

С.М. Лепшина<sup>1</sup>, Е.И. Юровская<sup>2</sup>, О.В. Сердюк<sup>2</sup>**НЕФРОТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА АМИНОГЛИКОЗИДЫ У БОЛЬНЫХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ БЕЗ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ**<sup>1</sup> Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького<sup>2</sup> Республиканская клиническая туберкулезная больница МЗ ДНР

**Резюме.** Мультирезистентный туберкулез (МРТБ) — особо опасная форма туберкулеза, при лечении которой показаны противотуберкулезные препараты (ПТП) 2 ряда, в том числе и аминогликозиды. Одними, из наиболее тяжелых побочных явлений являются нефротоксические реакции на аминогликозиды. Лечение таких больных представляет большие сложности.

**Цель исследования.** Изучение частоты, характера и сроков развития нефротоксических реакций на аминогликозиды у больных мультирезистентным туберкулезом легких без сопутствующей патологии и оценка их влияния на эффективность лечения.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование. Всего исследовано 64 больных мультирезистентным туберкулезом легких. Больные были разделены на две группы: 1 группу (n = 38 человек) составили больные МРТБ с нефротоксическими реакциями (НР) на аминогликозиды, 2 группу (n = 26 человек) — больные МРТБ без НР (контроль). Группы 1, 2 были разделены на подгруппы: 1А (n = 14 человек), 2А (n = 16 пациентов) — впервые выявленные МРТБ больные с НР, 1Б (n = 24 пациента), 2Б (n = 10 человек) — «повторные» МРТБ больные с НР, соответственно. Согласно срокам купирования нефротоксической реакции, больные группы 1А и 1Б были разделены на подгруппы 1.1А (n = 9 человек), 1.1Б (n = 6 человек) — НР купирована в срок до 2 недель, 1.2А (n = 5 человек), 1.2Б (n = 18 человек) — НР купирована в срок более 2 недель, соответственно. Мониторинг лечения больных МРТБ проводили по общепринятым методикам. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ «Microsoft Excel for Windows 2010».

**Результаты и обсуждение.** Нами установлено, что нефротоксические реакции на аминогликозиды у больных МРТБ без сопутствующей патологии и с нормальными исходными показателями функции почек развиваются в 59,4 ± 6,1 % случаев. Суммарно в течение первого и второго месяцев лечения в группе 1.2А конверсия мокроты методом прямой микроскопии мазка мокроты по Цилю-Нильсену была достигнута у (20,0 ± 17,9 %) больных, а в группе 2А у (85,7 ± 9,4 %) пациентов, в течение 3-го и 4-го месяцев в группе 1.2А — у (80,0 ± 17,9 %) больных, а в группе 2А у (14,3 ± 9,4 %) пациентов ( $\varphi^* = 2,76, p < 0,05$ ). Суммарно за первые три месяца лечения в ИФ в группе 1.2Б конверсия мокроты была достигнута у (41,2 ± 11,9 %) больных, в группе 2Б у (88,9 ± 10,5 %) пациентов, в течение 4-го и 5-го месяцев в группе 1.2Б — у (58,8 ± 11,9 %) больных, а в группе 2Б у (11,1 ± 10,5 %) пациентов ( $\varphi^* = 2,59, p < 0,05$ ). Также установлено, что в течение первых двух месяцев лечения в группе 1.2А конверсия мокроты методом посева мокроты на питательные среды была достигнута у (40,0 ± 21,9 %) больных, а в группе 2А у (93,7 ± 6,1 %) пациентов ( $\varphi^* = 2,36, p < 0,05$ ), в группе 1.2Б — у (22,2 ± 9,8 %) больных, а в группе 2Б у (70,0 ± 14,5 %) пациентов ( $\varphi^* = 2,54, p < 0,05$ ). Положительная рентгенологическая динамика к третьему месяцу лечения в группе 1.2А отмечена у значительно меньшего количества больных (40,0 ± 21,9 %), чем в контрольной 2А группе (81,3 ± 9,8 %) человек ( $\varphi^* = 1,71, p < 0,05$ ). В

группе «повторных» МРТБ больных — у (33,3 ± 11,1 %) пациентов группы 1.2Б и у (70,0 ± 14,5 %) человек группы 2Б ( $\varphi^* = 1,91, p < 0,05$ ).

