

Российская академия
медицинских наук

Российская медицинская
академия последипломного
образования

Российские Медицинские Вести

№ 1, Том XVI, 2011

Учредитель и издатель:

ООО «Издательский дом
«М-Вести»

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
20.03.1996 г.
(№ 014612)

Для корреспонденции:

127434, г. Москва, а/я 116, журнал
«Российские медицинские вести»
E-mail: mvinfo@m-vesti.ru

Адрес в сети Интернет:

<http://www.m-vesti.ru>

Подписной индекс 36447

по каталогу
«Газеты. Журналы»
Агентства «Роспечать»

Журнал входит в Перечень ведущих
рецензируемых научных журналов
и изданий ВАК Минобрнауки
России, в которых должны быть
опубликованы основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора и кандидата наук

Перепечатка материалов только
с разрешения главного редактора
и издателя

Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несут
рекламодатели

© «Российские медицинские вести»

Состав редакционной коллегии и редакционного совета журнала

Главный редактор

В.Т. Ивашкин

Исполнительный директор – заместитель главного редактора

Г.Г. Пискунов

Заместители главного редактора

О.М. Драпкина

И.В. Маев

Ответственные секретари

Д.С. Гацолаева

О.Н. Дикур

Члены редколлегии

С.А. Булгаков

Ю.А. Васюк

И.А. Викторова

Е.З. Голухова

Ю.И. Гринштейн

Л.И. Дворецкий

Н.Ш. Загидуллин

Ж.Д. Кобалава

В.В. Кухарчук

Е.А. Лукина

М.В. Маевская

С.Н. Маммаев

А.И. Мартынов

А.М. Мкртумян

Л.К. Мошетова

И.Г. Никитин

Ч.С. Павлов

Д.Ю. Пушкар

А.И. Синопальников

А.В. Сусеков

А.С. Трухманов

И.Е. Хатьков

А.М. Шилов

О.С. Шифрин

Ю.О. Шульпекова

Э.Г. Щербакова

Н.Д. Ющук

Н.В. Ярыгин

Редакционный совет

О.П. Алексеева (Нижний Новгород)

Р.Р. Бектаева (Астана)

Л.А. Галашевская (Архангельск)

А.С. Галявич (Казань)

А.В. Говорин (Чита)

Л.Н. Елисева (Краснодар)

О.Б. Ершова (Ярославль)

Ш.З. Загидуллин (Уфа)

Е.В. Казакевич (Архангельск)

А.В. Кононов (Омск)

О.А. Конради (Санкт-Петербург)

О.Ю. Кореннова (Омск)

В.А. Кузнецов (Тюмень)

М.А. Ливзан (Омск)

М.Ф. Осипенко (Новосибирск)

А.А. Симаков (Самара)

М.Е. Стаценко (Волгоград)

А.В. Ткачѳв (Ростов-на-Дону)

В.В. Цуканов (Красноярск)

Editor-in-chief

V.T. Ivashkin

Produktion Manager

G.G. Piskunov

Deputy editor-in-chief

O.M. Drapkina

I.V. Maev

Editorial Managers

D.S. Gatsolaeva

O.N. Dikur

Editorial Board

S.A. Bulgakov

Yu.A. Vasyuk

I.A. Viktorova

Ye.Z. Holukhova

Yu.I. Grinshtein

L.I. Dvoretzky

N.Sh. Zagidullin

Zh.D. Kobalava

V.V. Kukharchuk

Ye.A. Lukina

M.V. Mayevskaya

S.N. Mammayev

A.I. Martynov

A.M. Mkrtumyan

L.K. Moshetova

I.G. Nikitin

Ch.S. Pavlov

D.Yu. Pushkar

A.I. Sinopalnikov

A.V. Susekov

A.S. Trukhmanov

I.Ye. Hat'kov

A.M. Shilov

O.S. Shifrin

Yu.O. Shulpekova

E.G. Sherbakova

N.D. Yushchuk

N.V. Yarygin

Advisory Board

O.P. Alekseyeva (Nizhni Novgorod)

R.R. Bektayeva (Astana)

L.A. Galashevskaya (Arkhangelsk)

A.S. Galyavich (Kazan)

A.V. Govorin (Chita)

