

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА CLINICAL MEDICINE

УДК 616.24-002.5-058.56

DOI: 10.18413/2313-8955-2016-2-1-3-9

Коломиец В.М.¹
Рублева Н.В.²

**ЗАПУЩЕННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ: ПРОБЛЕМЫ
И ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕАБИЛИТАЦИИ**

1) доктор медицинских наук, профессор кафедры фтизиопульмонологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» (ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России). 305041 г. Курск, улица К. Маркса, 3. E-mail: vlacom@mail.ru

2) кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» (ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России). 305041 г. Курск, улица К. Маркса, 3. E-mail: rubleva.77@mail.ru

Аннотация: Больные запущенными формами туберкулёза легких являются основным резервуаром инфекции и результаты их реабилитации являются одним из важнейших показателей эффективности противоэпидемических мероприятий. Изучена их эффективность в регионе в условиях проведения комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий, включая повышение приверженности больных лечению и отдельные препараты в терапии сопровождения.

Перспективно использовать наряду с этиотропной терапией иммуномодулирующие препараты, что повышает приверженность больных лечению. Применение препарата циклоферон позволило сократить сроки бактериовыделения возбудителя (в том числе МЛУ-МБТ) у 94,1±3,33% больных с сопутствующими заболеваниями. Возможно, выраженный эффект терапии циклофероном обусловлен как прямым иммунопротективным действием, так и опосредовано за счёт повышения приверженности пациентов лечению.

Ключевые слова: туберкулез; терапия сопровождения; иммуномодуляторы; эффективность реабилитации

Kolomiets V.M.¹
Rubleva N.V.²

**NEGLECTED TUBERCULOSIS OF THE LUNGS:
PROBLEMS AND EFFICIENCY OF THE REHABILITATION**

1) Doctor of Medicine, Professor. Department of Phthisiopulmonology. Kursk State Medical University (KSMU Medical University of the Ministry of Health of Russia). 3 Karl Marx Street, 305041, Kursk. E-mail: vlacom@mail.ru

2) PhD in Medicine, Assistant Lecturer. Department of Phthisiopulmonology. Kursk State Medical University (KSMU Medical University of the Ministry of Health of Russia). 3 Karl Marx Street, 305041, Kursk. E-mail: Rubleva.77@mail.ru

Abstract. Patients with neglected TB of the lungs are the basic reservoir of infection and results of their rehabilitation are an important indicator of the effectiveness of anti-epidemic measures. The authors studied the efficacy of treatment in the region in the context of complex treatment and rehabilitation, including increasing the patients' adherence to treatment and drugs in the accompanying therapy.

The efficiency of the ethiotropic therapy and clinical rehabilitation has increased as a result of inclusion of the accompanying drugs into the therapy of patients with neglected pulmonary tuberculosis. The use of Cycloferon decreases the time of MBT expectoration (including MDR) 94,1±3,33% in patients with a concomitant diseases. The efficiency of Cycloferon is caused by an immunoprotective effect and remarkable improvement in general condition of patients.

Key words: tuberculosis; adherence to treatment; immunomodulators; efficiency of the rehabilitation

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России еще далека от прогнозируемой и даже при достижении ее стабилизации необходима интенсификация лечения, как основного противоэпидемического мероприятия [3, 6]. Эффективность стандартизированной этиотропной терапии (ЭТ) в течение последних лет, несмотря на внедрение новых режимов и препаратов, повышается крайне медленно. Между тем именно интенсификация лечения позволит снизить экономическое бремя туберкулеза. Однако лишь к концу выполнения Федеральной целевой программы закрытие полостей распада на фоне применения стандартных режимов химиотерапии составляло среди впервые выявленных больных не более чем 61,5% (в 2005 г. – в 37,2%), у больных с рецидивом туберкулеза этот показатель еще ниже (у 41,7%) [1, 5]. Особую тревогу вызывает эффективность ЭТ больных с запущенными формами туберкулеза, которые являются основным источником инфекции [2, 10].

Цель работы. Определение факторов эффективности этиотропной терапии больных запущенными формами туберкулеза в условиях стационара для ее дальнейшей интенсификации.