**Выводы.** Нефротоксические реакции на аминогликозиды выявлены в 59,4 % случаях у больных МРТБ легких без сопутствующей патологии. У «повторных» больных они развивались в большинстве случаев в более ранние сроки — в течение первых двух месяцев лечения, чем у впервые диагностированных больных — на 3–4 месяце. Установлено, что у больных МРТБ легких нефротоксические реакции на аминогликозиды длительностью более 2-х недель оказывают отрицательное влияние на эффективность лечения.

Мультирезистентный туберкулез (МРТБ) — особо опасная форма туберкулеза, при лечении которой показаны противотуберкулезные препараты (ПТП) 2 ряда, в том числе и аминогликозиды, которые необходимо использовать длительное время [1, 2, 3]. Одними, из наиболее тяжелых побочных явлений являются нефротоксические реакции на аминогликозиды. Известно, что у лиц с сопутствующей патологией в виде сахарного диабета, заболеваний почек, ВИЧ-инфекции и др. нефротоксические реакции на аминогликозиды развиваются значительно чаще, чем у лиц без сопутствующих заболеваний, приводящих к ухудшению выделительной функции почек.

Данное состояние требует коррекции доз и кратности приема не только аминогликозидов, но и других ПТП. [4, 5]. В ряде случаев от использования инъекционного препарата приходится отказаться полностью, т.к. прогрессивное ухудшение азотовыделительной функции почек может привести к развитию хронической болезни почек и почечной недостаточности [6,7]. Лечение таких больных представляет большие сложности. Данные о влиянии НР на эффективность лечения больных МРТБ противоречивы [8, 9, 10, 11, 12, 13]. Работ по изучению эффективности лечения в зависимости от длительности течения ПР мы не нашли.

**Цель исследования.** Изучение частоты, характера и сроков развития нефротоксических реакций на аминогликозиды у больных мультирезистентным туберкулезом легких без сопутствующей патологии и оценка их влияния на эффективность лечения.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование. Критериями включения были больные МРТБ в возрасте 18–60 лет, которые находились на стационар-

ном лечении в специализированном отделении Республиканской клинической туберкулезной больницы не менее 6 месяцев. Критерии исключения: возраст больных менее 18 лет, старше 60 лет, хронические формы туберкулеза (длительность заболевания более 2-х лет), острые и хронические заболевания почек, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации при поступлении ниже 90 мл/мин.

Всего исследовано 64 больных мультирезистентным туберкулезом легких. Больные были разделены на две группы: 1 группу (n = 38 человек) составили больные МРТБ с нефротоксическими реакциями (НР) на аминогликозиды, 2 группу (n = 26 человек) — больные МРТБ без НР (контроль). Группа 1 была разделена на подгруппы: 1А (n = 14 человек) — впервые выявленные МРТБ больные с НР, 1Б (n = 24 пациента) — «повторные» МРТБ больные с НР. «Повторные» — это больные, которые проходили курс лечения более 1 месяца, но менее 2-х лет. 2 группа также была разделена на подгруппы: 2А (n = 16 пациентов) — впервые выявленные МРТБ больные без НР, 2Б (n = 10 человек) — «повторные» МРТБ больные без НР. Согласно срокам купирования нефротоксической реакции, больные группы 1А и 1Б были разделены на подгруппы 1.1А (n = 9 человек) — НР купирована в срок до 2 недель, 1.2А (n = 5 человек) — НР купирована в срок более 2 недель, 1.1Б (n = 6 человек) — НР купирована в срок до 2 недель, 1.2Б (n = 18 человек) — НР купирована в срок более 2 недель, соответственно.

Мониторинг лечения больных МРТБ проводили по общепринятым методикам на основании: клинических данных, лабораторных (общий анализ мочи, биохимический анализ крови), бактериологических, лучевых методов исследования (рентгенологическое исследование органов грудной клетки (ОГК), спиральная компьютерная томография ОГК), скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ [<http://boris.bikbov.ru/2013/07/21/kalkulyator-skf-rascheta-skorosti-klubochkovoy-filtratsii/>].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ «Microsoft Excel for Windows 2010». Рассчитывали доли (Р) в % и их ошибки репрезентативности (m). При сравнении структуры групп в процентах (Р % ± m %) применяли φ\* критерий Фишера (φ\* > 1,63, p < 0,05). Для срав-

нения двух пропорций (долей) в одной выборке использовали знаковый критерий z [14]. Нулевую гипотезу о равенстве долей в выборке отвергали и различия между сравниваемыми показателями считали значимыми при p < 0,05.

