

О.Е. Догорова, М.К. Винокурова, Е.С. Павлова,
В.П. Александрова

ИНДИВИДУАЛИЗИРОВАННАЯ МЕТОДИКА РЕГИОНАЛЬНОЙ ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ В СОЧЕТАНИИ С ФОТОФОРЕЗОМ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

DOI 10.25789/YMJ.2021.74.08

616.24-002.5+576.852.2:615

В статье представлена индивидуализированная методика региональной лимфотропной терапии (РЛТТ) в сочетании с фотофорезом в комплексном лечении впервые выявленного деструктивного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ МБТ). Методика разработана для лечения больных с низкой степенью устойчивости (1 мкг/мл) МБТ к изониазиду у лиц со слабым и средним типом инактивации препарата. В результате применения разработанной методики отмечается повышение эффективности лечения в сроки до 6 мес.

Ключевые слова: туберкулез, степень устойчивости к изониазиду, инактивация изониазида, региональная лимфотропная терапия, фотофорез, эффективность.

The article presents an individualized method of regional lymphotropic therapy (RLTT) in combination with photophoresis in the complex treatment of newly diagnosed destructive pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant mycobacterium tuberculosis (MDR MBT). The technique was developed for the treatment of patients with a low degree of resistance (1 µg / ml) of MBT to isoniazid in patients with a weak and medium type of drug inactivation. As a result of applying this methodology, an increase in the effectiveness of the treatment is noted within the period of up to 6 months.

Keywords: tuberculosis, degree of resistance to isoniazid, isoniazid inactivation, regional lymphotropic therapy, photophoresis, efficacy.

Введение. Идея персонализации и необходимости индивидуального подхода к лечению каждого пациента существовала с самого начала развития медицины.

В основе эффективности лечения больных туберкулезом лежит длительность циркуляции, а также уровень концентрации химиопрепаратов в крови и очаге поражения. При назначении лечения следует учитывать региональные особенности бактериологической характеристики возбудителя туберкулеза и особенности метаболизма коренных жителей Севера [1, 5, 11]. По данным Винокуровой М.К., в РС (Я) множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) микобактерий туберкулеза (МБТ) в 92,4% случаев характеризуется минимальной степенью

устойчивости к изониазиду (1 мкг/мл), минимальной и выраженной степенью устойчивости к рифампицину (40 и 80 мкг/мл соответственно), а частота выраженной степени устойчивости к изониазиду (10 мкг/мл) и рифампицину (80 мкг/мл) встречается в 7,6% случаев [11].

Известно, что одной из биологических особенностей МБТ является её лимфотропность [2, 3, 15]. Еще в 30-х гг. XX в. было установлено, что возбудитель туберкулеза, попадая в лимфатическое русло, подвергается бактерицидному воздействию лимфы. Позднее были получены данные о том, что лимфатическая система лёгкого это не только путь распространения туберкулёзной инфекции, но и отдел лёгкого, где начинается процесс заживления [3, 13]. Под руководством профессора Левина Ю.М. был разработан метод региональной лимфотропной терапии (РЛТТ) – метод введения лекарственных препаратов в лимфатическую систему, теперь уже более 30 лет применяющийся в различных лечебно-профилактических учреждениях. При введении препарата в зону лимфатических сосудов и узлов достигается высокая терапевтическая эффективность, которая обусловлена наличием связей между органами/

тканями и лимфатической системой, сохранением оптимальной концентрации препарата в очаге в течение 24 ч [4, 9].