L.N. Yeliseeva (Krasnodar)

O.B. Yershova (Yaroslavl)

Sh. Z. Zagidullin (Ufa)

Ye.V. Kasakevich (Arkhangelsk)

A.V. Kononov (Omsk)

O.A. Konradi (Saint-Petersburg)

O.Yu. Korennova (Omsk)

V.A. Kusnetsov (Tumen)

M.A. Livzan (Omsk)

M.F. Osipenko (Novosibirsk)

A.A. Simakov (Samara)

M.Ye. Statsenko (Volgograd)

A.V. Tkachov (Rostov-on-Don)

V.V. Tsukanov (Krasnoyarsk)

УДК 616.36-002-02:615.28

Гепатит, индуцированный туберкулостатическими препаратами

А.Р. Рейзис¹, С.Н. Борзакова¹, В.А. Аксенова²

Цель обзора. Рассмотреть проблему *лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП)* при химиотерапии больных туберкулезом.

Основные положения. В связи с увеличением заболеваемости туберкулезом в нашей стране и частоты развития множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, обуславливающей необходимость одновременного применения нескольких потенциально гепатотоксичных препаратов, развитие ЛИПП при химиотерапии туберкулеза является важной междисциплинарной проблемой, для решения которой требуются совместные усилия фтизиопульмонологов и гастроэнтерологов-гепатологов. Максимальное повреждающее действие на печень оказывают лекарства, метаболизирующиеся в ней. Одним из основных и общих для различных лекарственных препаратов патогенетических механизмов развития ЛИПП является апоптоз. При исследовании действия урсосана на апоптоз при ЛИПП у детей, больных туберкулезом легких, продемонстрирован не просто антиапоптотический эффект препарата, а его регулирующее апоптоз действие, ведущее к нормализации его уровня и клинической эффективности в виде достоверно более быстрого купирования цитолиза и холестаза.

Выводы. Препарат урсодезоксихолевой кислоты, урсосан оказывает регулирующее действие на апоптоз, что может служить основой его эффективности при лечении ЛИПП, развившегося на фоне противотуберкулезной терапии.

Ключевые слова: туберкулез, печень, лекарственно-индуцированное поражение, апоптоз, урсосан.

¹ ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

² НИИ фтизиопульмонологии 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Рейзис

Аре Романовна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник детского клинического отделения ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Tuberculostatic drug-induced hepatitis

A.R. Reyzis, S.N. Borzakova, V.A. Aksenova

The aim of review. To discuss *drug-induced liver disease (DILD)* problem at chemotherapy of tuberculosis patients.

Original positions. Due to increase of tuberculosis morbidity in our country and frequency of multiple drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, that requires simultaneous application of several potentially hepatotoxic agents, development of DILD at tuberculosis chemotherapy is the important interdisciplinary problem, that claim combined efforts of phthiisopulmonologists and gastroenterologists-hepatologists. Drugs, being metabolized in the liver rendere maximal damaging effect on it. One of main and common for various drugs

pathogenic mechanisms of DILD is apoptosis. At investigation of ursosan effect on apoptosis at DILD at children with pulmonary tuberculosis, not just antiapoptotic effect of the drug, but rather its apoptosis-regulating action leading to normalization of apoptosis level was demonstrated.

Conclusions. Ursosan, as the preparation of ursodeoxycholic acid, renders regulating effect on apoptosis that can provide the basis for its efficacy at DILD, developed during tuberculosis chemotherapy.

Key words: tuberculosis, liver, drug-induced lesion, apoptosis, ursosan.

Побочное действие лекарств представляет собой серьезную проблему в любой области медицины. Особое место в ней занимает *лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП)*. В последние годы определились области, в которых от состояния печени, выраженности её лекарственно-индуцированного поражения напрямую зависит успех и сама возможность проведения лечения основного заболевания, в связи с чем ЛИПП является одной из актуальнейших проблем современности.

Одно из первых мест в ряду таких отраслей медицины занимает фтизиатрия. Вопросы *лекарственно-индуцированных реакций (ЛИР)*, в частности ЛИПП, заслуживают серьезного внимания по ряду причин.