**Результаты и обсуждение.** Нами установлено, что нефротоксические реакции в виде мочевого синдрома, повышения уровня креатинина крови и снижения СКФ на аминогликозиды у больных МРТБ без сопутствующей патологии и с нормальными исходными показателями функции почек развиваются в 59,4 ± 6,1 % случаев. Характер нефротоксических реакций представлен в табл.

Из табл. видно, что мочевой синдром (МС), который проявлялся в виде протеинурии, микрогематурии и цилиндрурии, в группе 1А диагностировали у (64,3 ± 12,8 %) больных, в группе 1Б — у (87,5 ± 6,8 %) больных (φ\* = 1,66, p < 0,05). Не выявлено статистически значимого различия между группами 1А и 1Б по повышению уровня креатинина крови. Снижение скорости клубочковой фильтрации отмечали в обеих группах в 100 % случаев.

Мочевой синдром в группе «повторных» больных развивался преимущественно в конце первого месяца лечения, в группе впервые выявленных больных — в конце 3 месяца лечения. Таким образом суммарно МС в группе 1Б чаще развивался в первые два месяца лечения, а в группе 1А — на 3–4-м месяцах (φ\* = 1,95, p < 0,05). У большинства больных группы 1Б — (83,3 ± 7,6 %) снижение СКФ также было отмечено также в первые два месяца интенсивной фазы лечения, а в группе 1А — у (64,3 ± 12,8 %) больных на 3-м и 4-м месяцах (φ\* = 3,03, p < 0,05). Купирование НР по срокам занимало от 2-х до 4-х недель. У большинства впервые диагностированных больных МРТБ нефротоксические реакции были купированы в срок до 2-х недель, в то время как у «повторных» больных — в срок более 2-х недель (φ\* = 2,42, p < 0,05).

Оценку эффективности лечения больных мультирезистентным туберкулезом легких проводили на основании сроков конверсии мокроты методом бактериоскопии по Цилю-Нильсену, методом посева на питательные среды, рентгенологической динамике. Установлено, что суммарно в течение первого и второго месяцев лечения в группе 1.2А конверсия мокроты методом прямой микроскопии мазка мокроты по Цилю-Нильсену была достигнута у (20,0 ± 17,9 %) больных, а в группе 2А у (85,7 ± 9,4 %) пациен-

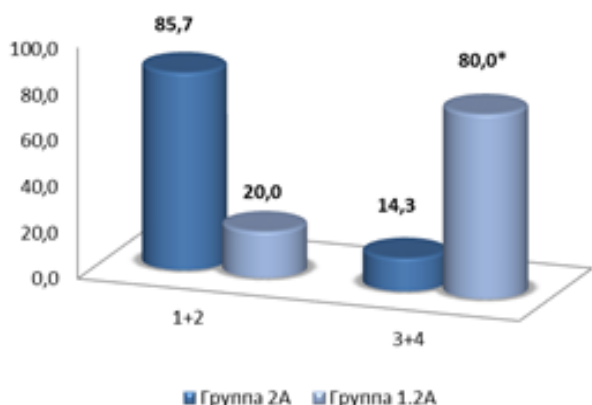
**Таблица**

Признаки	Группа 1А (n=14)		Группа 1Б (n=24)		φ*-Фишера
	абс	Р±m, %	абс	Р±m, %	
Мочевой синдром	9	64,3±12,8	21	87,5±6,8	1,66
-протеинурия	9	100	21	100	
-эритроцитурия	7	77,8±13,9	15	71,4±9,9	0,37
-цилиндрурия	8	88,9±10,5	19	90,5±6,4	0,13
Повышение уровня креатинина крови	8	57,1±13,2	9	37,5±9,9	1,18
Снижение СКФ	14	100	24	100	