В исследованиях Гаврильева С.С. и соавт. среди жителей Якутии установлено превалирование слабых инaktivаторов изониазида при различных методах введения и создание в крови высокой бактерицидной концентрации препарата [5]. Ряд исследователей отмечали, что у сильных инaktivаторов изониазида наблюдался меньший терапевтический эффект, а у слабых – больший [16]. Для ускорения процессов заживления успешно применялся метод фотофореза (лазерная терапия), оказывающий положительное влияние на ход биохимических реакций и повышение активности обменных процессов, улучшение микроциркуляции, проявление антиоксидантного эффекта [6-8, 10]. В дальнейшем Гаврильев С.С. и соавт. доказали, что при межреберном внутримышечном введении и последующем локальным воздействием фотофореза происходит усиление диффузии изониазида в патологически измененный очаг, сопровождающееся повышением частоты заживления деструкции легочной ткани и прекращением бактериовыделения в более короткие сроки [6]. Все вы-

ДОГОРОВА Оксана Егоровна – к.м.н., врач-фтизиатр ГБУ РС (Я) «Жиганская центральная районная больница им. О.Г. Захаровой», dogorova2904@mail.ru; **ВИНОКУРОВА Мария Константиновна** – д.м.н., зам. директора ГБУ РС (Я) «Научно-практический центр «Фтизиатрия»; проф. ФПОВ МИ СВФУ им. М.К. Аммосова; **ПАВЛОВА Екатерина Сергеевна** – к.м.н., ученый секретарь НПЦ «Фтизиатрия»; доцент ФПОВ МИ СВФУ; **АЛЕКСАНДРОВА Валентина Павловна** – н.с. НПЦ «Фтизиатрия».

шесказанное позволило разработать метод РЛТТ туберкулёза легких с МЛУ МБТ, включающий в IV режим химиотерапии лимфотропное введение изониазида, усиленное действием фотофореза.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 22. В связи с отсутствием нормального распределения большинства изучаемых переменных и небольшими размерами групп, меры центральной тенденции и рассеяния представлены в виде медианы (Me) и квартильного распределения (Q1; Q3). При сравнении групп по количественным признакам использовали критерий Краскела – Уоллиса, по качественным признакам – критерий χ^2 Пирсона.

Материалы и методы исследования. Для определения лекарственной чувствительности (ЛЧ) к изониазиду использовали метод абсолютных концентраций в моче – 1 мкг/мл и 10 мкг/мл на плотных питательных средах.

Исследование мочи на ацетилирование изониазида по методу Волленберга в модификации Л. И. Гребенника (1961, 1965) проведено 189 пациентам. Согласно описанию метода, различают следующие типы: слабые, средние и сильные инактиваторы (ацетилаторы). Результат определяли по количеству выделенного с мочой активного изониазида. До 10% определены как сильный инактиватор, 11-15 – средний, свыше 16% – слабый.

Методом ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) определение уровня и оценки динамики изменения концентрации изониазида в сыворотке крови проведено 96 пациентам, являвшимся слабыми и средними инактиваторами изониазида, при различных путях введения: 1 – региональном лимфотропном (32 чел.), 2 – внутривенном капельном (28), 3 – внутримышечном (19), 4 – пероральном пути введения (17 чел.). Для изучения концентрации изониазида в сыворотке крови больных проводили забор крови в определенное время: через 1,5 ч (проба 1), через 6 ч – (проба 2), через 9 ч – (проба 3) после введения лекарственного препарата различными путями: 1-4. Данная методика предполагает использование лекарственных препаратов и медицинской аппаратуры, имеющих государственную регистрацию, стандартное оборудование процедурного кабинета и кабинета лазерной терапии.

1. Лазерный аппарат терапевтический 2-канальный с магнитными насадками «Узор А-2К». ТУ: ТВО.290.001. Производитель – ГП «Восход», г. Калуга. Регистрационный № 94271-122. Длина волны излучения – 0,89 мкм; число каналов излучения – 2 шт; импульсная мощность одного канала – 4 Вт; частота следования импульса – 80-300 Гц; масса – 5,5 кг; длительность лазерного импульса – 300нс.

2. Используемые лекарственные препараты: р-р изониазида (амп.) 10%-5,0; р-р для инъекций новокаин (амп.) 0,5%; р-р для инъекций Гепарин (амп.) 5000 ЕД/мл.

