

М.А. Романова¹, А.В. Мордык¹, Е.А. Мерко², Е.С. Леонтьева¹¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Российская Федерация² Специализированная детская туберкулезная клиническая больница, Омск, Российская Федерация

Изучение связи сопутствующих заболеваний с переносимостью химиотерапии у детей с активным туберкулезом: результаты ретроспективного когортного исследования

Контактная информация:

Романова Мария Алексеевна, аспирант кафедры педиатрии ОмГМУ

Адрес: 644043, Омск, ул. Ленина, д. 12, тел.: +7 (3812) 23-01-84, e-mail: rmari1@mail.ru

Статья поступила: 18.01.2016 г., принята к печати: 26.04.2016 г.

Известно, что сопутствующие заболевания у взрослых больных туберкулезом способствуют развитию непереносимости химиотерапии. **Цель исследования:** изучить связь сопутствующей патологии у больных туберкулезом детей с переносимостью противотуберкулезной терапии. **Методы:** в сплошном ретроспективном когортном исследовании анализировали частоту возникновения нежелательных явлений (НЯ) на фоне стандартной (приказ МЗ РФ № 109) терапии противотуберкулезными препаратами. За НЯ считали лекарственные гепатиты, гастриты, нейротоксические и аллергические реакции. **Результаты:** проанализированы результаты лечения 231 ребенка с активным туберкулезом в возрасте от 0 до 14 лет, из них 186 (80,5%) — с сопутствующими соматическими заболеваниями. На фоне противотуберкулезной терапии в стационаре НЯ были зафиксированы у 69 (37%) детей с сопутствующей патологией и у 22 (49%) — в группе сравнения ($p = 0,200$). Различий в структуре НЯ между группами не обнаружено. Наиболее часто встречающимися НЯ были лекарственные гепатиты: всего развились у 58 (25%) детей. Риск развития НЯ на фоне противотуберкулезной терапии был ниже у девочек, выше — на фоне применения циклосерина и фторхинолонов. **Заключение:** наличие сопутствующих заболеваний у детей с активным туберкулезом не связано с развитием НЯ при применении противотуберкулезных препаратов.

Ключевые слова: дети, активный туберкулез, химиотерапия, непереносимость, нежелательные явления, сопутствующие заболевания.

(Для цитирования: Романова М. А., Мордык А. В., Мерко Е. А., Леонтьева Е. С. Изучение связи сопутствующих заболеваний с переносимостью химиотерапии у детей с активным туберкулезом: результаты ретроспективного когортного исследования. Педиатрическая фармакология. 2016; 13 (2): 95–100. doi: 10.15690/pf.v13i2.1549)

М.А. Romanova¹, A.V. Mordyk¹, E.A. Merko², E.S. Leont'eva¹¹ Omsk State Medical Academy, Omsk, Russian Federation² Specialized Children's TB Hospital, Omsk, Russian Federation

Study of association of concomitant diseases with chemotherapy tolerability in children with active tuberculosis: results of a retrospective cohort research

Background: It is known that concomitant diseases in adults with TB contribute to the development of intolerance to chemotherapy. **Objective:** Our aim was to examine the association of concomitant diseases in children with tuberculosis with TB treatment tolerability. **Methods:** Analyzing of the adverse events (AE) occurrence frequency in the background of the standard (RF Ministry of Health order № 109) treatment with anti-TB drugs in a continuous retrospective cohort research. AE were considered to be drug-induced hepatitis, gastritis, neurotoxic and allergic reactions. **Results:** The authors analyzed the results of treatment of 231 children with active TB at the age from 0 to 14 years, 186 (80.5%) of which had concomitant somatic diseases. On the background of anti-tuberculosis therapy in hospital, 69 (37%) children with concomitant diseases and 22 (49%) children of the comparison group ($p = 0.200$) had AE. Differences in the structure of AE between the groups were not found. The most common AE were drug-induced hepatitis: they occurred in 58 (25%) children. The risk of AE on the background of anti-TB therapy was lower among girls and higher during treatment with cycloserine and fluoroquinolones. **Conclusion:** Concomitant diseases in children with active TB are not associated with the development of AE on the background of the anti-TB drugs therapy.