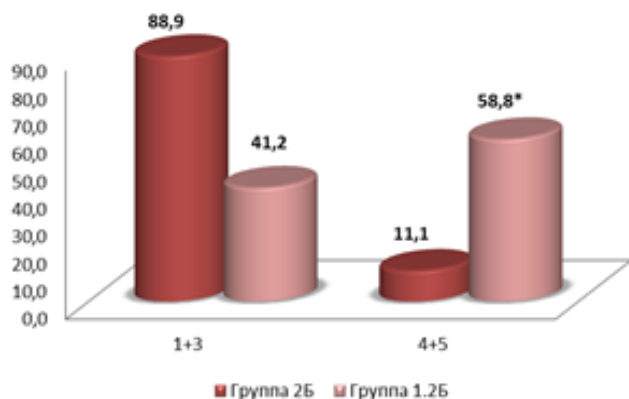
тов, в течение 3-го и 4-го месяцев в группе 1.2А — у (80,0 ± 17,9 %) больных, а в группе 2А у (14,3 ± 9,4 %) пациентов ( $\varphi^* = 2,76, p < 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в группе впервые диагностированных больных со сроком купирования НР более 2-х недель конверсия мокроты методом прямой микроскопии мазка мокроты по Цилю-Нильсену достигли на более поздних сроках лечения, чем в группе впервые диагностированных больных без НР ( $\varphi^* = 2,76, p < 0,05$ ). Статистически значимого различия по срокам конверсии между впервые выявленными больными со сроком купирования НР до 2 недель и группой контроля не выявлено.

Суммарно за первые три месяца лечения в ИФ в группе 1.2Б конверсия мокроты была достигнута у (41,2 ± 11,9 %) больных, в группе 2Б у (88,9 ± 10,5 %) пациентов, в течение 4-го и 5-го месяцев в группе 1.2Б — у (58,8 ± 11,9 %) больных, а в группе 2Б у (11,1 ± 10,5 %) пациентов ( $\varphi^* = 2,59, p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе «повторных» больных со сроком купирования НР более 2-х недель конверсия мокроты методом прямой микроскопии мазка мокроты чаще наступала в более поздние сроки — на 4, 5 месяце лечения, чем в группе «повторных» больных без НР ( $\varphi^* = 2,59, p < 0,05$ ). Статистически значимого различия по срокам конверсии



**Рис. 1.** Сроки конверсии мокроты методом прямой микроскопии мазка мокроты по Цилю-Нильсену впервые выявленных больных МРТБ, (%)



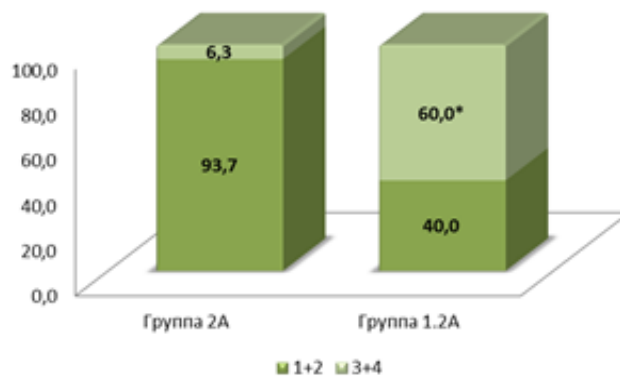
**Рис. 2.** Сроки конверсии мокроты методом прямой микроскопии мазка мокроты по Цилю-Нильсену «повторных» больных МРТБ, (%)

мокроты методом прямой микроскопии мазка по Цилю-Нильсену и методом посева на питательные среды между «повторными» больными со сроком купирования НР до 2 недель и группой контроля не выявлено. Данные представлены на рис. 1, 2.

