

Современные принципы диагностики и лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / Е. М. Скрыгина, Г. Л. Гуревич, А. П. Астровко, О. М. Залуцкая, А. Е. Скрыгин, М.И. Дюсьмикеева // Респираторная медицина. – 2013. – №4. – С. 41-48.

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр пульмонологии и фтизиатрии»,
Минск, Беларусь

²УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь
УДК 616–002.5:579.873.21:615.281.873.21

В статье описывается современная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) в Республике Беларусь, предлагаются новые подходы к диагностике и лечению МЛУ-ТБ, основанные на опыте республиканской противотуберкулезной программы и рекомендациях ведущих международных экспертов в области борьбы с МЛУ-ТБ, внедрение которых позволит сократить время диагностики и лечения МЛУ-ТБ и значительно повысить его эффективность.

Ключевые слова: туберкулез, множественная лекарственная устойчивость, диагностика, лечение.

The article describes the current epidemiological situation of multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB) in the Republic of Belarus and offers the new approaches to the diagnostics and treatment of MDR-TB based on the experience of the Republican TB program and the recommendations of leading international experts in the field of MDR-TB fighting. Implementation of new approaches will allow reducing the time necessary for diagnostics and treatment of MDR-TB and to increase its efficiency.

Keywords: tuberculosis, multi drug-resistance, diagnostics, treatment.

Туберкулез (ТБ) в Республике Беларусь в последние два десятилетия продолжает оставаться распространенным заболеванием, наносящим значительный ущерб здоровью населения и экономике страны [5]. Ежегодно в Республике Беларусь заболевает ТБ 4,5 тыс. человек, из них 79,4% трудоспособного возраста, и умирает около 1000 человек, из них 81,3% – лица трудоспособного возраста [4]. Из года в год увеличивается число случаев ВИЧ-ассоциированного ТБ (ТБ/ВИЧ) [2, 3], растет уровень множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) среди всех категорий пациентов, больных ТБ [1]. Остается нерешенной проблема высокого уровня заболеваемости ТБ медицинских работников. Экономические потери общества, связанные с ТБ, обусловлены как высокой стоимостью лечения, в первую очередь лекарственно-устойчивых форм заболевания, так и длительной, а зачастую и полной утратой трудоспособности и связанными с этим значительными затратами на социальное обеспечение по инвалидности.

Существующие в настоящее время проблемы в борьбе с ТБ требуют осуществления на государственном уровне широкомасштабных мероприятий по организации противотуберкулезной помощи населению республики. В Республике Беларусь проблема ТБ находится на постоянном контроле государства: первая Государственная программа «Туберкулез» действовала в 2000-2002 гг., вторая – с 2005 по 2009 гг.; в ее рамках с 2005 г. в республике были внедрены все элементы программы DOTS, что способствовало улучшению эпидемической ситуации по ТБ. В 2010 г. утверждена новая Государственная программа «Туберкулез» на 2010-2014 гг., основным направлением которой является борьба с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Решение данной задачи невозможно без модернизации материальной базы организаций здравоохранения всех уровней, оказывающих противотуберкулезную помощь, оснащения их современной медицинской техникой и обеспечения пациентов противотуберкулезными лекарственными средствами (ПТЛС). Дополнительно к государственным финансовым средствам в республику были привлечены финансовые ресурсы Глобального фонда для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией в рамках 6 и 9 раундов на общую сумму более 40 млн. долларов США. Эти финансовые средства были направлены на усиление

мероприятий в рамках действующих Государственных программ, а также позволили осуществить социальную поддержку пациентов, больных ТБ, на амбулаторном этапе химиотерапии (ХТ) с целью повышения приверженности лечению. В настоящее время в республике успешно выполняется программа международной технической помощи «Внедрение стратегии СТОП-ТБ в Беларуси, в частности направленной на меры по борьбе с МЛУ-ТБ». Республика Беларусь с 2009 г. сотрудничает с КЗС в рамках проекта международной технической помощи «Внедрение стратегии СТОП-ТБ в Беларуси, в частности направленной на меры по борьбе с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ)» и на регулярной основе получает качественные ПТЛС резервного ряда по сниженным ценам.