Во-первых, в нашей стране с начала 90-х годов XX в. наблюдается неуклонный рост заболеваемости туберкулезом (рис. 1) [1, 2]. Закономерная «привязка» подъемов заболеваемости туберкулезом к периодам экономических кризисов и уровню безработицы делают эту проблему в настоящее время особенно актуальной.

Во-вторых, весьма важным обстоятельством является широкое распространение лекарственно-устойчивых форм *микобактерий туберкулеза (МБТ)*, достигающее в последние годы 47,5–54,2% [1, 2]. Подобная первичная лекарственная резистентность МБТ вынуждает фтизиатров применять комбинации нескольких противотуберкулезных препаратов не только последовательно, но и одновременно. Так, по сведениям В.А. Фирсовой [2], из 90 пациентов, получавших противотуберкулезную терапию, один препарат получали лишь 13, 2–3 препарата – 35, а 4–9 препаратов – 42. При этом важно учесть, что все эти препараты в той или иной степени гепатотоксичны, а их сочетанное применение, несомненно, усиливает этот эффект.

Естественным и закономерным следствием подобного положения является тот факт, что среди ЛИР, возникающих при противотуберкулезном лечении, лидирует поражение печени и гепатобилиарного тракта: от 58,5% в Непале [3] до 68,6% в Японии [4]. Именно поражение печени и гепатобилиарного тракта является ведущим и наиболее клинически значимым среди ЛИР, наблюдающихся при химиотерапии туберкулеза, особенно на фоне хронических гепатитов различной этиологии [5, 6], и это связывает гастроэнтерологов и гепатологов с данной проблемой, нередко требуя их вмешательства.

Варианты ЛИПП колеблются от бессимптомного подъема активности трансаминаз (чаще с преобладанием АсАТ над АлАТ) до тяжелых холестатических гепатитов и даже острой печеночной недостаточности (рис. 2). По мнению большинства исследователей, занимавшихся этой проблемой, наиболее частое проявление ЛИПП – изолированное повышение активности трансаминаз. Так, по данным P.V. Kishore и соавт. [3],



Рис. 1. Регистрируемая заболеваемость туберкулезом в РФ и уровень безработицы (1985–2006 гг.).

- ◆ Изолированный подъем активности АлАТ/АсАТ
- ◆ Изолированное повышение уровня билирубина и его фракций
- ◆ Безжелтушный лекарственный гепатит
- ◆ Желтушный лекарственный гепатит различной тяжести, в том числе холестатические формы
- ◆ Острая печеночная недостаточность

Рис. 2. Варианты клинико-лабораторных проявлений лекарственно-индуцированного поражения печени у больных туберкулезом.

из 326 пациентов с ЛИР, развившимися на фоне химиотерапии туберкулеза, поражение печени было констатировано у 58,5%, из которых 57,14% составляли больные с изолированным подъемом АлАТ/АсАТ.

Согласно результатам проведенных нами исследований, из 114 детей, больных туберкулезом органов дыхания, в возрасте от 3 до 17 лет ЛИПП диагностировано у 77 (67,5%), причём у 80,5% оно проявилось в первые 2 мес лечения противотуберкулёзными препаратами, при этом отмечалась прямая зависимость частоты развития ЛИПП от количества получаемых препаратов: 84,4% при приёме 4 препаратов и более и 15,6% при их количестве не более 3.

Из клинико-лабораторных проявлений ЛИПП чаще наблюдалось сочетанное повышение активности АлАТ / АсАТ и уровня билирубина и его фракций (63,6%), изолированное повышение этих показателей выявляли реже (10,3 и 25,9% соответственно). Клинические проявления ЛИПП, такие как диспептический синдром, абдоминальные боли и гепатомегалия, встречались непостоянно, разрозненно и в нехарактерных сочетаниях. Важное значение имеет тот факт, что почти у половины (48,0%) больных отмечалось клинически бессимптомное течение ЛИПП.