Методика защищена патентом РФ №2650633 «Способ лечения инфильтративного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью» [12].

Результаты и обсуждение. У всех пациентов в бактериологической характеристике возбудителя определен низкий уровень резистентности к изониазиду в концентрации 1 мкг/мл. Как видно из табл. 1, сильные инактиваторы преобладают среди пришлого населения Якутии (43,7 %), средние встречаются одинаково часто как среди пришлого (47,9), так и среди коренного населения (48,2), слабые инактиваторы достоверно чаще встречаются среди коренного населения (45,4 %).

Концентрация изониазида в сыворотке крови определена пациентам со средним и слабым типом инактивации изониазида.

Как видно из табл. 2, в крови больных у исследуемых групп через 1,5 ч выявлены достоверные отличия по концентрации изониазида в сыворотке, введенного лимфотропным путём в сравнении с внутримышечным и пероральным введениями, и внутривенно-капельным в сравнении с пероральным путем. Наименьшие концентрации изониазида в сыворотке

крови больных зафиксированы при лимфотропном введении этого препарата, наибольшая – при пероральном приеме.

Через 6 ч после приема изониазида между различными путями введения достоверные различия содержания препарата в сыворотке крови не выявлены. При всех путях введения изониазида в сыворотке крови больных сохраняется терапевтическая концентрация препарата, но фиксируется тенденция к понижению его при внутривенном капельном, внутримышечном и пероральном путях введения по сравнению с лимфотропным введением.

Через 9 ч после приема изониазида различными путями отмечаются достоверные различия концентрации препарата в сыворотке крови при лимфотропном введении в сравнении с остальными группами наблюдения. Лимфотропный путь обеспечивает сохранение в сыворотке крови больных терапевтической концентрации изониазида, тогда как при внутривенном капельном, внутримышечном и пероральном введениях отмечается снижение концентрации препарата менее 1 мг/л.

Показания к проведению РЛТТ в сочетании с фотофорезом: впервые выявленный распространенный деструктивный туберкулез легких с МЛУ МБТ при установлении минимальной степени устойчивости МБТ к изониазиду в 1мкг/мл и слабой (свыше 16%) или средней (11-15%) степени инактивации изониазида.

Противопоказания к РЛТТ: индивидуальная непереносимость/аллергическая реакция на используемые препараты; гнойно-воспалительные заболевания кожи и подкожной клетчатки; выраженный болевой синдром на введение препаратов.

Противопоказания к фотофорезу: кровотечение и кровохарканье; тяже-

Таблица 1

Характер инактивации изониазида в моче среди коренного и пришлого населения региона Крайнего Севера

Население	Тип инактиватора изониазида						Всего	
	сильные		средние		слабые		абс.	%
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Коренное	9	6,4	68	48,2	64	45,4	141	100
Пришлого	21	43,7	23	47,9	4	8,4	48	100
Всего	30	15,9	91	48,1	68	36,0		
p*	$\chi^2 = 31,87$ df = 1 p = 0,001		$\chi^2 = 0,01$ df = 1 p = 0,894		$\chi^2 = 18,29$ df = 1 p = 0,001		189	100

p* – критерий χ^2 Пирсона.

Таблица 2

Изменение концентрации изониазида в сыворотке крови при различных путях введения, мг/л (Me (Q₁; Q₃))

Время	Концентрация изониазида мг/л при различных путях введения				p*
	1	2	3	4	
Проба 1	4,2 (3,4; 5,0)	8,0 (5,3; 10,7)	12,5 (9,4; 15,6)	17,1 (23,8; 10,3)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,030$
Проба 2	3,1 (2,0; 4,2)	2,2 (0,9; 3,5)	2,4 (1,0; 3,8)	2,2 (1,0; 3,4)	$p = 0,321$
Проба 3	2,2 (1,7; 2,7)	0,8 (0,2; 1,4)	0,8 (0,4; 1,2)	0,8 (0,6; 1,0)	$p_{1-2} = 0,003$ $p_{1-3} = 0,005$ $p_{1-4} = 0,008$
Снижение уровня концентрации изониазида, %					
Через 6 ч	27,5 (13,6; 41,4)	74,0 (63,7; 84,3)	79,0 (67,7; 90,3)	78,0 (66,3; 89,7)	$p_{1-2} = 0,012$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} = 0,002$
Через 9 ч	48,5 (39,6; 57,4)	84,3 (74,7; 93,9)	92,6 (88,6; 96,6)	93,7 (89,2; 98,2)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$