С 2002 г. в республике проводится регулярный мониторинг уровня распространенности МЛУ-ТБ среди пациентов с бактериологически подтвержденным туберкулезом, для каждого из которых выполняется тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ) микобактерий туберкулеза (МБТ), что обеспечивает выявление всех случаев МЛУ-ТБ и дает возможность оценки существующей эпидемической ситуации и ее развития в динамике. По данным мониторинга была установлена неблагоприятная тенденция нарастания уровня МЛУ-ТБ: среди вновь выявленных случаев бактериологически подтвержденного туберкулеза легких уровень МЛУ-ТБ вырос с 7,7% в 2002 г. до 25,7% в 2010 г., среди случаев повторного лечения – с 24,0% в 2002 г. до 60,2% в 2010 г. [4].

Результаты исследования по надзору за лекарственной устойчивостью МБТ, проведенного в сотрудничестве с ВОЗ в 2009-2010 г., показали, что уровень МЛУ среди вновь выявленных пациентов составил 32,7%, среди ранее леченных – 76,6%, уровень широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) среди вновь выявленных пациентов составил 1,7%, среди ранее леченных – 16,5%. Среди ВИЧ-инфицированных лиц, больных туберкулезом легких, отмечается еще более высокий уровень МЛУ-ТБ как среди вновь выявленных, так и среди ранее леченных пациентов.

Необходимо учесть, что уровень ЛУ, установленный в результате надзора, превысил показатели мониторинга на 21%, что свидетельствовало о недооценке масштабов проблемы в республике. Учитывая вышеизложенное, в октябре 2011 г. проведена миссия ВОЗ по оценке действующей противотуберкулезной программы Республики Беларусь. Миссией сформулированы основные рекомендации, на реализацию которых в настоящее время направлены силы противотуберкулезной службы республики.

Результаты исследования по надзору за лекарственной устойчивостью МБТ обусловили необходимость разработки и внедрения новых подходов к диагностике, лечению, регистрации пациентов, больных ТБ, в том числе М/ШЛУ-ТБ и ТБ/ВИЧ, которые легли в основу Клинического руководства по лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм, утвержденного приказом министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22.08.2012 № 939. Руководство регламентирует алгоритм лабораторной диагностики ТБ, предусматривающий использование быстрых методов диагностики МЛУ-ТБ (GeneXpert, Line Probe Assay) (рис. 1).