Между тем в том случае, если эти проявления не будут диагностированы и устранены, они могут вызвать тяжелейшие, угрожающие жизни больных осложнения в виде лекарственно-индуцированной *острой печеночной энцефалопатии* (ОПЭ). Так, согласно данным 84 американских центров по пересадке печени детям за 10 лет [7], она произведена 20 таким детям, что составило 14% от всех трансплантаций печени, связанных с лекарственно-индуцированной ОПЭ: лишь 4 ребенка выздоровели, 10 детей перенесли пересадку печени, а 6 умерли в ожидании трансплантации. Приведенные данные свидетельствуют о

том, что ЛИПП представляет собой серьезную угрозу здоровью и жизни больных туберкулезом, поэтому требуются их своевременное выявление и лечение.

В то же время возникновение ЛИПП оказывает неблагоприятное влияние на течение и исход туберкулёзного процесса. Так, по полученным нами данным, у каждого четвертого ребёнка ЛИПП существенно замедляло рентгенологическую динамику и продолжительность пребывания в стационаре детей с ЛИПП увеличивалась почти на 2 мес (256,5 и 200,0 дней соответственно; $p=0,032$).

Поиск препаратов для профилактики и лечения ЛИПП тесно связан с изучением механизмов его развития. В связи с этим важнейшим аспектом решения проблемы является изучение патогенеза лекарственных поражений печени [8–14]. Максимальное повреждающее действие на печень оказывают лекарства, метаболизирующиеся в ней. Захват большинства ксенобиотиков осуществляется посредством диффузии из синусоидов через мембрану гепатоцитов и связывания со специфическими белками, которые переносят их в эндоплазматический ретикулум, где происходят основные процессы метаболизма, и в желчные каналцы.

Рассматриваются различные механизмы гепатотоксического действия лекарств: перекисное окисление липидов, денатурация белков, истощение запасов АТФ, нарушение функции митохондрий, образование свободных радикалов и гаптеннов, связывание с ядерными и цитоплазматическими молекулами, блокада транспортной РНК, захват мембранными рецепторами, разрушение клеточного цитоскелета и др. [8, 10]. Тонкие, на уровне биохимических реакций,

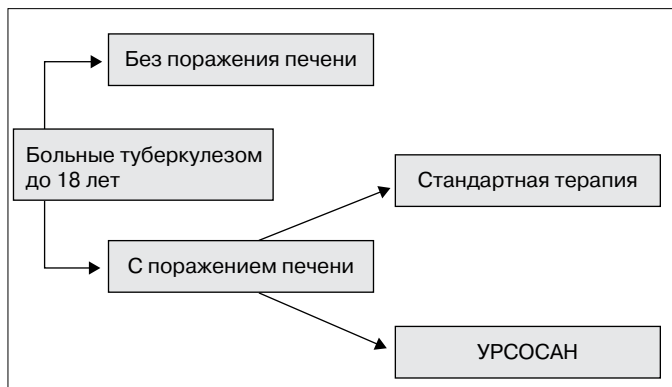


Рис. 3. Дизайн исследования по изучению апоптоза ЛПК и антиапоптотического действия УДХК (урсосан) при ЛИПП у детей и подростков, больных туберкулезом легких.

механизмы поражений печени и других органов и систем различны в зависимости от химического состава и строения конкретного препарата или группы лекарственных средств. Однако в последние годы внимание исследователей все больше привлекает изучение неких общих механизмов, лежащих в основе развития ЛИПП. В связи с этим все чаще в качестве единого патогенетического механизма развития ЛИПП одним из важнейших рассматривают апоптоз – универсальный механизм программированной гибели клетки.

С 2003 г. изучение клинических и клинико-терапевтических аспектов апоптоза на модели лимфоцитов периферической крови (ЛПК) является областью научного интереса специалистов ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнад-

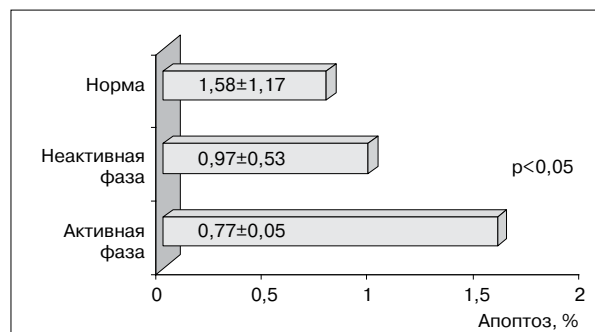


Рис. 4. Влияние степени активности туберкулеза на апоптоз ЛПК.