Материалы и методы исследования. Приведены результаты обследования и эффективности ЭТ 6034 больных с различными формами туберкулеза, находившихся на стационарном лечении в клинической базе (КБ) ГБОУ ВПО КГМУ. При ЭТ использованы стандартные режимы этиотропной терапии, ориентированные на рекомендации ВОЗ (программа DOTS и DOTS+), для оценки эффективности приоритетно использовали следующие критерии:

- исчезновение или значительное уменьшение симптомов интоксикации, проявлений грудного синдрома, нормализация показателей периферической крови (по данным клинического исследования крови);

- динамика морфологических изменений по данным лучевых (R- рентгенологических) методов исследования – уменьшение количества очагов, участков инфильтративных изменений, размеров деструктивных изменений (полостей), рубцевание полостей;

- прекращение бактериовыделения по данным микроскопии мокроты или посева, на 2, 3 и 5 месяцы интенсивной фазы основного курса лечения (ИФ ОКЛ).

С целью выяснения факторов, влияющих на эффективность ЭТ и терапии сопровождения в условиях стационара, методом рандомизации сформированы и наблюдались четыре группы больных запущенными формами,

преимущественно фиброзно-кавернозным туберкулезом легких (ФКТЛ).

1-я – пациенты ФКТЛ, получавшие, кроме этиотропной терапии, комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, включающий препарат «Циклоферон» (ЦФ) (20–впервые выявленные, 19–рецидивы и 17–длительно болеющие);

2-я – пациенты ФКТЛ, которые, кроме этиотропной терапии, получали комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий, включающий препарат «Омега-3» (ОМ-3) (24 – впервые выявленные, 21 – рецидивы и 15 – длительно болеющие);

3-я – пациенты ФКТЛ, которые получали этиотропную терапию, а также комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий (КЛРМ);

4-я – пациенты ФКТЛ, получающие только этиотропную терапию.

У всех пациентов были проведены стандартные общеклинические, рентгенологические и лабораторные исследования. Применяемый в терапии сопровождения иммуномодулятор препарат ЦФ разрешен к использованию при лечении туберкулеза с 2006 и ранее при апробации оказался достаточно эффективным [4].

При использовании ЦФ, являющегося индуктором интерферона (IFN), эндогенно синтезируется собственный IFN (преимущественно γ), в отличие от рекомбинантных не обладающий антигенными свойствами [9]. Путем повышения выработки IFN ЦФ способствует восстановлению Т - клеточного звена иммунитета: нормализует уровни субпопуляций CD4+, а также количество CD16+ (естественных киллеров), CD8+, CD72+-(Т-лимфоцитов). Следовательно, используя препарат ЦФ на этапе ИФОКЛ путем повышения уровня цитокинов Th1- ответа и снижения уровня цитокинов Th2- ответа возможно ожидать ускоренную ликвидацию клинических симптомов заболевания, снижение массивности или прекращения бактериовыделения, положительную динамику экссудативных проявлений, инволюцию очагово-инфильтративных проявлений и закрытие полостей распада [7].

Если применение ЦФ позволяет корректировать адаптационные реакции организма [8], то его применение может сказываться и на формировании приверженности больного лечению, что тем самым будет способствовать повышению эффективности ОКЛ. Приверженность лечению больных туберкулезом (ПБЛ) определяли (количественно) по авторской

методике (заявка №2013148315 от 29.10.2013 г.). Больному предлагалась специальная анкета, составленная таким образом, чтобы выявить не только объективные факторы, мешающие лечению (побочное действие лекарств или не сложившийся профессиональный контакт с медперсоналом), но и дать оценку таких субъективных факторов, как стресс, фрустрация, стигматизация, легкая внушаемость и пристрастие к алкоголю. Язык анкеты доступен и свободен, респондент не решает при анкетировании сложных задач, количество вопросов ограничено (80).

Степень ПБЛ определяется путем подсчёта положительных и отрицательных "сырых" баллов и перевода их в звезды. Благодаря индивидуальному характеру анкеты возможно оценивать результаты тестирования в сопоставлении с другими данными истории болезни и создавшуюся психофизиологическую ситуацию конкретного больного. В дальнейшем, оценив степень ПБЛ и основные предопределяющие факторы, можно назначить и использовать различные методы, направленные на их нейтрализацию, следовательно, повышение ПБЛ и, соответственно, качества лечения и реабилитации. В их проведении должны участвовать весь медицинский персонал, а также психологи и социальные работники, это могут быть индивидуальные тренинги, психологическое консультирование, медикаментозная терапия и меры социальной поддержки.