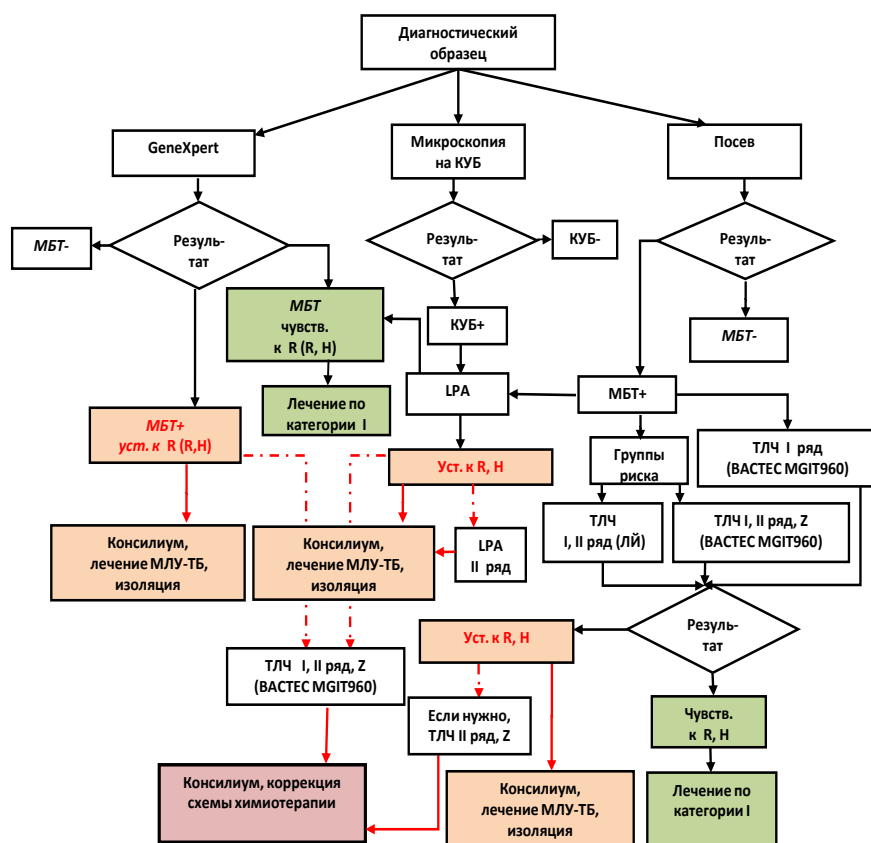


Рис. 1. Алгоритм лабораторной диагностики туберкулеза

Использование быстрых методов для ранней диагностики МЛУ-ТБ крайне необходимо в первую очередь для всех начинающих повторный курс лечения. Установление устойчивости к рифампицину (R) и/или МЛУ с использованием быстрых методов является основанием для представления пациента на Консилиум по МЛУ-ТБ и назначения эмпирического режима лечения по категории IV до получения результатов ТЛЧ на жидких или плотных средах, после чего режим лечения при необходимости корректируется.

Новым подходом является эмпирическое лечение, которое надо начинать до подтверждения МЛУ-ТБ в случаях тяжести заболевания, наличия факторов риска и отсутствия результатов быстрых методов диагностики. Исключение составляют пациенты из контакта с ЛУ-ТБ, т.к. у таких пациентов должна учитываться модель лекарственной устойчивости контактного лица, поэтому допустимо назначение эмпирического режима лечения до получения результатов ТЛЧ.

ХТ пациентов с МЛУ-ТБ (IV категория) проводится с использованием ПТЛС второго ряда. Назначение ПТЛС второго ряда возможно только при установлении МЛУ МБТ на основании результатов ТЛЧ и по решению Консилиума по МЛУ-ТБ. Разработан новый стандартный режим ХТ для Республики Беларусь, учитывающий результаты исследований по надзору, международный опыт и рекомендации ВОЗ, основанный на принципах доказательной медицины и результатах лечения более 9000 пациентов с МЛУ-ТБ. Принципы составления режима лечения следующие:

1. Обязательное включение в схему Fq. Рекомендуются Fq последних поколений. Не рекомендуется использовать ципрофлоксацин.
2. Eto/Pto всегда назначается пациентам, которые не принимали его раньше. Не рекомендуется для пациентов, принимавших длительно данное ПТЛС ранее, и при установленной устойчивости к Eto/Pto.
3. Назначаются 4 эффективных ПТЛС второго ряда, включая Fq и инъекционное ПТЛС,

Eto/Pto и Cs или PAS (если применение Cs невозможно). Z добавляется как 5-й ПТЛС. Большое количество ПТЛС 2 ряда назначается только при отсутствии уверенности в эффективности назначенных ПТЛС.

4. Z назначается в интенсивной фазе лечения (не включается в 4 эффективных ПТЛС) если чувствительность к нему не подтверждена. Если подтверждена чувствительность МБТ к Z, то можно использовать его в течение всего курса лечения.

5. E можно использовать, но он не включается в перечень 4 ПТЛС, определяющих эффективность режима лечения.

В Республике Беларусь используется следующий стандартный режим лечения для всех пациентов с МЛУ-ТБ:

8ZCm(Km/Am)FqEto(Pto)Cs(PAS)/12ZFqEto(Pto)Cs(PAS).