Примечание. Пути введения 1-4 см. в тексте. Критерий Краскела – Уоллиса.

лые сопутствующие заболевания и осложнения (легочно-сердечная недостаточность IIБ-III стадии, новообразования, органические поражения ЦНС, тиреотоксикоз II-III стадии, заболевания кроветворной системы); беременность; заболевания, сопровождающиеся выраженными обменными (декомпенсированный сахарный диабет) нарушениями, дистрофией; заболевания крови.

Метод РЛТТ изониазида в сочетании с фотофорезом применяется в интенсивной фазе IV режима химиотерапии туберкулеза легких с МЛУ МБТ. При проведении РЛТТ используется противотуберкулезный препарат изониазид, обладающий высокой лимфотропностью и способный в наибольшей степени проникать и обратимо связываться с клеточными структурами тканей лимфатической системы. Для проникновения изониазида в лимфатическое русло необходимо введение проводника лекарственного препарата и лимфостимулятора, ускоряющего ток лимфы. В качестве проводника используется гепарин (1,0 мл-5000 МЕ), растворенный в 4,0 мл 0,5%-ного новокаина.

Раствор изониазида в суточной дозе 10 мг/кг вводится в подкожную клетчатку путем чередования региональных зон (подмышечное пространство, область пятого межреберья у края грудины, подключичная область в проекции соединения первого ребра с грудиной) 5 раз в неделю с последующим воздействием фотофореза, курсом 25 дней.

РЛТТ проводится в процедурном кабинете при строгом соблюдении асептики и антисептики.

Зоны введения (подмышечное пространство, область V межреберья, подключичная область) ежедневно чередуются с учетом распространенности специфического процесса. Также ежедневное чередование зон введения препятствует развитию уплотнений подкожной клетчатки на месте инъекций.

В первый шприц набирается 1,0 мл (5000 МЕ) гепарина и 4,0 мл 0,5% раствора новокаина, во второй - 10%-ный раствор изониазида в суточной дозе 10 мг/кг и 0,5%-ный раствор новокаина до общего объема 10,0 мл. После обработки соответствующей зоны спиртовым раствором производится подкожная инъекция гепарина с последующим введением в ту же иглу раствора изониазида.

Введение препарата в подмышечную область производится в положении сидя. Пациент сидит на стуле, рука, на стороне которой будет вводиться лекарственный препарат, отведена за голову. Иглу нужно вводить горизонтально, параллельно к реберной поверхности на 2/3 ее длины, отступая от дна подмышечной ямки на 4-5 см и от края большой грудной мышцы (*musculus pectoralis major*) на 1,5-2 см.

Введение препарата в область пятого межреберья производится в положении лежа на спине. После пальпации области пятого межреберья у края грудины, отступив от нее на 1-1,5 см, игла вводится подкожно, под острым углом параллельно ребру, на половину ее длины.

При введении препарата в подключичную область пациент также находится в положении лежа на спине, повернув голову в противоположную

от инъекции сторону. После пальпации области соединения первого ребра с рукояткой грудины, отступив на 1-1,5 см, игла вводится в подкожную клетчатку под острым углом параллельно ребру, на половину ее длины.

После окончания процедуры на область инъекции накладывается спиртовая повязка и фиксируется пластырем.