Статистическая обработка материалов исследования проводилась с вычислением степени достоверности различий между математическими ожиданиями в сравниваемых группах, которые считались достоверными при величине уровня вероятности менее 0,05 (5%).

Обработка данных проводилась с использованием современных программных комплексов Microsoft Windows-XP, применением стандартных пакетов статистических программ MS Excel, SPSS (версия 13.0), Prizm 5.0 (GraphPad Software Inc.).

Результаты исследования и их обсуждение. В течение 6 лет ИФОКЛ применили 3419 впервые выявленным (В/В), 340 больным с рецидивом (БР) и 2275 с хроническим течением процесса (длительно болеющим – ДБ). Эффективность ЭТ оценивали после интенсивной фазы основного курса лечения (ИФ ОКЛ) длительностью не более 3 месяцев, но при лекарственноустойчивых формах и других отягощающих факторов - в течение 5 месяцев.

В течение наблюдаемого периода произошли изменения в структуре больных, принимавших ИФ ОКЛ в условиях стационара в соответствии с рекомендациями Приказа МЗ РФ №109 [11]. Так, среди в/в больных хотя количество страдающих деструктивными формами и бактериовыделителей существенно не изменилось (на уровне 51,5-55,4% и 54,7-58,4%), но существенно увеличилось количество выделяющих лекарственноустойчивые, преимущественно с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ МБТ), МБТ больных – с 16,1% до 30,1% (p<0,05). Аналогичные изменения произошли и в структуре контингентов БР и ДБ больных, но среди последних удельный вес больных с МЛУ был самым высоким – 55,7±3,7- 68,4±2,8% и существенно не изменился.

Эффективность ЭТ на этапе ИФ ОКЛ в стационарных условиях в целом составила 58,71% прекращения бактериовыделения и 32,69% рубцевания полостных образований при всего положительном эффекте у 82,60% (таблица 1).

Таблица 1

Эффективность лечения больных в интервале 5 лет (в %)

Table 2

Efficiency of treatment in the range of 5 years (%)

Годы	Эффективность лечения					Летальный исход
	CV-	МБТ-	Улучшение	Без перемен	Прогресс	
Впервые выявленные больные						
2009	44,3±2,5	59,4±2,4	74,9±5,2	10,8±2,3	1,6±0,8	2±0,6
2013	60,1±3,1*	81,6±2,4*	87,1±3,7	11,4±2,6	0	4±1,0*
Длительно болеющие						
2009	23,3±2,9	46,4±3,7	74,2±4,3	24±6,0	5,3±2,4*	14,5±2,4
2013	11,7±1,8*	37,1±2,9*	82±2,8	12,3±5,3	0,5±0,7	12,9±1,9
Больные с рецидивами						
2009	31,6±7,5	60±7,7	73,8±10,7	24,6±12,4*	6,6±5,1	1,6±1,9
2013	16,1±8,7	66,7±8,2	90,2±7,7	4,9±9,7	0	10,9±5,1*

Примечание: * - статистически достоверно, P<0,05; CV – рубцевание деструктивных изменений; МБТ-прекращение бактериовыделения.

Как следует из таблицы 1, эффективность была различной в различных контингентах – соответственно 74,89%, 52,86% и 86,69% при лечении В/В, 61,60%, 29,96% и 84,41% в случаях БР, но лишь у 39,07%, 12,60% и 76,18% длительно болеющих больных. Кроме выраженных факторов, влияющих на эффективность ЭТ, таких как исходное состояние процесса, наличие и характер лекарственной устойчивости МБТ имело значение уровень медикаментозного обеспечения ИФОКЛ и использования патогенетической, включая хирургическое, терапии сопровождения. Так, при вынужденном использовании преимущественно индивидуализированных режимов максимальная потребность в денежных средствах на 48,7% выше средней величины фактически сложившихся расходов на лекарственную терапию больных туберкулезом в условиях стационара.

Начавшееся не только в России использование препаратов третьей группы (3 ряда) при лечении туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью микобактерий (ШЛУ МБТ), таких как линезолид, перхлоран, меропенем, имипенем+циластатин, амоксициллин+клавулановая кислота, становится тяжким бременем для организации ЭТ больным туберкулезом. Эти препараты, кроме высокой стоимости, вызывают значительные побочные реакции и для их ликвидации или предупреждения необходимы значительные средства с целью проведения терапии сопровождения, в результате в конечном итоге возрастает стоимость ИФОКЛ.