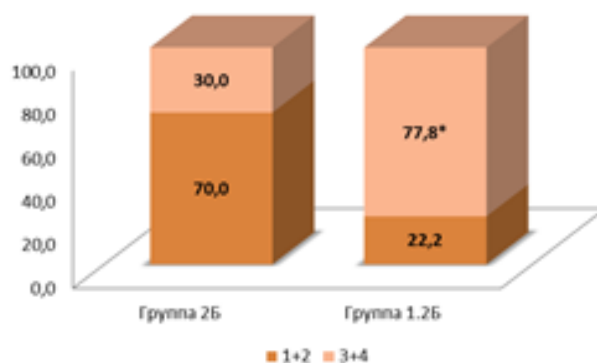
Также установлено, что в течение первых двух месяцев лечения в группе 1.2А конверсия мокроты методом посева мокроты на питательные среды была достигнута у (40,0 ± 21,9 %) больных, а в группе 2А у (93,7 ± 6,1 %) пациентов, в течение 3-го и 4-го месяцев в группе 1.2А — у (60,0 ± 21,9 %) больных, а в группе 2А у (6,3 ± 6,1 %) пациентов ( $\varphi^* = 2,36, p < 0,05$ ). Таким образом, у больных группы 1.2А конверсию мокроты методом посева мокроты на питательные среды достигли в более поздние сроки, чем в группе контроля.

В группе 1.2Б суммарно в течение первого и второго месяцев лечения конверсия мокроты методом посева мокроты на питательные среды была достигнута у (22,2 ± 9,8 %) больных, а в группе 2Б у (70,0 ± 14,5 %) пациентов, в течение 3-го и 4-го месяцев — у (77,8 ± 9,8 %) больных группы 1.2Б и у (30,0 ± 14,5 %) пациентов 2Б группы ( $\varphi^* = 2,54, p < 0,05$ ). Таким образом, конверсия мокроты методом посева на питательные среды у больных группы 1.2Б была отмечена в более поздние сроки, чем в группе контроля ( $\varphi^* = 2,54, p < 0,05$ ). Данные отображены на рис. 3, 4.

Рентгенологическую динамику оценивали по критериям: уменьшение очагов, рассасывание



**Рис. 3.** Сроки конверсии мокроты методом посева на питательные среды у впервые выявленных больных МРТБ, (%)



**Рис. 4.** Сроки конверсии мокроты методом посева на питательные среды у «повторных» больных МРТБ, (%)

инфильтрации; а также уменьшение деструкции и закрытие полостей распада.

Положительная рентгенологическая динамика к третьему месяцу лечения по критериям «уменьшение очагов, рассасывание инфильтрации» в группе 1.2А отмечена у значительно меньшего количества больных ( $40,0 \pm 21,9 \%$ ), чем в контрольной 2А группе ( $81,3 \pm 9,8 \%$ ) человек ( $\varphi^* = 1,71, p < 0,05$ ). Также у больных группы 1.2А положительной динамики на 3-м месяце лечения по критериям «уменьшение деструкции и закрытие полостей распада» удалось достичь у ( $20,0 \pm 17,9 \%$ ) пациентов, в группе контроля 2А у ( $73,3 \pm 11,4 \%$ ) человек ( $\varphi^* = 2,19, p < 0,05$ ).

В группе «повторных» МРТБ больных положительная рентгенологическая динамика по критерию «уменьшение очагов, рассасывание инфильтрации» на 3-м месяце лечения была отмечена у ( $33,3 \pm 11,1 \%$ ) пациентов группы 1.2Б и у ( $70,0 \pm 14,5 \%$ ) человек группы 2Б ( $\varphi^* = 1,91, p < 0,05$ ). Таким образом, у пациентов группы 1.2Б у значительно меньшего количества больных отмечали положительную рентгенологическую динамику по критерию «уменьшение очагов, рассасывание инфильтрации» в конце третьего месяца лечения, чем в группе 2Б ( $\varphi^* = 1,91, p < 0,05$ ). На 3-м месяце лечения уменьшение деструкции, закрытие полостей распада было отмечено у ( $25,0 \pm 12,5 \%$ ) пациентов группы 1.2Б и у ( $66,7 \pm 15,7 \%$ ) человек 2Б группы ( $\varphi^* = 1,96, p < 0,05$ ).