Key words: children, active tuberculosis, chemotherapy, intolerance, adverse events, concomitant diseases.

(For citation: Romanova M. A., Mordyk A. V., Merko E. A., Leont'eva E. S. Study of association of concomitant diseases with chemotherapy tolerability in children with active tuberculosis: results of a retrospective cohort research. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (2): 95–100. doi: 10.15690/pf.v13i2.1549)

ОБОСНОВАНИЕ

В настоящее время напряженность эпидемиологической ситуации по туберкулезу снижается [1, 2]. Однако дети ввиду особенностей иммунной и дыхательной системы, а также распространенности соматической и инфекционной патологии [3, 4] по-прежнему могут быть отнесены к группе риска развития туберкулеза [5–7]. Это связано с тем, что соматическая патология у детей рассматривается как фактор риска развития туберкулеза [7, 8].

Дети с туберкулезом, находясь на лечении в специализированных стационарах, как правило, получают массивную специфическую терапию. Это может приводить к возникновению большого числа нежелательных явлений (НЯ) на лекарственные препараты, увеличивать продолжительность стационарного этапа лечения [9, 10]. Непереносимости химиотерапии туберкулеза способствует сопутствующая патология (показано на примере взрослых пациентов) [9, 11]. Частота НЯ в ответ на химиотерапию туберкулеза, по данным разных авторов, колеблется от 47 до 83% (в зависимости от характеристик пациентов и режимов лечения): часто это гепато- или гастротоксические эффекты [12–14], у больных сахарным диабетом — гипогликемические реакции [15]. Связь конкретного противотуберкулезного препарата с НЯ фиксируют редко. Вместе с тем опубликованы данные о кардиотоксичности изониазида, а также о возникновении лекарственного гепатита при лечении рифампицином [16].

Целью нашего исследования было изучить связь сопутствующей патологии у больных туберкулезом детей с переносимостью противотуберкулезной терапии.

МЕТОДЫ

План исследования

Проведено сплошное ретроспективное когортное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- подтвержденный диагноз активного туберкулеза;
- возраст от 0 до 14 лет.

Критерии не включения: специфический процесс в фазе кальцинации без признаков активности (III диспансерная группа учета).

Источники данных

Проанализированы истории болезни всех детей, госпитализированных в Специализированную детскую туберкулезную клиническую больницу г. Омска в период с 2011 по 2013 г.

Исходы исследования

В качестве основного исхода исследования анализировали частоту возникновения в стационаре НЯ при химиотерапии больных туберкулезом детей в соответствии со стандартным режимом (приказ МЗ РФ № 109) [17]. НЯ считали лекарственные гепатиты, гастриты, нейротоксические и аллергические реакции.

Дополнительно определяли структуру форм туберкулеза у детей с сопутствующей патологией (соматической,

инфекционной) и без нее. Выделяли классы соматической патологии у детей с НЯ, возникавшими на фоне применения противотуберкулезных препаратов.

Методы регистрации исходов

Гепатотоксические реакции регистрировали на основании повышения активности трансаминаз выше верхней границы нормы в биохимическом анализе крови после начала приема противотуберкулезных препаратов. Гастро- и нейротоксические реакции фиксировали по записям в историях болезни. Аллергические реакции констатировали на основании записей в истории болезни и/или по уровню эозинофилии ($> 8\%$) в клиническом анализе крови (при отсутствии подтвержденного гельминтоза).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ОмГМА (протокол № 60 от 18.03.2014 г.).