зора. К 2004–2006 гг. удалось установить, что апоптоз ЛПК есть важное звено патогенеза поражения печени при вирусных гепатитах, не зависящее от его этиологии, но прямо коррелирующее со степенью цитолиза и холестаза и имеющее прогностическое значение [12, 13]. Также получены доказательства антиапоптотического действия препарата урсодезоксихолевой кислоты урсосана, лежащего в основе многостороннего благоприятного влияния препарата на состояние печени [12, 13].

Эти данные с учетом всего изложенного выше в отношении ЛИПП при туберкулезе явились предпосылкой к проведению специального открытого контролируемого рандомизированного исследования, дизайн которого приведен на рис. 3. В этом исследовании удалось установить, что апоптоз ЛПК достоверно зависит от активности туберкулезного процесса (рис. 4) и что ЛИПП оказывает на него выраженное влияние ($3,68 \pm 1,2$ против $1,58 \pm 0,19$; $p=0,05$), документированное изменениями клинико-лабораторных данных.

Полученные данные позволяют говорить о сопряженности апоптоза ЛПК с ЛИПП и вероятной патогенетической роли апоптоза в развитии ЛИПП. С этой точки зрения большой интерес представляют результаты исследования по изучению действия урсосана на апоптоз при ЛИПП у детей, больных туберкулезом легких.

В отличие от данных, полученных нами при вирусных гепатитах [12, 13], показатели апоптоза ЛПК у всех детей с ЛИПП, развившемся на фоне химиотерапии туберкулеза органов дыхания, оказались измененными, но разнонаправленными: как существенно повышенными (у 72,1%), так и значительно сниженными (у 27,9%). Возможно, это объясняется одновременным влиянием и сложным взаимодействием

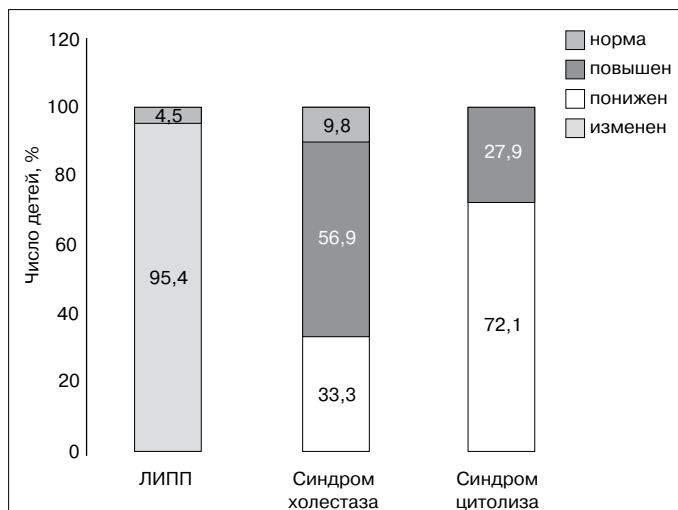


Рис. 5. Феномен разнонаправленности процессов апоптоза при ЛИПП у детей, больных туберкулезом органов дыхания.

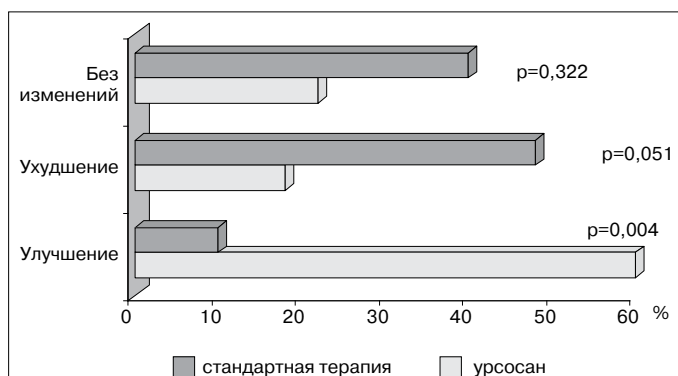


Рис. 6. Изменение показателей апоптоза ЛПК в результате лечения в сравниваемых группах (n=76).