Место введения препарата подвергается последующему фотофорезу через 15-20 мин после инъекции. Фотофорез проводится в кабинете лазеротерапии. Частота следования импульсов 150 Гц, импульсная мощность излучения 2 Вт, экспозиция 256 с, 25 сеансов, 5 дней в неделю.

В вечернее время (18.30) пациентам в зависимости от веса больного дополнительно назначается изониазид перорально в дозе 0,3 г.

В выходные дни и после окончания курса РЛТТ с фотофорезом изониазид вводится в утреннее время (10.00) внутримышечно в суточной дозе 10 мг/кг и в 18.30 перорально в дозе 0,3 г в зависимости от веса больного.

Рентгено-томографический контроль проводится через 21 день после окончания курса. По показаниям возможно назначение повторного курса РЛТТ в сочетании с фотофорезом.

Анализ эффективности предложенного лечения впервые выявленных больных с инфильтративным деструктивным туберкулезом легких с МЛУ МБТ по срокам прекращения бактериовыделения показал, что прекращение бактериовыделения происходит достоверно чаще (89,1%), чем в контрольной группе (61,5%) ($p < 0,05$), через 6 мес. лечения.

При оценке рентгенологической динамики у слабых и средних инактиваторов с низким уровнем лекарственной устойчивости МБТ к изониазиду в 1 мкг/мл при РЛТТ изониазидом в сочетании с фотофорезом в стандартном IV режиме химиотерапии отмечено, что заживление полостей распада через 6 мес. лечения наблюдается достоверно чаще (74,5%), чем в контрольной группе (46,2%) ($p < 0,05$).

Выводы.

1. В бактериологической характеристике возбудителя *M. tuberculosis* у всех пациентов определен низкий уровень резистентности к изониазиду - 1 мкг/мл.

2. Коренные жители Якутии чаще являются слабыми (45,4%) и средними (48,2%) инактиваторами изониазида ($\chi^2 = 18,29$ df = 1 $p = 0,001$).

3. При региональном лимфотропном введении изониазида с последующим фотофорезом обеспечивается содержание бактерицидной концентрации препарата в сыворотке крови больных более продолжительное время (2,2 (1,7; 2,7) мг/л) через 9 ч от исходного (4,2 (3,4; 5,0) мг/л) по сравнению с другими методами введения ($p < 0,001$).

4. При включении лимфотропного введения изониазида в сочетании с фотофорезом в интенсивную фазу IV режима химиотерапии больных впервые выявленным инфильтративным туберкулезом легких с МЛУ МБТ с низкой степенью резистентности к изониазиду значительно повышается эффективность лечения через 6 мес.: по срокам ликвидации клинических проявлений в 1,3 раза (ОШ 6,31; 95 % ДИ 1,31–30,37); по прекращению бактериовыделения в 1,4 (ОШ 5,1; 95 % ДИ 1,85–14,09); по закрытию полостей распада – в 1,6 раза (ОШ 3,42; 95 % ДИ 1,51–7,72) и до 1,2 раза ($p < 0,01$) сокращаются сроки стационарного этапа лечения для проведения интенсивной фазы химиотерапии.

Литература

1. Аликова С.К. Гемодинамические типы микроциркуляции и лазерная терапия при хроническом панкреатите в сочетании с метаболическим синдромом / Аликова С.К., Ранюк Л.Г., Бурдули Н.М., Тадтаева Д.Я. // Терапия - 2019. №3 - С.60-66.
2. Аликова С.К. Hemodynamic types of microcirculation and laser therapy for chronic pancreatitis in combination with metabolic syndrome / Alikova S.K., Ranyuk L.G., Burduli N.M., Tadtayeva D.Ya. // Therapy - 2019. No. 3 - P. 60-66.
3. Бородин Ю.И. Институт лимфологии и проблемы лимфологии / Ю.И. Бородин // Бюллетень СО РАМН. - 2001. - № 4. - P. 5-11.

Borodin Yu.I. Institute of Lymphology and Problems of Lymphology / Yu.I. Borodin // Bulletin SB RAMS. - 2001. - No. 4. - P. 5-11.