Такой режим используется также при назначении лечения на эмпирической основе, если до начала лечения установлена МЛУ с использованием быстрых молекулярно-диагностических тестов.

При отсутствии результатов ТЛЧ (отсутствие бактериовыделения или невозможность получения результатов) пациента из группы высокого риска по МЛУ-ТБ можно перевести на стандартный режим лечения по IV категории до получения результатов ТЛЧ с целью раннего прекращения бактериовыделения, недопущения прогрессирования заболевания и амплификации лекарственной устойчивости. Таких пациентов следует регистрировать по IV категории. При неподтверждении в последующем диагноза МЛУ-ТБ пациент исключается из регистра МЛУ-ТБ, и лечение продолжается в соответствии с предыдущей регистрацией.

Длительность курса ХТ пациентов с МЛУ составляет не менее 20 месяцев. На основании анализа эффективности лечения пациентов с МЛУ-ТБ оптимальной длительностью лечения в интенсивной фазе ХТ признано 8 месяцев вместо 6. Длительность лечения в интенсивной фазе связана с использованием инъекционных ПТЛС второго ряда (Km, Am или Cm), которые обязательно используются в схемах ХТ пациентов с МЛУ-ТБ в течение 8 месяцев, но не менее 3-4 месяцев после наступления абацилляции по данным посева. С целью предупреждения ототоксических и нефротоксических реакций инъекционных ПТЛС предложено назначать данные ПТЛС абациллированным пациентам 5 раз в неделю, а не ежедневно, как было принято ранее, а при длительном приеме (через 6 месяцев) – 3 раза в неделю. Продление сроков лечения более 20 месяцев может быть показано пациентам с ШЛУ-ТБ и при позднем абацилляции. Прием ПТЛС производится в течение 7 дней в неделю в стационаре и в течение 6 дней в неделю на амбулаторном этапе. Нельзя использовать интермиттирующий режим приема ПТЛС. По возможности такие ПТЛС, как Z, E и Fq, следует принимать в единой суточной дозе. Однократный прием всей суточной дозы допускается и в отношении других ПТЛС второго ряда в зависимости от их переносимости пациентом. При непереносимости Eto/Pto, Cs и PAS могут назначаться дробно, но не более чем в 2 приема. Как минимум за 2 недели до выписки из стационара и на амбулаторном этапе ПТЛС принимаются только в 1 прием.

Пересмотр схемы лечения требуется в случаях, когда не достигается конверсия мокроты к 4 месяцу лечения или если после абацилляции у пациента вновь появляется бактериовыделение, установленное методом микроскопии или посева. В этом случае повторно проводится ТЛЧ, в режим лечения добавляют как минимум 2 ПТЛС. На основе ТЛЧ режим лечения может не меняться, но если он меняется, то следует добавлять по крайней мере 2 или при возможности 3 новых эффективных ПТЛС. Необходимо своевременно выявлять и купировать побочные реакции ПТЛС.

Высокий уровень ШЛУ-ТБ, установленный в результате исследования по надзору, обусловил необходимость разработки новых подходов к лечению данной категории пациентов. Эффективность лечения ШЛУ-ТБ низка, выбор ПТЛС для лечения ограничен. Некоторые авторы считают, что для лечения ШЛУ-ТБ следует использовать инъекционное ПТЛС второго ряда, к которому сохранена чувствительность МБТ, в

сочетании с линезолидом (Lzd) и другими эффективными ПТЛС. Пример схемы лечения: ZCm(Km/Am)MfxEto(Pto)CsPAS + добавляются как минимум 2 лекарственных средства из 5 группы (предпочтительно Lzd, если он доступен) (Mfx – моксифлоксацин). В случае устойчивости ко всем инъекционным ПТЛС назначается Cm.

