

СЛУЧАЙ ГРИППОПОДОБНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНОГО ЛЁГочНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ
НА ФОНЕ ПРИЁМА РИФАМПИЦИНА
(случай из практики)

А.Г. НАУМОВ, А.С. ШПРЫКОВ, Э.Р. КРЮКОВ

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России,
пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, БОКС-470, г. Нижний Новгород, 603950, Россия,
e-mail: rector@pimunn.ru*

Аннотация. В практической работе врача-фтизиатра ежедневно используется большой спектр антимикробных препаратов, направленных на элиминацию специфического возбудителя. Из-за организационных и ряда других причин, в том числе из-за отсутствия во многих противотуберкулёзных диспансерах штатных клинических фармакологов, работа которых неразрывно связана с осуществлением фармаконадзора, возникает ряд сложностей по своевременному выявлению и качественному купированию нежелательных побочных реакций. **Цель демонстрации** – продемонстрировать клиническую картину гриппоподобного синдрома на фоне приёма рифампицина у больного туберкулёзом лёгких, а также способы диагностики и методы купирования данного состояния. **Результаты и их обсуждение.** Благодаря своевременно принятым мерам (активный сбор жалоб, лабораторные исследования, коррекция лечения) со стороны медицинского персонала – все проявления гриппоподобного синдрома у больного были нивелированы без последующего развития жизнеугрожающих процессов. **Материалы и методы исследования.** В качестве материала исследования представлен клинический случай развития гриппоподобного синдрома на фоне приёма противотуберкулёзного препарата первого ряда рифампицина, входящего в II режим химиотерапии. Метод исследования – описательный. **Выводы.** Нами сделан вывод, что правильно собранные аллергологический и эпидемиологический анамнезы, осведомлённость врача об особенностях фармакодинамики и фармакокинетики часто используемых антимикобактериальных препаратов позволит предотвратить развитие и прогрессирование нежелательных побочных реакций, а также снизит риски прерывания курса противотуберкулёзной терапии.

Ключевые слова: рифампицин, гриппоподобный синдром, аллергия, туберкулёз.

A CASE OF FLU-LIKE SYNDROME IN A PATIENT WITH PULMONARY TUBERCULOSIS
WHILE TAKING RIFAMPICIN
(case from practice)

A.G. NAUMOV, A.S. SHPRYKOV, E.R. KRYUKOV

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical
University» of the Ministry of Health of the Russian Federation
Minin and Pozharsky Sq., 10/1, Nizhny Novgorod, BOX-470, 603950, Russia, e-mail: rector@pimunn.ru*

Abstract. In the practical work of a phthisiatrician, a wide range of antimicrobial drugs is used daily to eliminate a specific pathogen. Due to organizational and a number of other reasons, including the absence of full-time clinical pharmacologists in many anti-tuberculosis dispensaries, whose work is inextricably linked with the implementation of pharmacovigilance, a number of difficulties arise in the timely detection and high-quality relief of unwanted adverse reactions. **The research purpose** is to demonstrate the clinical picture of influenza-like syndrome while taking rifampicin in a patient with pulmonary tuberculosis, as well as diagnostic methods and methods of relieving this condition. **Results and its discussion.** The timely measures (active collection of complaints, laboratory tests, correction of treatment) by the medical staff, all manifestations of the flu-like syndrome in the patient were leveled without the subsequent development of life-threatening processes. **Materials and research methods.** As the material of the study, a clinical case of the development of flu-like syndrome is presented against the background of taking the first-line anti-tuberculosis drug rifampicin, which is included in the II chemotherapy regimen, which we observed in the Nizhny Novgorod regional clinical tuberculosis dispensary in the department for patients with respiratory tuberculosis. The research method is descriptive. **Conclusions.** We concluded that correctly collected allergological and epidemiological anamnesis, the doctor's knowledge of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of frequently used antimycobacterial drugs will prevent the development and progression of unwanted side reactions, and will also reduce the risks of interrupting the course of anti-tuberculosis therapy.

Keywords: rifampicin, flu-like syndrome, allergy, tuberculosis.

Введение. До сих пор туберкулёзная инфекция является окончательно нерешённой проблемой для большинства стран мира. На фоне снижения уровня заболеваемости и смертности от туберкулёза во многих государствах расчёт число случаев специфического процесса с лекарственной устойчивостью возбудителя и коморбидностью (ВИЧ-и\ТБ, ВГБ, ВГС) [10], возникают вспышки малоизученных инфекционных заболеваний (например, *SARS-CoV-2*), способные негативно повлиять на достижение Целей в области устойчивого развития [14].