Статистический анализ

Расчет необходимого объема выборки не производили. Обработка данных проведена с использованием пакета статистических программ «Биостат» (Россия). Описание количественных признаков выполнено с помощью медианы (25-го; 75-го процентиля). Сравнение количественных признаков осуществлено при помощи критерия Манна–Уитни, качественных признаков — критерия χ^2 Пирсона; при числе наблюдений в одной из сравниваемых групп < 5 использован точный критерий Фишера. Анализ факторов риска развития НЯ проведен с помощью бинарной логистической регрессии, результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика данных

С 2011 по 2013 г. на стационарное лечение поступили 458 детей, из них 231 соответствовал критериям включения в исследование. Из числа детей, данные которых не были учтены в исследовании, 87 (38,3%) больных были в возрасте от 15 до 18 лет, 91 (40,1%) — лица с туберкулезом сомнительной активности, 49 (21,6%) человек отказались от лечения или нарушали режим (самовольно покидали стационар).

Из числа детей, результаты обследования и лечения которых были проанализированы, с сопутствующей патологией было 186 (80,5%), без таковой — 45 (19,5%) пациентов. Группы были сопоставимы по полу — девочек 102 (55%) и 22 (49%; $p = 0,581$) и возрасту — 8 (4; 12) и 7 (4; 9) лет, соответственно ($p = 0,293$). В социально-дезадаптированных семьях (у родителей-алкоголиков, употребляющих сильнодействующие наркотические препараты, находящихся в местах заключения, а также из малообеспеченных или неполных семей, домов ребенка, опекаемые) воспитывались 111 (60%) детей с сопутствующими заболеваниями и 24 (53%) ребенка без таковых ($p = 0,544$).

В группе больных с сопутствующей патологией болезни системы кровообращения были диагностирова-

ны у 55 (30%), болезни органов пищеварения — у 16 (9%), органов дыхания — у 26 (14%), мочеполовой системы — у 29 (16%), нервно-психической сферы — у 48 (26%), костно-мышечной системы и соединительной ткани — у 46 (25%), кожи — у 15 (8%), глаз — у 30 (16%), эндокринной системы — у 11 (6%) детей. Инфекционные и паразитарные заболевания обнаружены у 46 (25%), анемия — у 21 (11%) пациента.

Структура клинических форм активного туберкулеза у детей в сравниваемых группах не различалась (табл. 1). У подавляющего числа больных был диагностирован туберкулез органов дыхания, а в их числе — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов.

Частота использования в стационаре различных противотуберкулезных препаратов у детей с сопутству-

ющими заболеваниями и в группе сравнения не различалась (табл. 2). Практически всем детям назначали гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК), рифампицин, пиразинамид; этамбутол получали 2/3 больных, парааминосалициловую кислоту (ПАСК) — каждый третий ребенок, канамицин и протионамид — каждый четвертый.

Основные результаты исследования

НЯ в результате противотуберкулезной терапии были зафиксированы у 69 (37%) детей с сопутствующей патологией и у 22 (49%) — без нее ($p = 0,200$). Структура НЯ в сравниваемых группах не различалась (табл. 3). Наиболее часто регистрировали развитие лекарственных гепатитов (у 58; 25%) и аллергических реакций (у 46; 20%).

Таблица 1. Структура клинических форм активного туберкулеза у детей в сравниваемых группах

Показатели	Сопутствующая патология (+), абс. (%)	Сопутствующая патология (-), абс. (%)	<i>p</i>
Туберкулез органов дыхания	169 (91)	44 (98)	0,214
ТВГЛУ	129 (69)	35 (78)	0,350
ПТК	21 (11)	7 (16)	0,595
Очаговый туберкулез	5 (3)	1 (2)	0,668
Инфильтративный туберкулез	8 (4)	1 (2)	0,448
Казеозная пневмония	1 (1)	-	0,805
Туберкулема легких	3 (2)	-	0,520
Туберкулезный плеврит	2 (1)	-	0,648
Внелегочный туберкулез	5 (3)	-	0,335
Генерализованный туберкулез	12 (6)	1 (2)	0,240

Примечание. ТВГЛУ — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, ПТК — первичный туберкулезный комплекс.