Большинство больных ФКТЛ, принимавших иммуномодулирующую терапию сопровождения (ИТС), были в возрасте 30-49 лет - 83% (95% ДИ 80,8-91,6), женщин было 12% (95% ДИ 6,2-20,5). Анализ социального статуса пациентов показал, что, несмотря на работоспособный возраст, в 91% (95% ДИ 83,0-95,9) они не работали, а 42% (95% ДИ 32,8-52,2) в течение от 2-х до 4-х лет находились в местах лишения свободы.

У 70% (95% ДИ 60,5-78,8) имелись клинические проявления туберкулеза лёгких, симптомы интоксикации встречались практически у всех больных - кашель с мокротой отмечался в 94% (95% ДИ 84,2-98,2), одышка - 54% (95% ДИ 46,2-64,4), боли в грудной клетке – 30% (95% ДИ 21,2-39,5) и кровохарканье в 9% (95% ДИ 4,1-17,0) случаев. У 12,9% больных, получавших ИТС, процесс был двусторонним, но в 38,8% случаев занимал все легкое.

Основным показателем эффективности

учитывали прекращение бактериовыделения. При окончании, в соответствии с рекомендуемыми сроками, ИФОКЛ прекратили выделять МБТ 53 из 65 – 82% (95% ДИ 72,4-89,0) впервые выявленных, 25 из 24 - 60% (95% ДИ 46,6-71,5) с рецидивом и 21 из 69 -30% (95% ДИ 22,6-39,6) больных ФКТЛ с хроническим течением процесса. В целом же абациллирование на этом этапе лечения достигнуто 99 больных (56%), а из 77 продолжавших выделять МБТ почти 70% были страдающие ФКТЛ длительное время.

Эффективность с учетом тех же параметров и характера ИТС также была неоднозначной в зависимости от категории больных. В целом же положительный эффект отмечен у 94,1±3,33% принимавших ЦФ, ухудшения не отмечено. При назначении препарата ОМ-3 лицам, злоупотребляющим алкоголем и преимущественно с хроническим течением ФКТЛ, положительный эффект лечения отмечен у 40,3±6,28%, ухудшения не зарегистрировано. Использование обычных КЛРМ (витамино-, физиотерапия, психологическая поддержка) позволило у 52,21±4,72% больных улучшить, но у 19,47±3,74% выявлено ухудшение течения процесса. В 4-й группе (30 больных, не принимавших ИТС), эффективность отмечена у 13 (44,3%). Неблагоприятные исходы лечения ФКТЛ наблюдаются при сочетании таких факторов, как хроническое течение заболевания, наличие полирезистентных МБТ и бывшего пребывания в местах лишения свободы.

Таблица 2

Средний показатель ПБЛ у больных ФКТЛ при ИФ ОКЛ с использованием ИТС (в стенах)

Table 2

The median adherence to treatment of patients in patients with fibro-cavernous pulmonary tuberculosis with an intensive phase of the basic course of treatment using the immunomodulatory therapy (in the walls)

Группа	До ИФ ОКЛ	Через 3 мес. ИФ ОКЛ	Окончание ИФ ОКЛ
1	4,6	5,2 P>0,05	6,0 P>0,05
2	4,8	3,1 P<0,05	3,2 P>0,05
P(1-2)	>0,05	<0,05	<0,05
3	3,4	4,7 P<0,05	5,0 P>0,05
4	3,6	3,1 P>0,05	3,2 P>0,05
P(3-4)	>0,05	<0,05	<0,05

Использование ИТС, кроме клинического эффекта, имело и другие последствия. Оказалось, что при этом повышается ПБЛ, ее показатели (в стенах) представлены в таблице 2.

Очевидно, что если до лечения показатели ПБЛ у больных 1-й и 2-й групп существенно не различались (соответственно 4,6 и 4,8 стенов, $P > 0,05$), то их динамика после 3-х месяцев лечения была иной. Если у принимавших ЦФ больных ПБЛ увеличилась существенно, то у злоупотреблявших алкоголем и при приеме ОМ-3 ПБЛ лишь уменьшился. Одновременно отмечались случаи недовольства результатами лечения, нарушений больничного режима и нерегулярный приём препаратов. В то же время использование даже обычных КЛРМ, при отсутствии нарушений режима, повышает ПБЛ и тем самым эффективность лечения.