Лечение пациентов с МЛУ-ТБ лучше начинать в специализированном стационаре для своевременного выявления побочных реакций и проведения корректирующего лечения. В связи с высоким уровнем МЛУ-ТБ особого внимания требует предотвращение распространения МЛУ-ТБ среди медицинского персонала, а также перекрестного инфицирования лекарственно-устойчивыми МБТ пациентов, находящихся в том же стационаре, для чего необходимо обеспечить строгие меры инфекционного контроля: изоляция пациентов с бактериовыделением, установленным методом бактериоскопии и/или культуральным методом; обязательное использование медперсоналом респираторов в изоляторах, где лечатся пациенты с заразными формами МЛУ-ТБ; использование пациентами-бактериовыделителями хирургических масок при выходе за пределы изолятора; запрещение использования для пациентов с МЛУ-ТБ ингаляционных методов лечения, бронхологического обследования, а также методов респираторной поддержки и ИВЛ (данные процедуры могут применяться только по строгим показаниям при условии возможности использования разовых материалов, закрытого контура, микробных фильтров, современных методов стерилизации аппаратуры).

Назначение лечения для пациентов с МЛУ-ТБ проводится Консилиумом по МЛУ-ТБ. Лечение пациента необходимо начинать только при наличии ПТЛС на весь курс лечения. После абацеллирования, установленного методом посева или микроскопии, лечение пациента можно продолжать амбулаторно при условии контролируемого приема ПТЛС в соответствии с назначенным режимом лечения.

В связи с длительными сроками лечения МЛУ-ТБ необходимым условием повышения приверженности лечению является тесное сотрудничество с пациентом и его родственниками. Для этого необходимо проводить постоянную разъяснительную работу о необходимости строгого соблюдения предписанного режима лечения. Пациент должен получать необходимую информацию о его заболевании и психологическую поддержку со стороны медицинских работников и ближайшего окружения.

Хирургическое лечение осуществляется в случаях отсутствия положительной динамики туберкулезного процесса на фоне лечения лекарствами второго ряда и при отсутствии противопоказаний. Целью оперативного лечения является удаление очага инфекции. Вопрос о хирургическом вмешательстве следует рассматривать в следующих случаях: высокая вероятность неудачного исхода лечения или в случае ШЛУ; наличие тяжелых осложнений, связанных с поражением легочной паренхимы (кровохарканье, бронхоэктазы, бронхоплевральный свищ, эмпиема); возобновление бактериовыделения на фоне химиотерапии МЛУ-ТБ; поражения легкого, которые не исчезают на фоне проведенной полноценной химиотерапии МЛУ-ТБ и могут привести к рецидиву (фиброзные полости или ограниченные участки поражения легочной ткани - туберкулемы). Хирургическое вмешательство желательно проводить на начальной стадии лечения, при этом желательно добиться абацеллирования по мазку еще до проведения операции. На фоне проведения оперативного лечения пациент должен получать 4-6 ПТЛС. До операции усиливается режим лечения, как минимум добавляется инъекционный ПТЛС, прием которого после операции продолжают в зависимости от сроков абацеллирования. У пациентов с бацеллярностью на момент операции или выделения культуры МБТ из операционного материала последующее лечение должно продолжаться не менее 18 месяцев от даты абацеллирования. У небацеллярных пациентов на момент операции и без выделения культуры МБТ из операционного материала последующее лечение должно продолжаться, пока не пройдет минимум 18 месяцев после даты абацеллирования, но не менее 6 месяцев после проведения операции.

У пациентов, которые прервали лечение на два месяца и более, регистрируется результат «лечение прервано». Исходя из результатов микробиологических исследований (бактериоскопии и посева), определяется дальнейшая тактика лечения пациента (табл. 1).

Таблица 1

Предлагаемый алгоритм тактики ведения пациента после перерыва

Результаты микроскопии мокроты	Тактика
Положительные	Пациенты начинают новый курс лечения, повторяют ТЛЧ, регистрируются заново в когорте лечения
Отрицательные	Пациенты продолжают предыдущий режим лечения (при МЛУ-ТБ – с применением инъекционного ПТЛС) до получения посева: – посев положительный – регистрируются заново в когорте лечения, лечение начинается заново; – посев отрицательный – завершают курс лечения (исход лечения – «Лечение завершено»).