Таблица 2. Противотуберкулезные препараты, использованные в стационаре у детей в сравниваемых группах

Препараты	Сопутствующая патология (+), абс. (%)	Сопутствующая патология (-), абс. (%)	<i>p</i>
Гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК)	175 (94)	45 (100)	0,200
Рифампицин	174 (94)	44 (98)	0,457
Пиразинамид	174 (94)	45 (100)	0,169
Парааминосалициловая кислота (ПАСК)	62 (33)	16 (36)	0,915
Стрептомицин	1 (1)	1 (2)	0,352
Канамицин	37 (20)	14 (31)	0,153
Протионамид	50 (27)	10 (22)	0,653
Фторхинолон	9 (5)	-	0,137
Циклосерин	10 (5)	5 (11)	0,287
Этамбутол	122 (66)	32 (71,1)	0,597

Таблица 3. Структура нежелательных явлений на фоне лечения противотуберкулезными препаратами детей в сравниваемых группах

Показатели	Сопутствующая патология (+), <i>n</i> = 186	Сопутствующая патология (-), <i>n</i> = 45	<i>p</i>
Лекарственные гепатиты, абс. (%)	42 (23)	16 (36)	0,107
Аллергические реакции, абс. (%)	36 (19)	10 (22)	0,823
Лекарственные гастриты, абс. (%)	5 (3)	1 (2)	0,668
Нейротоксические реакции, абс. (%)	4 (2)	-	0,418

Редкими были лекарственные гастриты (у 6; 3%) и нейротоксические реакции (у 4; 2%). Сочетанное развитие НЯ (≥ 2) отмечено у 18 (26%) больных с сопутствующей патологией и у 6 (27%) детей группы сравнения ($p = 0,867$).

Дополнительные результаты исследования

Анализ факторов риска развития НЯ на фоне противотуберкулезной терапии показал следующее (табл. 4). Относительно низкий риск был характерен для девочек (ОШ 2,59; 95% ДИ 1,50–4,45), относительно высокий — для больных, принимавших фторхинолоны (ОШ 5,75; 95% ДИ 1,17–28,33) и циклосерин (ОШ 3,33; 95% ДИ 1,10–10,10). По результатам многофакторного анализа, связь эндокринной патологии с риском развития НЯ не подтверждена (ОШ 0,144; 95% ДИ 0,018–1,148).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Связь сопутствующих заболеваний (соматических, инфекционных) с риском развития НЯ на фоне химиотерапии активного туберкулеза у детей не установлена.

Наиболее распространенными НЯ, возникшими на фоне противотуберкулезной терапии, были лекарственные гепатиты и аллергические реакции. Более низкий риск возникновения НЯ характерен для девочек, а более высокий — для пациентов, в лечении которых использовали фторхинолоны и циклосерин.

Обсуждение основного результата исследования

Частота возникновения НЯ на противотуберкулезную терапию, установленная у изучаемой нами когорты пациентов, соответствует данным, приведенным Л. В. Пановой и Е. С. Овсянковой (39%) [18], но превышает результаты Н. П. Докторовой и соавт. (18%) [16]. В нашем исследовании также подтвержден факт преобладания в структуре НЯ гепатотоксических реакций [13, 14], тогда как гастро-токсический ответ встречался относительно редко, что не соответствует данным некоторых ранее выполненных исследований [15].