инфекционного процесса (туберкулез) и различных комбинаций противотуберкулезных препаратов, использованных в ходе химиотерапии. Кроме того, в работе выявлена корреляционная зависимость нарушений апоптоза ЛПК от уровня холестаза и цитолиза (рис. 5).

В этих условиях удалось продемонстрировать не просто антиапоптотический эффект испытуемого препарата (урсосан), а регулирующее апоптоз действие, ведущее к его нормализации как при повышении, так и при снижении уровня апоптоза (рис. 6). При этом в группах пациентов, которым проводили стандартную терапию или стандартную терапию с добавлением урсосана, изменения апоптоза перед началом лечения были разнонаправленными, но однотипными.

На рис. 6 видно, что существенное улучшение и нормализация уровня апоптоза ЛПК были достигнуты у 61,1% детей, получавших урсосан, и лишь у 12,1% детей, которым проводили стандартную терапию ($p < 0,05$).

В этой же группе получены и благоприятные клинические данные (рис. 7). Сроки ликвидации цитолиза по показателям активности АлАТ в группе детей, получавших урсосан, были в 2 раза меньше, чем у больных, которым проводили стандартную терапию.

Продemonстрировано также благоприятное влияние урсосана на холестаз (рис. 8): существенное ускорение темпов нормализации и предотвращение его на фоне продолжающейся в случае необходимости противотуберкулезной терапии.

Полученные данные позволяют ставить вопрос о патогенетическом действии урсосана и целесообразности его применения для купирования, а возможно, и предотвращения поражения печени при химиотерапии туберкулеза.

Приводим собственное наблюдение редкого лекарственно-индуцированного аутоиммунного гепатита и эффективности монотерапии урсосаном у пациентки с туберкулезом легких.

Больная А., 18 лет, находилась в ЦНИИ туберкулеза с 20.03.07 г. по 01.02.08 г. с диагнозом: инфильтративный туберкулез легких, фаза распада и обсеменения, МБТ + (при поступлении), фаза рассасывания, уплотнения и рубцевания, МБТ – (при выписке).

В связи с тяжелым течением туберкулезного процесса проводили искусственный пневмоторакс с инсуффляцией 400 мл газа 1 раз в неделю, кроме того, больная получала 9 противотубер-

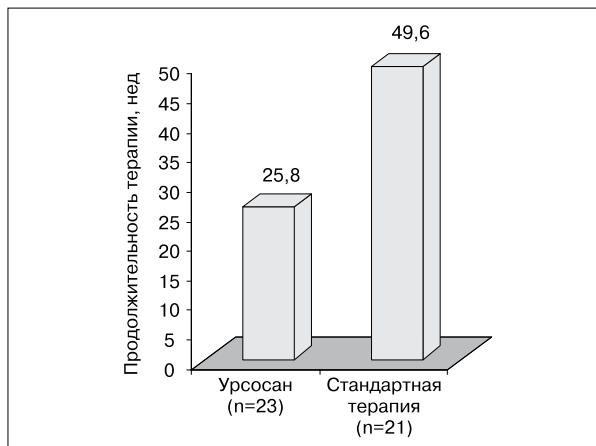


Рис. 7. Сроки нормализации активности АлАТ у детей с лекарственно-индуцированными гепатитами.

кулезных препаратов (см. таблицу). Маркеры вирусных гепатитов в течение всего периода наблюдения не обнаружены.

С 3-го месяца противотуберкулезного лечения отмечалось постепенное нарастание активности трансаминаз с незначительным преобладанием АсАТ над АлАТ (с 46/50 до 522/525 ммоль/л). Коррекция химиотерапии туберкулеза (отмена всех препаратов, кроме этамбутола и пипразинамида), проведение 4 сеансов плазмафереза, назначение гепатопротекторов (эссенциале внутривенно и внутрь, фосфоглив, гептрал, сирепар, карсил, липоевая кислота) не дали эффекта.