Используя методы статистической обработки разнообразных параметров состояния больных, проведена оценка степени их влияния на эффективность проводимой терапии, включая ИСТ. Корреляционный анализ выявил слабо выраженные, хотя и достоверные связи между различными факторами. Так, было установлено, что возраст пациентов существенно не влиял на результаты лечебно-реабилитационных мероприятий. Слабая обратная корреляция установлена между положительным эффектом применения препарата «Омега-3» и возрастом больных ($r = -0,153$). Более тесная связь обнаружена между пребыванием больных в местах лишения свободы и рецидивами туберкулёза лёгких ($r = +0,174$). У этой же категории лиц выявлена положительная корреляция с частотой устойчивости к АБП ($r = +0,205$), в связи, с чем они чаще лечились по индивидуальному режиму ($r = +0,176$) и у них чаще обнаруживались побочные реакции на лечение ($r = +0,203$).

Интересно, что курение существенно не сказалось на результатах лечения у больных ФКТЛ. В то же время сопутствующие

заболевания существенно снижали эффект лечения ($r = +0,156$) и отрицательно влияли на взаимоотношения с медицинским персоналом ($r = +0,171$). Они же снижали эффективность применения ОМ-3 ($r = +0,168$). Положительный лечебный эффект ОМ-3 коррелировал с течением туберкулёза и был более выражен при впервые выявленном процессе ($r = +0,158$). Режим лечения очень тесно был связан с характером выявления туберкулёза по принципу прямой корреляции ($r = +0,858$), устойчивостью микобактерий к антибактериальным препаратам ($r = +0,496$) и сопутствующими заболеваниями ($r = +0,183$) и был обратно связан с выраженностью приверженности ($r = -0,395$).

В целом эффективность лечения была связана с характером течения туберкулёза лёгких ($r = +0,272$) и зависела от сопутствующих заболеваний ($r = +0,196$) и интенсивности (частоты) побочных реакций ($r = +0,230$).

ПБЛ зависела от применения препарата ЦФ ($r = +0,435$), но ее уровень резко снижался при малой эффективности лечения ($r = -0,852$), наличии сопутствующих заболеваний ($r = -0,308$), побочных реакций ($r = -0,203$), отсутствии эффекта от предыдущего курса лечения ($r = -0,265$) и экономическом неблагополучии больного ($r = -0,244$). Сказывалось влияние состояние интоксикации больного и его настрой на лечение ($r = +0,830$).

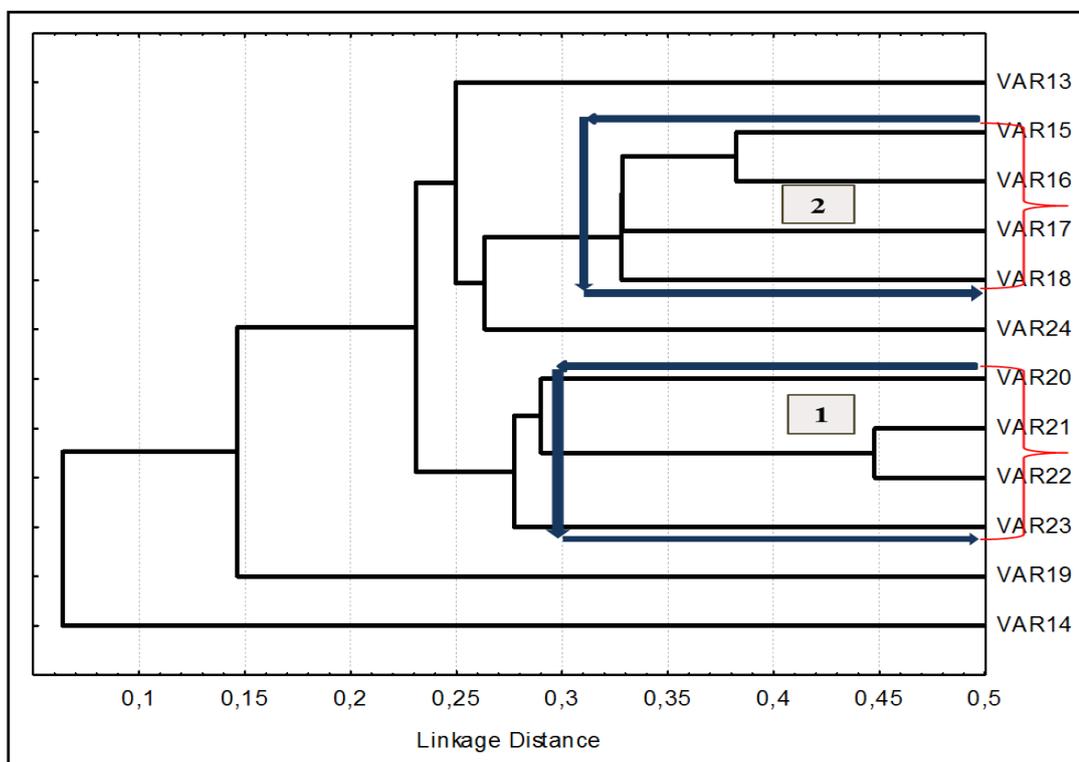
Состояние стресса положительно коррелировало с высокой фрустрацией ($r = +0,382$), меньше – со стигматизацией ($r = +0,294$), побочными реакциями на лечение ($r = +0,225$) и отсутствием эффекта от проводимых лечебно-реабилитационных мероприятий ($r = +0,168$). Больные с высокой внушаемостью страдали от стигматизации ($r = +0,228$), меньше от фрустрации ($r = +0,173$) и экономического неблагополучия ($r = +0,214$). В этой категории больных сильно выражено влияние низкого эффекта лечения ($r = -0,173$).