Туберкулез у детей в подавляющем большинстве случаев (80,5%) развивается на фоне разнообразной сопутствующей патологии. При этом, по нашим данным, явления

Таблица 4. Анализ факторов, связанных с развитием нежелательных явлений, на фоне химиотерапии больных туберкулезом детей в условиях стационара

Показатель	НЯ (-), $n = 140$	НЯ (+), $n = 91$	p
Возраст, годы, Ме (25-й; 75-й перцентиль)	7,5 (3; 11)	8 (5; 10)	0,869
Девочки, абс. (%)	88 (71)	36 (40)	0,001
Неблагополучные семьи, абс. (%)	93 (66)	62 (68)	0,900
Сопутствующие болезни, абс. (%):	117 (84)	69 (37)	0,200
• болезни системы кровообращения	37 (26)	18 (20)	0,361
• болезни органов пищеварения	9 (6)	7 (8)	0,917
• болезни органов дыхания	15 (11)	13 (14)	0,544
• анемии	13 (9)	8 (9)	0,915
• болезни мочеполовой системы	20 (14)	9 (10)	0,434
• болезни нервно-психической сферы	29 (21)	19 (21)	0,892
• болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	32 (23)	14 (15)	0,222
• болезни кожи	8 (6)	7 (8)	0,747
• болезни эндокринной системы	10 (7)	1 (1)	0,030
• болезни глаз	18 (13)	12 (13)	0,899
• инфекционные и паразитарные заболевания	33 (24)	12 (13)	0,076
Клинические формы туберкулеза, абс. (%):			
• туберкулез органов дыхания	127 (91)	86 (95)	0,424
• туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	98 (70)	66 (73)	0,791
• первичный туберкулезный комплекс	16 (11)	12 (13)	0,846
• очаговый	4 (3)	2 (2)	0,557
• инфильтративный	6 (4)	3 (3)	0,497
• казеозная пневмония	-	1 (1)	0,394
• туберкулома легких	3 (2)	-	0,221
• туберкулезный плеврит	-	2 (2)	0,154
• внегочечной туберкулез	4 (3)	1 (1)	0,345
• генерализованный туберкулез	9 (7)	4 (5)	0,365
Противотуберкулезные препараты, абс. (%):			
• гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК)	133 (95)	87 (96)	0,916
• рифампицин	130 (93)	88 (97)	0,344
• пипразинамид	133 (95)	86 (95)	0,890
• парааминосалициловая кислота (ПАСК)	45 (32)	33 (36)	0,614
• стрептомицин	1 (1)	1 (1)	0,634
• канамицин	25 (18)	26 (29)	0,079
• протионамид	33 (24)	26 (29)	0,486
• фторхинолоны	2 (1)	7 (8)	0,0210
• циклосерин	5 (4)	10 (11)	0,026
• этамбутол	89 (64)	65 (71)	0,274

Примечание. НЯ (-)/(+) — группы детей, у которых НЯ не развились (-) или развились (+).

непереносимости химиотерапии туберкулеза не имели статистически значимой разницы в частоте встречаемости у детей с сопутствующей патологией и не имевших таковой.

Полученные нами результаты расходятся с данными других исследователей о связи сопутствующей патологии с переносимостью химиотерапии больных туберкулезом [9, 10]. В работах А. Н. Данилова и соавт. [22] установлена связь между наличием сопутствующей патологии и частотой развития побочных реакций, в работе Е. А. Цыганковой и соавт. [23] сопутствующие заболевания у детей рассматривали как фактор риска развития НЯ при химиотерапии туберкулеза. В проведенном нами исследовании при приеме противотуберкулезных препаратов данный факт не подтвержден.

В настоящем исследовании выявлено, что вероятность возникновения НЯ при применении противотуберкулезных препаратов выше у мальчиков, чем у девочек. В работах по изучению переносимости противотуберкулезной химиотерапии у детей разного пола данных о связи НЯ с риском развития их у мальчиков не обнаружено [18]. Однако в исследованиях по изучению переносимости химиотерапии у взрослых пациентов имеются указания на большую частоту развития НЯ на фоне химиотерапии туберкулеза у женщин [10].

Важно отметить, что дети с НЯ чаще принимали циклосерин и фторхинолоны. Высокая частота развития НЯ при применении резервных противотуберкулезных препаратов, по сравнению с препаратами первой линии лечения, была отмечена и ранее [19]. Кроме того, установлено, что возникновение ряда НЯ при применении фторхинолонов

может зависеть от возраста детей [20]. При этом лучшая переносимость препаратов этой группы зарегистрирована у людей молодого возраста без сопутствующей туберкулезу патологии [21].