3. Винокуров А.С., Клинико-рентгенологические особенности лимфогенной диссеминации при туберкулезе легких / Винокуров А.С., Соколова И.А., Винокурова О.О. // Вестник рентгенологии и радиологии. - 2020. Т. 101, № 4 - С. 253-262

Vinokurov A.S., Clinical-radiological features of lymphogenic dissemination in pulmonary tuberculosis / Vinokurov A.S., Sokolina I.A., Vinokurova O.O. // Bulletin of Radiology and Radiology. - 2020. T. 101, NO. 4 - P. 253-262

4. Выренков Ю.Е. Клиническая лимфология. Итоги и перспективы развития / Ю.Е. Выренков, В.И. Карандин // Вестник лимфологии. - 2009. - № 3. - С. 25-30.

Vyrenkov Yu.E. Clinical lymphology. Results and Prospects of Development / Yu.E. Vyrenkov, V.I. Karandin // Bulletin of Lymphology. - 2009. - No. 3. - P. 25-30.

5. Гаврильев С. С. Индивидуализированная химиотерапия туберкулеза легких / С. С. Гаврильев, М. К. Винокурова, Т. С. Илларионова. - Якутск, 2003. - 128 с.

Gavriliev S.S. Individualized chemotherapy of pulmonary tuberculosis / S.S. Gavriliev, M.K. Vinokurova, T.S. Illarionova. - Yakutsk, 2003. - 128 p.

6. Гаврильев С.С. Полупроводниковые лазеры во фтизиатрии. Новые технологии лечения / С.С. Гаврильев, М.К. Винокурова, Л.И. Мордовская. - Новосибирск, 2004. - 150 с.

Gavriliev S.S. Semiconductor lasers in phthisiology. New Treatment Technologies / S.S. Gavriliev, M.K. Vinokurova, L.I. Mordovskaya. - Novosibirsk, 2004. - 150 p.

7. Григорьев Ю.Г. Противофиброзная электромагнитная и лазерная терапия во фтизиатрии / Ю.Г. Григорьев // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2018. - 4. - С.68-74

Grigoriev Yu.G. Anti-fibrosis electromagnetic and laser therapy in phthisiology / Yu.G. Grigoriev // Tuberculosis and socially significant diseases. - 2018. - 4. - P.68-74

8. Григорьев Ю.Г. Квантовая терапия при туберкулезе легких / Григорьев Ю.Г., Мишин В.Ю., Григорьев А.Ю. // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 1. - 2019. - С.65-71

Grigoriev Yu.G. Quantum therapy for pulmonary tuberculosis / Grigoryev Yu.G., Mishin V.Yu., Grigoriev A.Yu. // Tuberculosis and socially significant diseases. - 1. - 2019. - P.65-71

9. Губкина М.Ф. Химиотерапия туберкулеза легких у подростков с применением регионального лимфотропного метода лечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.26 / Губкина Марина Федоровна; ЦНИИТ РАМН. - М., 1996. - 20 с.

Gubkina M.F. Lung tuberculosis chemotherapy in adolescents using a regional lymphotropic method of treatment: autoref. dis.... edging. honey. sciences: 14.00.26 / Gubkina Marina Fedorovna; TsNIIT RAMS. - M., 1996. - 20 p.

10. Малиев Б.М. Лазерные технологии в лечении больных туберкулезом лёгких с сопутствующей патологией / Б.М. Малиев, И.Л. Егорова, И.А. Сорокина // Проблемы туберкулеза. - 1998. - № 3. - С. 36-41.

Maliev B.M. Laser technologies in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis with concomitant pathology / B.M. Maliev, I.L. Egorova, I.A. Sorokina // Tuberculosis problems. - 1998. - No. 3. - P. 36-41.