Вопрос о прекращении лечения решается при сохранении бациллярности в течение 2 месяцев после 8 месяцев лечения в интенсивной фазе или возобновлении бактериовыделения, невозможности назначить хотя бы 4 ПТЛС, к которым сохранена чувствительность МБТ, и/или утяжелении клинического состояния (потеря веса, дыхательная недостаточность, непереносимость ПТЛС и др.) Необходимо быть уверенным в том, что все ПТЛС принимались надлежащим образом, а хирургическое вмешательство невозможно. Таким образом, лечение прекращается только в тех случаях, когда исчерпаны все возможности, и продолжение лечения приводит к ухудшению качества жизни пациента и вызывает амплификацию ЛУ, что увеличивает риск заражения окружающих лиц практически неизлечимыми формами ТБ.

Установлены новые клинические показания к назначению симптоматического лечения: модель лекарственной устойчивости, при которой невозможно назначить как минимум 4 эффективных ПТЛС; полная непереносимость назначенной схемы лечения при невозможности купировать побочные эффекты ПТЛС; не приверженность лечению (более 3 отрывов от лечения в анамнезе); не менее 2 предыдущих исходов лечения, зарегистрированных как «неудача». Вопрос о назначении симптоматического лечения решается только Консилиумом по МЛУ-ТБ. Симптоматическое лечение проводится в специализированных отделениях при четком соблюдении мер инфекционного контроля или амбулаторно при возможности исключения контакта с окружающими. Лечение проводится специально обученным персоналом. Задачей симптоматического лечения является купирование болевого синдрома (при его наличии) и побочных эффектов ПТЛС, лечение сопутствующих заболеваний, психологическая и духовная поддержка пациента.

Рекомендуемая периодичность наблюдения пациентов, находящихся на симптоматическом лечении, представлена в таблице 2.

Таблица 2

Рекомендуемая периодичность наблюдения пациентов, находящихся на симптоматическом лечении

Вид исследования	Кратность
Бактериоскопия мокроты (двухкратно)	1 раз в месяц
Бактериологическое исследование мокроты (двухкратно)	1 раз в 12 месяцев (чаще – по решению Консилиума по МЛУ-ТБ)
Тестирование ЛЧ МБТ	По решению Консилиума по МЛУ-ТБ
Рентгенограмма грудной клетки	1 раз в 6 месяцев, чаще – по назначению врача
Измерение массы тела	1 раз в месяц

Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ, др. исследования	По показаниям
--	---------------

Распространение ТБ/ВИЧ в последние годы становится одним из серьезных препятствий для успешной борьбы с туберкулезом, что требует применения новых подходов к диагностике, профилактике и лечению данной категории пациентов. Необходимо принимать во внимание тот факт, что уровень М/ШЛУ-ТБ среди пациентов с ТБ/ВИЧ значительно превышает аналогичный показатель в общей популяции как среди вновь выявленных, так и среди ранее леченных пациентов.

В совместной борьбе с ТБ/ВИЧ ВОЗ рекомендует внедрить три «И»: интенсивное выявление ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов с использованием быстрых методов диагностики, обеспечение доступности ТЛЧ, в том числе с использованием быстрых методов; изониазид-профилактика; инфекционный контроль в противотуберкулезных организациях, где проводится лечение ТБ/ВИЧ.

Учитывая высокий риск развития активного ТБ у ВИЧ-инфицированных лиц, им необходимо проводить профилактическое лечение Н, которое назначается врачом-фтизиатром после исключения активного ТБ. Химиопрофилактика Н должна проводиться по месту наблюдения ВИЧ-инфицированного пациента с использованием дозы 10-15 мг/кг в сутки (не более 300 мг в сутки) ежедневно в течение 6 месяцев.