Ограничения исследования

При анализе результатов лечения не учитывали дозировку противотуберкулезных препаратов, а только сам факт их назначения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Химиотерапия детей с активным туберкулезом осложняется развитием разнообразных НЯ в 39% случаев. Риск развития НЯ на фоне противотуберкулезной терапии в нашем исследовании не был связан с наличием у детей сопутствующей (соматической, инфекционной) патологии. Вместе с тем установлено, что риск развития НЯ был ниже у девочек и выше на фоне применения циклосерина и фторхинолонов. Наиболее часто проведение химиотерапии туберкулеза осложнялось развитием лекарственных гепатитов и аллергических реакций. В большинстве случаев отмечалось развитие одного НЯ на противотуберкулезные препараты.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди детей России // *Туберкулез и болезни легких*. — 2013. — Т. 90. — № 6. — С. 62–63. [Nechaeva OB. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu sredi detei Rossii. *Tuberk Biolezn Legkih*. 2013;90(6):62–63. (In Russ).]
2. Мордык А. В., Аксютин Л. П., Пузырёва Л. В. Современные международные и национальные концепции борьбы с туберкулезом // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. — 2013. — № 22(22). — С. 92–97. [Mordyk AV, Aksyutina LP, Puzyreva LV. Modern international and national concepts of fight against tuberculosis. *Dalnevost Z Infek Patol*. 2013;(22(22)):92–97. (In Russ).]
3. Сухинин М. В. Заболеваемость детского населения мегаполиса в условиях модернизации здравоохранения // *Педиатрия*. — 2014. — Т. 93. — № 1. — С. 118–121. [Sukhinin MV. Zaboлеваemost' detskogo naseleniya megapolisa v usloviyakh modernizatsii zdravookhraneniya. *Pediatriia*. 2014;93(1):118–121. (In Russ).]
4. Панова О. В., Стаханов В. А. Влияния хронической вирусной инфекции на состояние иммунной системы детей раннего и дошкольного возраста, больных туберкулезом // *Туберкулез и болезни легких*. — 2011. — Т. 88. — № 5. — С. 96–97. [Panova OV, Stakhanov VA. Vliyaniya khronicheskoi virusnoi infektsii na sostoyanie immunnnoy sistemy detei rannego i doshkol'nogo vozrasta, bol'nykh tuberkulezom. *Tuberk Biolezn Legkih*. 2011;88(5):96–97. (In Russ).]
5. Мордык А. В., Цыганкова Е. А., Пузырёва Л. В., Турица А. А. Туберкулез у детей Российской Федерации на современном

- этапе // *Педиатрическая фармакология*. — 2014. — Т. 11. — № 3. — С. 27–30. [Mordyk AV, Tsygankova EA, Puzyreva LV, Turitsa AA. Tuberculosis in children in the Russian Federation at the present stage. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2014;11(3):27–30. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v11i3.1004.
6. Корецкая Н. М. Заболеваемость туберкулезом и динамика ее структуры у детей Красноярского края // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2013. — № 3(81). — С. 63–67. [Koretskaya NM. Tuberculosis morbidity and dynamics of its structure in children of Krasnoyarsk Region. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2013;(3(81)):63–67. (In Russ).]
7. Корецкая Н. М. Туберкулез у детей и подростков в современных условиях // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2010. — № 2(62). — С. 105–109. [Koretskaya NM. Tuberculosis identification and clinics in children and teenagers in present conditions. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2010;(2(62)):105–109. (In Russ).]
8. Юхименко Н. В., Овсянкина Е. С., Кобулашвили М. Г. и др. Значение медико-социального статуса в развитии туберкулеза у детей в современных эпидемических условиях // *Туберкулез и болезни легких*. — 2012. — Т. 89. — № 8. — С. 30–33. [Yukhimenko NV, Ovsyankina ES, Kobulashvili MG, et al. Znachenie mediko-sotsial'nogo statusa v razvitii tuberkuleza u detei v sovremennykh epidemicheskikh usloviyakh. *Tuberk Biolezn Legkih*. 2012;89(8):30–33. (In Russ).]
9. Vilarica AS, Diogo N, Andre M, Pina J. Adverse reactions to antituberculosis drugs in in-hospital patients: Severity and risk factors. *Rev Port Pneumol*. 2010;16(3):431–451. doi: 10.1016/s0873-2159(15)30040-4.