**Выводы.** Нефротоксические реакции на аминогликозиды в виде мочевого синдрома и снижения скорости клубочковой фильтрации выявлены в  $59,4 \%$  случаях у больных МРТБ легких без сопутствующей патологии. По частоте развития нефротоксических реакций на аминогликозиды у впервые диагностированных и «повторных» больных МРТБ статистически значимого различия не выявлено ( $z = 1,51, p = 0,632$ ), однако у «повторных» больных, НР на аминогликозиды развивались в большинстве случаев в более ранние сроки — в течение первых двух месяцев лечения, чем у впервые диагностированных больных — на 3–4 месяце. В группе «повторных» больных МРТБ срок купирования НР у большего количества больных составил более 2-х недель ( $\varphi^* = 2,42, p < 0,05$ ). Установлено, что нефротоксические реакции на аминогликозиды длительностью более 2-х недель у больных МРТБ легких оказывают отрицательное влияние на эффективность лечения.

*S. Lyepshina, E. Iurovskaya, O. Serdyuk*

#### **NEPHROTOXIC REACTIONS TO AMINOGLYCOSIDES IN PATIENTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT PULMONARY TUBERCULOSIS WITHOUT CONCOMITANT PATHOLOGY**

**Summary.** Multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB) is a very dangerous form of tuberculosis, for treatment of which anti-inflammatory drugs 2 series are prescribed, including aminoglycosides. One of the most serious adverse events is reactions to nephrotoxic aminoglycosides. Treatment of such patients presents great difficulty.

**Purpose.** Studying the frequency, nature and timing of the development of nephrotoxic reactions to aminoglycosides in patients with MDR pulmonary tuberculosis without

concomitant pathology and assessment of their influence on the effectiveness of treatment.

**Materials and methods.** A retrospective cohort study. We investigated 64 patients with MDR pulmonary tuberculosis. The patients were divided into two groups: group 1 ( $n = 38$ ) consisted of patients with MDR TB nephrotoxic reactions (NR) to aminoglycosides, group 2 ( $n = 26$  individuals) — patients without MDR TB NR (control). Groups 1 and 2 were divided into subgroups: 1A ( $n = 14$ ), 2A ( $n = 16$  patients), — first identified MDR TB patients with NR 1B ( $n = 24$  patients), 2B ( $n = 10$  persons) — «repeated» MDR TB patients with NR, respectively. Under terms of relief of nephrotoxic reactions, patient's groups 1A and 1B were divided into subgroups of 1.1A ( $n = 9$  people) 1.1b ( $n = 6$  people) — NR cupped up to 2 weeks, 1.2A ( $n = 5$  persons), 1.2 B ( $n = 18$  people) — NR cupped in for more than 2 weeks, respectively. Monitoring treatment MDR TB carried out according to conventional techniques. Statistical processing of the results was carried out by «Microsoft Excel for Windows 2010» package.

**Results and discussion.** We have found that reactions to nephrotoxic aminoglycosides in patients without concomitant pathology MDR TB and with normal baseline renal function develop in  $59,4 \pm 6,1 \%$  cases. Total for the first and second months of treatment in the group 1.2A conversion of sputum by direct smear microscopy Ziehl-Nielsen was reached at ( $20,0 \pm 17,9 \%$ ) patients, and in group 2A at ( $85,7 \pm 9,4 \%$ ) patients during the 3rd and 4th months 1.2A group — ( $80,0 \pm 17,9 \%$ ) patients and in the group 2A at ( $14,3 \pm 9,4 \%$ ) patients ( $\varphi^* = 2,76, p < 0,05$ ). Total for first three months of treatment in the group 1.2B IF conversion was achieved in sputum ( $41,2 \pm 11,9 \%$ ) patients in group 2B ( $88,9 \pm 10,5 \%$ ) patients during the 4th and 5th months 1.2B group — ( $58,8 \pm 11,9 \%$ ) patients, and in group 2B at ( $11,1 \pm 10,5 \%$ ) patients ( $\varphi^* = 2,59, p < 0,05$ ). Also found that during the first two months of treatment in the group 1.2A conversion sputum expectoration by inoculation of nutrient medium was achieved in ( $40,0 \pm 21,9 \%$ ) patients and in the group 2A ( $93,7 \pm 6,1 \%$ ) patients ( $\varphi^* = 2,36, p < 0,05$ ) in 1.2B group — ( $22,2 \pm 9,8 \%$ ) patients and in the group 2B ( $70,0 \pm 14,5 \%$ ) patients ( $\varphi^* = 2,54, p < 0,05$ ). Positive dynamics of the X-ray to the third month of treatment in the group 1.2A observed in significantly fewer patients ( $40,0 \pm 21,9 \%$ ), than in the control group 2A ( $81,3 \pm 9,8 \%$ ) people ( $\varphi^* = 1,71, p < 0,05$ ). In the group of «repeated» MDR TB patients — at ( $33,3 \pm 11,1 \%$ ) patients in group 1.2B and ( $70,0 \pm 14,5 \%$ ) people group 2B ( $\varphi^* = 1,91, p < 0,05$ ).