11. Оптимизация организации мониторинга эффективности лечения больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью в Республике Саха (Якутия): метод. пособие / М.К. Винокурова [и др.]. -

Якутск: ГУ НПЦ «Фтизиатрия» МЗ РС(Я), 2012. - 27 с.

Optimizing the organization of monitoring of the effectiveness of treatment of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in the Republic of Saha (Yakutia): method. Manual / M.K. Vinokurova [et al.]. - Yakutsk: State Research Center "Ftiziatria" MZ RS (Ya), 2012. - 27 p.

12. Патент № 2650633 Российская Федерация, МПК А61К 31/4409 (2006.01); А61Р 31/06 (2006.01). Способ лечения инфильтративного туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью: № 2016121956: заявл. 22.10.07; опубл. 16.04.18, Бюл. № 11 / Догорова О.Е., Винокурова М.К.; патентообладатель Научно-практический центр "Фтизиатрия". - 8 с.

Patent No. 2650633 of the Russian Federation, IPC A61K 31/4409 (2006.01); A61P 31/06 (2006.01). Method of treating infiltrative pulmonary tuberculosis with multidrug resistance: No. 2016121956: declared. 22.10.07; publ. 16.04.18, Bull. No. 11 / Dogorova O.E., Vinokurova M.K.; patent holder Scientific and Practical Center "Phthisiatria". - 8 p.

13. Пеленева И.М. Клинико-экспериментальное обоснование оптимизации технологического лимфологического профиля в лечении больных туберкулезом легких: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.26, 14.00.02 / Пеленева И.М.; Перм. гос. мед. акад. - Пермь, 2005. - 302с.

Peleneva I.M. Clinical-experimental rationale for optimizing lymphological technologies in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis: dis.... Dr. med. sciences: 14.00.26, 14.00.02 / Pelenova I.M.; Perm. State med. acad. - Perm, 2005. - 302 p.

14. Региональная лимфотропная терапия в сочетании с фотофорезом у больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью: пособие для врачей / О. Е. Догорова [и др.]. - Якутск: ГБУ РС (Я) НПЦ «Фтизиатрия» МЗ РС(Я), 2015. - 21 с.

Regional lymphotropic therapy in combination with photophoresis in patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: Manual for doctors / O. E. Dogorov [et al.]. - Yakutsk: GBU RS (I) NPC "Ftiziatria" MZ RS (I), 2015. - 21 p.

15. Струков А.И. Морфология туберкулеза в современных условиях / А.И. Струков, И.П. Соловьева. - М.: Медицина, 1986. - 227с.

Strukov A.I. Morphology of tuberculosis in modern conditions / A.I. Strukov, I.P. Solovyova. - M.: Medicine, 1986. - 227p.

16. Хоменко А.Г. Эффективность химиотерапии туберкулеза легких с лекарственно-устойчивыми микобактериями / А.Г. Хоменко, В.И. Чуканов, А.А. Корнеев // Проблемы туберкулеза. - 1996. - № 6. - С. 42-44.

Khomenko A.G. Effectiveness of lung tuberculosis chemotherapy with drug-resistant mycobacteria / A.G. Khomenko, V.I. Chukanov, A.A. Korneev // Tuberculosis problems. - 1996. - № 6. - P. 42-44.

17. Штефко В.Г. Вопросы патологической анатомии лимфогенных фаз туберкулезного процесса легких / В. Г. Штефко // Проблемы туберкулеза. - 1935.- № 9. - С. 20-40.

Stefko V.G. Issues of pathological anatomy of lymphogenic phases of the pulmonary tuberculosis process / V. G. Stefkov // Issues of tuberculosis. - 1935.- № 9. - P. 20-40.

18. Personalized vascular medicine: individualizing drug therapy / DeGoma E.M., Rivera G., Lilly S.M., [et al.] // Vascular Med 2011; 16(5):391-404.

19. Jain K.K. From molecular diagnostics to personalized medicine / Jain K.K. // Exp Rev Mol Diagn. 2002; 2(4):299-301.