Для профилактики оппортунистических инфекций всем пациентам с ТБ/ВИЧ рекомендуется назначать ко-тримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол). Рекомендуемая профилактическая доза ко-тримоксазола для взрослых составляет 160 мг/800 мг внутрь 1 раз в сутки.

Принципы лечения ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией те же, что и у лиц без ВИЧ-инфекции. ХТ туберкулеза у ВИЧ-инфицированных должна быть начата сразу после установления/подтверждения диагноза. В случае высокого риска МЛУ-ТБ допускается начало лечения по стандартной схеме: 8ZCm(Km/Am)FqEto(Pto)Cs(PAS)/12ZFqEto(Pto)Cs(PAS) с последующей коррекцией после получения результатов ТЛЧ.

В соответствии с последними рекомендациями ВОЗ по лечению ВИЧ рекомендуется назначать антиретровирусную терапию (АРТ) всем пациентам с ТБ независимо от числа CD4. Вопрос о сроках начала АРТ должен решаться с учетом тяжести клинических проявлений иммунодефицита. Если возможно, АРТ следует отложить на 2-8 недель от начала приема ПТЛС, что позволит: избежать взаимодействия противотуберкулезных и АРВ лекарств; избежать суммирования побочных эффектов; снизить риск развития синдрома восстановления иммунитета (табл. 3).

Таблица 3

Выбор стратегии начала терапии при ТБ/ВИЧ

Форма ТБ, уровень CD4	Противотуберкулезная терапия	АРТ
Внелегочный ТБ (независимо от числа CD4)	Начать немедленно	Начать через 2-8 недель после начала приема ПТЛС
ТБ легких Число CD4 <350/мкл	Начать немедленно	
ТБ легких Число CD4 >350/мкл	Начать немедленно	Отложить Наблюдать за числом CD4 При падении CD4 <350/мкл рассмотреть вопрос о начале АРТ

ТБ легких Число CD4 неизвестно	Начать немедленно	Начать через 2-8 недель после начала приема ПТЛС При выраженной положительной динамике лечения ТБ – отложить АРТ
-----------------------------------	-------------------	---

Таким образом, сложная эпидемиологическая ситуация по МЛУ-ТБ в Республике Беларусь, выявленная в результате рутинного мониторинга и исследования по надзору за лекарственной устойчивостью МБТ, обусловила необходимость разработки новых подходов к диагностике и лечению туберкулеза и его лекарственно-устойчивых форм, основанных на опыте республиканской противотуберкулезной программы и рекомендациях ведущих международных экспертов в области борьбы с МЛУ-ТБ. Внедрение этих подходов позволит сократить время диагностики и лечения МЛУ-ТБ и значительно повысить его эффективность.

Список литературы

1. Влияние множественной лекарственной устойчивости на эффективность лечения больных туберкулезом / Скрыгина Е.М., Астровко А.П., Гуревич Г.Л., Дюсьмикеева М.И., Скрыгин А.Е., Залуцкая О.М., Солодовникова В.В. // Рецепт. №1 (69). - Минск. – 2010. – С.61-66.
2. Организация лечения латентной туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц / Астровко А.П., Скрыгина Е.М., Гуревич Г.Л., Богомазова А.В., Скрыгин А.Е. // Рецепт. №1 (69). - Минск. – 2010. – С.89-93.
3. Распространенность ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в Республике Беларусь /А.П. Астровко, Е.М. Скрыгина, А.В. Богомазова, А.Ф. Белько // Матер. межд. н.-п. конф.: «Современные медицинские технологии в диагностике, лечении и диспансерном наблюдении пациентов с туберкулезом». - Минск, - 2012. – С.41-46.
4. Туберкулез: возбудитель, патогенез, риск заболевания, эпидемиология / Г.Л. Гуревич, О.М. Калечиц // Мир медицины, 2012. - № 5 (151). – С. 3-4.
5. Tuberculosis surveillance in Europe 2008, European Centre for Disease Prevention and Control, 2012.