Дендрограмма

Влияние различных факторов на эффективность иммуномодулирующей терапии

Dendrogram

The influence of various factors on the efficiency of the immunomodulatory therapy



1 – изолированное применение препарата «Омега-3»; 2 – изолированное применение препарата ЦФ.

Интересные данные получены о связи побочных реакций с фрустрацией ($r=+0,225$), в меньшей степени с сопутствующими заболеваниями ($r=+0,183$). В то же время побочные реакции существенно влияли на низкий эффект лечения ($r=+0,448$) и отрицательно сказывались на отношениях с медперсоналом ($r=+0,229$).

Высокая приверженность лечению прямо коррелировала с эффективностью лечения и была установлена при благоприятном течении ФКТЛ у $100,0 \pm 1,6\%$ больных. Средний уровень приверженности сочетался с положительным эффектом лечения в $24,04 \pm 4,21\%$. При низкой приверженности у $83,33 \pm 11,24\%$ больных отмечено ухудшение клинического течения процесса. В итоге проведенный кластерный анализ подтвердил влияние на эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий большого количества факторов. Наиболее тесно связаны между собой: пребывание в местах лишения свободы (Var 2), характер процесса (Var

6), режим лечения, назначенный с учетом характера лекарственной устойчивости (Var 13).

На дендрограмме показана связь факторов, влияющих на эффективность лечения при изолированном назначении препаратов ОМ-3 и ЦФ. При назначении ОМ-3 отмечена связь факторов социально-психологический статус (Var 20), побочные эффекты лечения (Var 21) и низкий эффект от проводимой терапии (Var 22). При изолированном назначении препарата ЦФ отмечена связь таких факторов, входящих в общий показатель приверженности лечению, как, состояние психологического статуса (Var 15), стресс (Var 16), стигматизация (Var 17), внушаемость (Var 18).

Закключение. Полученные результаты исследований факторов повышения эффективности этиотропной терапии подтверждают положение, что неблагоприятные исходы лечения больных с ФКТЛ, как основной формой запущенного туберкулеза, наблюдаются у пациентов с хроническим течением заболевания ($F6=0,89$), наличием полирезистентных форм возбудителя ($F8=0,65$) и среди лиц, освободившихся из МЛС ($F2=0,34$). Однако при

этом даже кратковременное использование ИТС позволяет повысить эффективность, ускорив процесс прекращения бактериовыделения. Так, использование препарата «Циклоферон» позволило улучшить течение процесса, включая прекращение выделения микобактерий, у 94,1% больных, при наличии у них сопутствующими заболеваниями и ЛУ МБТ.

Не исключено, что эффект ИТС обусловлен не только прямым воздействием препарата на иммунодефицит больного, но и повышением его приверженности лечению. При этом причинами могут быть не только прекращение нарушений режима лечения, но и другие, чисто психологические факторы, влияние которых необходимо выяснить в дальнейшем.

