 4 (10,3%), хронические вирусные гепатиты – у 5 (6,3%) и 9 (23,1%), синдром алкогольной зависимости – у 11 (31,4%) и 22 (56,4%) в основной и контрольной группах соответственно. Только в основной группе отмечены заболевания сердечно-сосудистой системы у 6 (7,5%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки у 5 (6,3%) и ВИЧ-инфекция – у 1 (1,3%) пациента (табл. 4).

Таблица 4 – Сопутствующая патология в исследуемых группах

Сопутствующая патология	Основная группа, n=80		Контрольная группа, n=80	
	Абс.	%	Абс.	%
Сахарный диабет	7	8,8	4	10,3
Заболевания сердечно-сосудистой системы	6	7,5	-	-
Хронические вирусные гепатиты	5	6,3	9	23,1
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	5	6,3	-	-
ВИЧ-инфекция	1	1,3	4	10,3
Синдром алкогольной зависимости	11	31,4	22	56,4
Всего	35	43,75	39	48,75

Все пациенты по результатам рентгенологического контроля в динамике каждые 2 месяца консультировались торакальными хирургами для отбора на хирургическое лечение. Из 80 пациентов основной группы на хирургическое лечение отобраны и прооперированы 18 (34%) пациентов; после проведения диагностической бронхоскопии 9 (11,3%) пациентам установлены клапанные бронхоблокаторы на 5 месяцев, после чего были удалены. В контрольной группе отобраны и прооперированы 25 (44,7%) пациентов, клапанная бронхоблокация не проводилась.

Бедаквилин назначался пациентам в стационарных условиях решением Центральной врачебной комиссии по МЛУ-ТБ ГБУ РС (Я) «НПЦ «Фтизиатрия» им. Е.Н. Андреева», при отсутствии противопоказаний и полученной достоверной лекарственной чувствительности МБТ. До и во время лечения проводился контроль общего и биохимического анализов крови (уровни билирубина, трансаминаз, электролитов крови, креатинина), ЭКГ и ФЭГДС контроль. За время лечения нежелательные побочные реакции (НПР) наблюдались у 3 (3,75%) пациентов основной группы: 2 – незначительное удлинение интервала Q-T, у 1 – повышение АЛТ и АСТ в 1,5 раз от референтных значений. Данные НПР не приводили к отмене лекарственного препарата и устранялись симптоматическим лечением.

Если сравнивать полученные данные с результатами исследования Морозовой Т.И. и соавторов (2016), то у больных туберкулезом органов дыхания в Саратовской области при назначении режима химиотерапии с включением бедаквилина НПР развивались у большего числа пациентов – 12,2%, и они также носили устранимый характер [9].

Лечение больных с МЛУ и ШЛУ-ТБ по IV/V режимам химиотерапии (РХТ) с включением бедаквилина показало удовлетворительные показатели по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада в легких в короткие сроки.

Как видно из таблицы 5, в срок до 2 месяцев у пациентов основной группы, принимавших бедаквилин, прекращение бактериовыделения МБТ достигнуто в 98,8% случаев против 80% в контрольной группе ($\chi^2 = 14,809$; $p < 0,001$), через 4 месяца закрытие полости распада констатировано в 74,5% случаев в основной группе против 55,4% в контрольной группе ($\chi^2 = 4,055$, $p < 0,05$).

Заключение.

Как показало исследование, при включении бедаквилина в интенсивную фазу IV/V РХТ у больных с впервые выявленным туберкулезом с МЛУ и ШЛУ МБТ установлена высокая эффективность лечения – прекращение бактериовыделения у 98,8% пациентов через 2 месяца и закрытие полости распада у 74,5% пациентов через 4 месяца. Также необходимо отметить хорошую переносимость лечения с включением бедаквилина, о чем свидетельствует редкое развитие НПР (у 3 пациентов из 80), их клиническая невыраженность и отсутствие случаев отмены химиотерапии.

Таблица 5 – Эффективность лечения по прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада

Прекращение бактериовыделения	Основная группа				Контрольная группа			
	МБТ+ при поступлении		Прекращение бактериовыделения		МБТ+ при поступлении		Прекращение бактериовыделения	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%
	80	100,0	79	98,8	80	100	64	80
χ^2	df= 2, $\chi^2 = 14,809$; p< 0,001							
Закрытие полости распада	Основная группа				Контрольная группа			
	CV+ при поступлении		Закрытие полостей распада		CV+ при поступлении		Закрытие полостей распада	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%
	47	58,7	35	74,5	56	70,0	31	55,4
χ^2	df= 2, $\chi^2 = 4,055$, p< 0,05							

Литература

1. Васильева И. А., Белиловский Е. М., Борисов С. Е., Стерликов С. А. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в странах мира и в Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких. 2017, 95 (11): 5-17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>.