**Conclusions.** Nephrotoxic reactions to aminoglycosides identified in  $59,4 \%$  of patients without lung MDR TB concomitant pathology. In «recurrent» patients they developed in most cases at an earlier stage — during the first two months of treatment than in newly diagnosed patients — during 3–4 months. It was found that patients with lung MDR TB nephrotoxic reactions to aminoglycosides lasting for more than 2 weeks have a negative influence on the effectiveness of treatment.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Комисарова О. Обширная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза — глобальная угроза для человечества / О. Комисарова, Р. Абдуллаева, В. Ерохин // Врач. — 2010. — № 5. — С. 25-27.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Туберкульоз : наказ МОЗ України № 1091 від 21.12.2012 р. — Київ, 2012. — 171 с.
3. Deun A. V. 9-month standardized MDR-TB regimen in Bangladesh: an update / A. V. Deun, A. K. Maug // 43rd World conference on lung health of the international union against tuberculosis and lung disease (the union). — Kuala Lumpur, Malaysia, 2012. — P. 42.
4. Прогнозирование развития побочных реакций от химиопрепаратов у больных с лекарственно-устойчивым туберкулёзом легких / Ф. К. Ташпулатова, М. А. Хакимов, А. Х. Курбанов [и др.] // Туберкулёз — глобальная катастрофа человечества: эпидемиологические,

- клинико-диагностические, медико-социальные и организационно-правовые аспекты противотуберкулезной помощи в странах СНГ. Интернет-чтения: материалы Первой международной заочной научно-практической конференции. – Ростов-н/Д, 2014. – Режим доступа к сайту : [www.fzexpo.ru](http://www.fzexpo.ru)
5. Руководство ВОЗ по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза / [М. Рич, П. Цигельски, Э. Джарамилло [и др.]] – М. : Весь мир, 2007. – 217 с.
  6. Частота и риск развития побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом / Д. А. Иванова, С. Б. Борисов, А. М. Рыжов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 12. – С. 15-22.
  7. Побічні реакції протитуберкульозних препаратів при оцінці лікування туберкульозу / С. О. Черенько, С. М. Лепшина, О. В. Матвеева [та ін.] // Новости медицины и фармации. – 2014. – № 13-14 (507-508). – С. 16-21.
  8. Nolin T. D. Mechanisms of drug-induced nephrotoxicity / T. D. Nolin, J. Himmelfarb // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 196. – P. 111-130.
  9. Appel G. B. Aminoglycoside nephrotoxicity / G. B. Appel // *Am. J. Med.* – 1990. – Vol. 88, N 3C. – P. 16S-20S.
  10. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides / D. Raveh, M. Kopyt, Y. Hite [et al.] // *Q J Med.* – 2002. – Vol. 95. – P. 291-297.
  11. Aminoglycoside Nephrotoxicity: Modeling, Simulation, and Control / Florent Rougier, Daniel Claude, Michel Maurin [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 2003. – Vol. 47, N 3. – P. 1010–1016.
  12. Smith Craig R. Relationship Between Aminoglycoside-Induced Nephrotoxicity and Auditory Toxicity / Craig R. Smith, James J. Lipsky, Paul S. Lietman // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 1979. – Vol. 15, N 6. – P. 780-782.
  13. Prospective Evaluation of the Effect of an Aminoglycoside Dosing Regimen on Rates of Observed Nephrotoxicity and Ototoxicity / Michael J. Rybak, Betty J. Abate, S. Lena Kang [et al.] // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 1999. – Vol. 43, N 7. – P. 1549–1555.
  14. Петри А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – [2-е изд. перераб. и доп.]. – М. : ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 168 с.