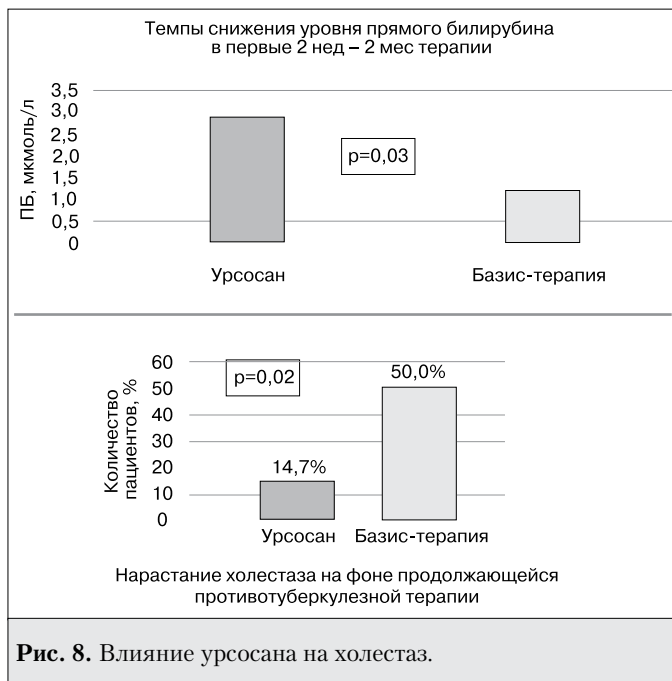


Рис. 8. Влияние урсосана на холестаз.

Противотуберкулезная и гепатопротекторная терапия, проведенная больной А.

В. А-ва, 18 лет									
Учреждения	ЦНИИ туберкулеза		ЦНИИЭ (5 ДИБ)		Клиника внутренних болезней ПМГМ		ЦНИИЭ (КДО)		
Даты	20.03.2007–01.02.2008		02.02.08–13.04.08		14.04.08–23.04.08		24.04.08 – настоящее время		
Диагноз	Инfiltrативный туберкулез легких		Лекарственно-индуцированный АИГ?		АИГ		АИГ, клиничко-лабораторная ремиссия		
	Фаза распада и обсеменения МБТ (+)		Фаза рассасывания, углощения и рубцевания МБТ (-)		Подтверждение по совокупности клиничко-лабораторных данных		О белок 77 Альб 42 ??? ??? 08 АМА Отр. АНА 1:320 LRM Отр.		
Лабораторные показатели	Бил.								
	О.	9	8	6	11	22	36	12	АМА Отр.
Лечение	Пр.	-	-	-	-	-	13,4	8,3	LKM Отр.
	АлАТ	16	46	80	100	347	622	43,9	АНА
	АсАТ	26	50	81	118	321	525	466	1:1280
	ГГТ	-	38	-	-	-	118	96	1:10 240
	НВеAg	Отр.	Отр.	-	Отр.	-	Отр.	Отр.	ДНК ВГВ Отр.
	А/НСV	Отр.	Отр.	-	Отр.	-	Отр.	Отр.	РНК ВГС Отр.
	Искусственный пневмоторакс с инсультацией 400 мл газа 1 раз в неделю	Рифампицин	Этамбутол	Этамбутол	Этамбутол	Этамбутол	Этамбутол	Этамбутол	Этамбутол
Искусственный пневмоторакс с инсультацией 400 мл газа 1 раз в неделю	Пиразинамид	Пиразинамид	Пиразинамид	Пиразинамид	Пиразинамид	Пиразинамид	Пиразинамид	Пиразинамид	Урсосан по 750 мг/кг в сутки
	Этамбутол	Протионамид	Таваник	Каприномицин	Михаэцин	Рифадин	Флорацид		
	Эссенциале внутривенно и внутрь	Фосфоглив	Гептрал	Сирепар	Карсил	Липоевая кислота			

Больная консультирована гепатологом (А.Р. Рейзис), высказано предположение о лекарственно-индуцированном аутоиммунном гепатите (АИГ). Результаты исследования печеночных аутоантител подтвердили диагноз: АМА отр., ЛКМ-1 отр., АНА 1:1280 – 1:10240!

В связи с тем что тяжелый туберкулезный процесс исключал классическое для лечения АИГ применение глюкокортикостероидов (преднизолон, метипред и др.), был назначен урсосан в виде монотерапии в дозе сначала 15 мг/кг в сутки, затем 20 мг/кг в сутки.