10. Мордык А.В. Частота и патогенез неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты // *Вестник современной клинической медицины*. — 2010. — Т. 3. — № 1. — С. 13–21. [Mordyk AV. Frequency and pathogenesis of unfavourable adverse reactions of antituberculous preparations. *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2010;3(1):13–21. (In Russ).]
11. Baghaei P, Tabarsi P, Chitsaz E, et al. Incidence, clinical and epidemiological risk factors, and outcome of drug-induced hepatitis due to antituberculous agents in new tuberculosis cases. *Am J Ther*. 2010;17(1):17–22. doi: 10.1097/MJT.0b013e31818f9eae.
12. Мордык А.В., Плеханова М.А., Мерко Е.А., Колташева Е.С. Частота неблагоприятных реакций химиопрепаратов при лечении туберкулеза у детей и подростков с выделением доли кардиотоксических реакций и факторы, влияющие на их развитие // *Туберкулез и болезни легких*. — 2011. — Т. 88. — № 1. — С. 39–43. [Mordyk AV, Plekhanova MA, Merko EA, Koltasheva ES. The frequency of adverse reactions of chemopreparations in the treatment of tuberculosis in children and adolescents, by identifying a proportion of cardiotoxic reactions and the factors influencing their development. *Tuberk Biolezn Legkih*. 2011;88(1):39–43. (In Russ).]
13. Боровицкий В.С. Эффективность и переносимость лечения по 2 б-режиму химиотерапии впервые выявленного деструктивного инфильтративного туберкулеза легких с использованием комбинированного противотуберкулезного препарата в лечебном учреждении федеральной службы исполнения наказания // *Пульмонология*. — 2013. — № 6. — С. 69–71. [Borovitskii VS. Effektivnost' i perenosimost' lecheniya po 2b-rezhimu khimioterapii vperve vyavlennoy destruktivnoy infil'trativnoy tuberkuleza legkikh s ispol'zovaniem kombinirovannogo protivotuberkuleznogo preparata v lechebnoy uchrezhdenii federal'noi sluzhby ispolneniya nakazaniya. *Pul'monologiya*. 2013;(6):69–71. (In Russ).]
14. Bloss E, Kuksa L, Holtz TH, et al. Побочные проявления связанные с лечением туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, Латвия, 2000–2004 гг. // *Туберкулез и легочные заболевания*. — 2011. — Т. 2. — № 1. — С. 126–133. [Bloss E, Kuksa L, Holtz TH, et al. Pobochnye proyavleniya svyazannye s lecheniem tuberkuleza s mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivost'yu, Latviya, 2000–2004 gg. *Tuberkulez i legochnye zabolvaniya*. 2011;2(1):126–133. (In Russ).]
15. Горшков И.П., Волинкина А.П., Мананникова В.И. Сахарный диабет и туберкулез: факторы взаимного отягощения // *Туберкулез и болезни легких*. — 2015. — № 5. — С. 69–70. [Gorshkov IP, Volynkina AP, Manannikova VI. Sakharnyi diabet i tuberkulez: faktory vzaimnogo otyagoshcheniya. *Tuberk Biolezn Legkih*. 2015;(5):69–70. (In Russ).]
16. Докторова Н.П., Морозова Т.И., Александрова Е.Н. Побочные реакции при лечении детей и подростков, больных туберкулезом // *Фтизиатрия и пульмонология*. — 2013. — № 2(7). — С. 36. [Doktorova NP, Morozova TI, Aleksandrova EN. Adverse reactions in treatment of children suffering from tuberculosis. *Ftiziatriya i pul'monologiya*. 2013;(2(7)):36. (In Russ).]
17. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». [Decree of the Ministry of Health of the Russian Federation № 109 dated March 21, 2003. «O sovershenstvovanii protivotuberkuleznykh meropriyatii v Rossiiskoi Federatsii» (In Russ).] Доступно по: <http://ftiza.su/category/prikazyi-i-metodicheskie-rekomendatsii-potuberkulezu/page/4/>. Ссылка активна на 16.04.2016.
18. Панова Л.В., Овсянкина Е.С. Частота развития и виды побочных реакций на химиотерапию у подростков, больных туберкулезом // *Туберкулез и болезни легких*. — 2003. — Т. 80. — № 1. — С. 28. [Panova LV, Ovsyankina ES. Chastota razvitiya i vidy pobochnykh reaktsii na khimioterapiyu u podrostkov, bol'nykh tuberkulezom. *Tuberk Biolezn Legkih*. 2003;80(1):28. (In Russ).]
19. Бялик И.Б. Эффективность и переносимость интенсивной химиотерапии у больных мультирезистентным деструктивным туберкулезом легких при одновременном и равномерном в течение дня приеме противотуберкулезных препаратов // *Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция*. — 2014. — № 3(18). — С. 11–16. [Byalik IB. The efficacy and tolerance of the intensive anti-tuberculosis treatment at multidrug-resistant destructive pulmonary tuberculosis patients with simultaneous and equable during the day administration of antituberculous drugs. *Tuberkulez, legochnye bolezni, VICH-infektsiya*. 2014;(3(18)):11–16. (In Russ).]
20. Постников С.С., Семькин С.Ю., Нажимов В.П. Хондротоксичны ли фторхинолоны у детей? (20-летний опыт применения) // *Безопасность и риск фармакотерапии*. — 2015. — № 2(7). — С. 40–47. [Postnikov SS, Semykin SYu, Nazhimov VP. Chondrotoxicity of fluoroquinolones in children: yes or no? *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2015;(2(7)):40–47. (In Russ).]
21. ClinicalTrials.gov [Internet]. Controlled comparison of two moxifloxacin containing regimens in pulmonary tuberculosis (REMox TB) [cited 2016 Apr 16]. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00864383?term=moxifloxacin±tuberculosis&rank=1>.
22. Данилов А.Н., Морозова Т.И., Докторова Н.П. Прогнозирование развития нежелательных явлений химиотерапии у лиц с впервые выявленным туберкулезом легких // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2015. — Т. 11. — № 4. — С. 576–582. [Danilov AN, Morozova TI, Doktorova NP. Prognosis of development of unfavorable phenomena of chemotherapy in patients with for the first time revealed tuberculosis of lungs. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2015;11(4):576–582. (In Russ).]
23. Цыганкова Е.А., Мордык А.В., Плеханова М.А. Лечение детей раннего возраста, больных туберкулезом, развитие неблагоприятных реакций на противотуберкулезную терапию: сравнительный анализ за 20-летний период / Сб. материалов российской научно-практической конференции «Социальные аспекты проблемы детского туберкулеза». — Омск; 2011. С. 46–63. [Tsygankova EA, Mordyk AV, Plekhanova MA. Lechenie detei rannego vozrasta, bol'nykh tuberkulezom, razvitie neblagopriyatnykh reaktsii na protivotuberkuleznuyu terapiyu: sravnitel'nyi analiz za 20 letnii period. (Conference proceedings) Rossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Sotsial'nye aspekty problemy detskogo tuberkuleza». Omsk; 2011. p. 46–63. (In Russ).]