Литература

1. Васильева И.А., Эрешов А.Э., Самойлова А.Г., Киселева Ю.Ю., Иванов А.К., Яблонский П.К. Отдаленные результаты применения стандартных режимов химиотерапии у больных туберкулезом органов дыхания. // Туберкулез и болезни легких. 2012. № 4. С. 3-8.
2. Гельберг И.С., Вольф С.Б., Алекс Е.Н., Авласенко В.С., Коломиец В.М., Коноркина Е.А. Факторы риска развития туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Курский научн.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2015. №1. С.17-22.
3. Коломиец В.М. Современные оценки эпидемической ситуации по туберкулезу. //Туберкулез и болезни легких. 2011. №4. С.200-201.
4. Коломиец В.М., Рублева Н.В., Вольф С.Б., Демидик С.Н. Эффективность применения иммуномодуляторов в лечении деструктивных форм туберкулеза легких //Курский научн.-практич. вестн. «Человек и его здоровье».– 2013. №1. С.81-85.
5. Нечаева О. Б., Стерликов С.А., Хуриева Н.Б. Целевые индикаторы и показатели государственной программы развития здравоохранения России до 2020 года. //Туберкулез и болезни легких. 2014. №12. С.200-201.
6. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 24.12.2012г. № 2511-р, утвердившее Государственную программу развития здравоохранения Российской Федерации [электронный ресурс] // URL: [ir: // pravitelstvo.rf/ou / ge5ik5 / 22177](http://pravitelstvo.rf/ou/ge5ik5/22177) (дата обращения: 18.11.2015).
7. Туберкулез. Особенности течения, возможности фармакотерапии. Учебное пособие для врачей (под редакцией профессора А. К. Иванова) СПб., 2009. 108 с.

8. Филиппова Т.П. Патогенетически направленная коррекция адаптационных реакций организма в лечении больных с вторичными формами туберкулеза легких. // Автореф. дисс. доктора мед. наук. М.. 2009.

9. Циклоферон в клинической пульмонологии: Пособие для врачей / Под ред. М. Г. Романцова. – СПб., 2005. 88 с.

10. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2012-2013 году, монография. М., 2014. 244 с.

References

1. Vasilyeva I.A., Ergeshov A.E., Samoilova A.G., Kiseleva J.J., Ivanov A.K., Yablonsky P.K. Long-term Results of Standard Chemotherapy Regimens in Patients with Pulmonary Tuberculosis // Tuberculosis and Lung Disease. 2012. № 4. Pp. 3-8.
2. Gehlberg I.S., Wolf S.B., Alex E.N., Avlasenko V.S., Kolomiets V.M., Konorkina E.A. Risk Factors for the Development of Tuberculosis with Multidrug-resistant Pathogen // Kursk nauchn.-practical. vestnik. "People & Health». 2015. № 1. Pp. 17-22.
3. Kolomiets V.M. Modern Assessment of the Epidemiological Situation of Tuberculosis // Tuberculosis and Lung Disease. 2011. №4. Pp. 200-201.
4. Kolomiets V.M., Rubleva N.V., Wolf S.B., Demidik S.N. Effectiveness of the Use of Immunomodulators in the Treatment of Destructive Forms of Pulmonary Tuberculosis // Kursk nauchn.-practical. vestnik. "People & Health». 2013. № 1. Pp. 81-85.
5. Nechayeva O.B., Sterlikov S.A., Hurieva N.B. Targets and Indicators of Public Health Development Program in Russia until 2020 // Tuberculosis and Lung Disease. 2014. № 12. Pp. 200-201.
6. Decree of the Russian Federation of 24.12.2012g. № 2511-p which approved the State Russian Federation Programme of Health Development in the Russian federation [electronic resource] // URL: [ir: // pravitelstvo.rf/ou / ge5ik5 / 22177](http://pravitelstvo.rf/ou/ge5ik5/22177) (date of access: November 18, 2015).
7. Tuberculosis. Features of the Clinical Course and the Possibilities of Pharmacotherapy. A manual for physicians (edited by prof. Ivanova A.K.). St. Petersburg. 2009. 108 p.
8. Filippova T.P. Pathogenetically Directed Correction of Adaptive Reactions in the Treatment of Patients with Secondary Pulmonary Tuberculosis // Abstract. diss. Dr. med. Sciences. M. 2009.
9. Tsikloferon in Clinical Pulmonology: A Handbook for Physicians / Ed. MG Romantsova. St. Petersburg. 2005. 88p.
10. Shilova M.V. Tuberculosis in Russia in 2012-2013, a monograph. M. 2014. 244 p.