В настоящее время (после непрерывного лечения урсосаном в течение 18 мес) достигнута ремиссия АИГ: билирубин 8,7 мкмоль/л (1,0 прям.), АлАТ 8,0 ммоль/л, АсАТ 15,0 ммоль/л, ЩФ 59 ммоль/л, общий белок 77,0 г/л, альбумины 42%, мочевины 4,5 ммоль/л, креатинин 68,0 мкмоль/л, ГГТП 10,0 ммоль/л, глюкоза 5,3 ммоль/л; АМА отр., ЛКМ отр., АНА 1:320, С-реактивный белок отр., ЦИК отр. Девушка чувствует себя хорошо, учится в университете.

ВЫВОДЫ

1. Лекарственно-индуцированное поражение печени у больных туберкулезом – важная междисциплинарная проблема, для решения которой требуются совместные усилия фтизиопульмологов и гастроэнтерологов-гепатологов.

2. Основные пути решения проблемы – выявление общих патогенетических механизмов, лежащих в основе развития поражения печени различными лекарственными препаратами, и поиск эффективных средств защиты печени с учетом этих механизмов.

3. В качестве перспективного препарата для профилактики и лечения лекарственно-индуцированного поражения печени при химиотерапии туберкулеза может быть рассмотрен урсосан (УДХК), оказывающий благоприятное клиническое (купирование цитолиза и холестаза) и патогенетическое (нормализация апоптоза) действие.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксенова В.А., Апт А.С., Баринов В.С. Фтизиатрия (национальное руководство). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 512 с.
2. Фирсова В.А., Полуэктова Ф.Г., Рыжова А.П. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у подростков, больных туберкулезом: особенности клинического течения, эффективность лечения. Пробл туб 2008; 5:7-20.
3. Kishore P.V., Palaian S., Ojha P., Shankar P.R. Pattern of adverse drug reactions experienced by tuberculosis patients in a tertiary care teaching hospital in Western Nepal. Pak J Pharm Sci 2008 Jan; 21(1):51-6.
4. Yamamoto Y., Hayashi M., Miyakawa K., Ogawa K. Risk factors for side effects due to the use of antituberculosis drugs in elderly patients. Kekkaku 2008 Jun; 83(6):457-63.
5. Kaneko Y., Nagayama N., Kawabe Y., et al. Drug-induced hepatotoxicity caused by anti-tuberculosis drugs in tuberculosis patients complicated with chronic hepatitis. Kekkaku 2008 Jun; 83(1):13-19.
6. Kwon Y.S., Kon W.J., Suh G.Y., et al. Hepatitis C virus infection and isoniazid hepatotoxicity. Chest 2007 Mar; 131(3):803-8.
7. Wu S.S., Chao C.S., Vargas I.H., et al. Isoniazid – related hepatic failure in children: a survey of liver transplantation centers. Transplantation 2007 July 27; 84(2):173-9.
8. Буеверов А.О. Патогенетические подходы к лечению лекарственных поражений печени. Гастроэнтерология 2008; 1:43-6.
9. Мутайхан Жумат. Переносимость противотуберкулезных препаратов и индивидуальные характеристики их метаболизма у больных туберкулезом лёгких с латентно протекающими хроническими вирусными гепатитами и заболеваниями пищеварительного тракта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2007.
10. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени. В кн.: Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей/Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Изд. дом «М-Вести»; 2005. с. 217-24.
11. Полунина Т.Е., Маев И.В. Синдром перегрузки железом: современное состояние проблемы. Consilium medicum. Гастроэнтерология 2008; 1:3-9.
12. Рейзис А.Р., Матанина Н.В., Шмаров Д.А. Апоптоз лимфоцитов периферической крови в патогенезе вирусных гепатитов и анти-апоптотическое действие урсоедоксихолевой кислоты. Инфекционные болезни 2006; 2: 5-9.
13. Reizis A.R., Matanina N.V., Shmarov D.A. The apoptosis of peripheral blood mononuclear cells during viral hepatitis in children and its correction by ursodeoxycholic acid. J Hepatol 2006; 44(2), suppl: abst. 297; p. 116.
14. Turktas H. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (rifampicin, isoniazid and pyrazinamide) or viral hepatitis H. Turktas, M. Unsal, N. Tulek. Tuber Lung Dis 1994; 75(1):58-60.