2. ЦНИИОИЗ/ Центр мониторинга по туберкулеза/Аналитические обзоры/Ситуация по туберкулезу в 2018 года https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf

3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Сиртуро (Sirturo®). Регистрационный номер: ЛП-002281. [Электронный ресурс] URL: <http://www.ros-med.info/reestrsl/info.php?action=info&id=26223>.

4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Туберкулез у взрослых: Клинические рекомендации. 2020. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_1/

5. Жукова Е. М., Вохминова Л. Г., Кудлай Д. А. Влияние современной химиотерапии туберкулеза с МЛУ/ШЛУ на изменение у больных интервала QT на ЭКГ. Туберкулез и болезни легких. 2019;97(11):19–22. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22.

6. Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Докторова Н. П., Данилов А.Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью

7. Гашев С. Н. Математические методы в биологии: анализ биологических данных в системе Statistica. — М.: Юрайт. 2020. 208 с.

8. Борисов С. Е., Филиппов А. В., Иванова Д. А., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В., Гармаш Ю. Ю. Эффективность и безопасность основанных на использовании бедаквилина режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания: непосредственные и окончательные результаты. Туберкулез и болезни легких. 2019;97(5):28–42. doi: 10.21292/2075-1230- 2019-97-5-28-40.

9. Голубчиков П. Н., Щегерцов Д. Ю., Мельникова Т. И., Краснов Д. В., Скворцов Д. А., Грищенко Н. Г. Случай успешного комбинированного лечения больной фиброзно-кавернозным туберкулезом легких с широкой лекарственной устойчивостью. Туберкулез и болезни легких. 2020;98(6):52–59. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-52-59.

10. Морозова Т. И., Отпущенникова О. Н., Докторова Н. П., Данилов А. Н. Опыт применения препарата бедаквилин в лечении больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулез и болезни легких. 2016;94(2):29-35.<https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/848/849>

References

1. Vasil’eva I.A., Belilovskij E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Tuberkulez s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost’yu vozbuditelya v stranah mira i v Rossijskoj Federacii. Tuberkulez i bolezni legkih. 2017, 95 (11): 5-17. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-11-5-17>.

2. CNIIOIZ/ Centr monitoringa po tuberkuleza/Analiticheskie obzory/Situaciya po tuberkulezu v 2018 goda https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf

3. Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya Sirturo (Sirturo®). Registracionnyj nomer: LP-002281. [Elektronnyj resurs] URL: <http://www.ros-med.info/reestrsl/info.php?action=info&id=26223>.

4. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Tuberkulez u vzroslyh: Klinicheskie rekomendacii. 2020. Dostupno na: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/16_1/

5. Zhukova E.M., Vohminova L.G., Kudlaj D.A. Vliyanie sovremennoj himioterapii tuberkuleza s MLU/SHLU na izmenenie u bol'nyh intervala QT na EKG. Tuberkulez i bolezni legkih. 2019;97(11):19–22. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-11-19-22. 4. Morozova T.I., Otpushchennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Opyt primeneniya preparata bedakvilin v lechenii bol'nyh tuberkulezom legkih s lekarstvennoj ustojchivost'.

6. Gashev S. N. Matematicheskie metody v biologii: analiz biologicheskikh dannyh v sisteme Statistica. – M.: YUrajt. 2020. 208 s.

7. Borisov S.E., Filippov A.V., Ivanova D.A., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V., Garmash YU.YU. Effektivnost' i bezopasnost' osnovannyh na ispol'zovanii bedakvilina rezhimov himioterapii u bol'nyh tuberkulezom organov dyhaniya: neposredstvennye i okonchatel'nye rezul'taty. Tuberkulez i bolezni legkih. 2019;97(5):28–42. doi: 10.21292/2075-1230-2019-97-5-28-40.

8. Golubchikov P.N., SHCHegercov D.YU., Mel'nikova T.I., Krasnov D.V., Skvorcov D.A., Grishchenko N.G. Sluchaj uspešnogo kombinirovannogo lecheniya bol'noj fibrozno-kavernoznym tuberkulezom legkih s shirokoj lekarstvennoj ustojchivost'yu. Tuberkulez i bolezni legkih. 2020;98(6):52–59. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-52-59.

9. Morozova T.I., Otpushchennikova O.N., Doktorova N.P., Danilov A.N. Opyt primeneniya preparata bedakvilin v lechenii bol'nykh tuberkulezom legkih s lekarstvennoj ustojchivost'yu vzbuditelya. Tuberkulez i bolezni legkih. 2020;98(6):52–59. doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-52-59.