Этиотропное лечение больных туберкулёзом является одним из главных компонентов комплексного подхода в элиминации *M.tuberculosis* (МБТ) из макроорганизма. Существующие режимы лечения позволяют добиться приемлемого уровня эффективности при соблюдении принципов химиотерапии, таких как длительность, контролируемость и непрерывность приёма всех назначенных пациенту противотуберкулёзных препаратов. Однако, продолжительность терапии туберкулёза, особенно при наличии лекарственной резистентности возбудителя, распространённости процесса, деструктивных изменений, сопутствующих заболеваний, низкой мотивированности к лечению, может превышать один год.

Учитывая рост полиморбидности у населения [5], «патологическую» доступность приобретения практически любого лекарственного препарата в аптечных сетях, возникает неблагоприятная тенденция к увеличению регистрации случаев *нежелательных побочных реакций* (НПР), особенно у впервые выявленных больных туберкулёзом недавно начавших приём противотуберкулёзных препаратов.

Нежелательные побочные реакции достоверно приводят к снижению эффективности химиотерапии туберкулёза [8], сопровождающейся отменой приёма одного или нескольких *противотуберкулёзных препаратов* (ПТП) и, как следствие, амплификацией лекарственной устойчивости микобактерии туберкулёза [2, 12], длительно сохраняющимся бактериовыделением [6, 8], ухудшением приверженности к лечению.

По данным Степановой Н.А. и др. [11] частота встречаемости лекарственно-индуцированных поражений печени на фоне химиотерапии больных туберкулёзом достигает 67,7%. Частота развития НПР у больных, получающих терапию с использованием противотуберкулёзных препаратов первого ряда, составляет 5,1-67,8%, а при включении в режим полихимиотерапии препаратов резервного ряда частота развития НПР может приближаться к 92%.

НПР при приёме противотуберкулёзных препаратов регистрируются чаще у лиц пожилого возраста, женщин, при наличии признаков белково-энергетической недостаточности, синдрома системной воспалительной реакции (туберкулёзная интоксикация), хронических сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, печёночная и почечная недостаточности), алкоголизма [3].

Согласно современной классификации [4] существует 4 типа НПР:

Тип *A* – предсказуемые НПР, имеющие связь с особенностями фармакологического действия лекарственного вещества или веществ, зависящие от дозы препарата.

Тип *B* – непредсказуемые НПР, не имеющие связь с особенностями фармакологического действия лекарственного вещества или веществ, независимые от дозы препарата.

Тип *C* – НПР, возникающие при продолжительном приёме лекарственного вещества или веществ, что может спровоцировать формирование синдрома отмены, лекарственной зависимости.

Тип *D* – НПР, возникающие при приёме лекарственного вещества или веществ, обладающих канцерогенными свойствами. Данный тип НПР крайне тяжело диагностируется.

Во фтизиатрической практике принято подразделять НПР на аллергические, токсические, токсико-аллергические и дисбактериоз [3], а также на устранимые и неустраиваемые [1]. Эксперты ВОЗ (2011) дифференцируют НПР, которые могут наблюдаться в клинике туберкулёза, на «большие» (требуется немедленное прекращение приёма ПТП) и «малые» (возможно использование патогенетического лечения без прекращения приёма ПТП).

Оценивание вероятности развития причинно-следственной связи «приём лекарственного препарата – развитие неблагоприятных побочных реакций» в практическом здравоохранении часто проводится с помощью шкалы Наранхо (*Naranjo*) (1981 г.) [13].

В мировой практике существуют методы объективизации тяжести проявлений НПР, основанные на использовании специальных Критериев токсичности лекарственных препаратов [3].

Рифампицин – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия. Рифампицин является представителем противомикробной группы рифамицинов, которая относится к классу ансамицинов. На МБТ действует бактерицидно, подавляя ДНК-зависимую РНК-полимеразу.

При приёме рифампицина внутрь на фоне противотуберкулёзной терапии могут развиваться различные НПР. По данным Маслаускене Т.П. и Николаевой С.В. [7] к ним относятся: гепатотоксичность, нарушение функции желудочно-кишечного тракта, нефротоксичность, тромбоцитопения, аллергические реакции и т.д. Считается, что рифампицин является индуктором частых иммуноаллергических осложнений – у больного может сформироваться псевдогриппозное состояние или гриппоподобный синдром (лихорадка, появление заложенности в носу, болей в суставах и пр.). Применение, при таком статусе, лекарственных средств, имеющих противовирусную активность, не улучшают клиническую картину. После

полного прекращения приёма рифампицина гриппоподобный синдром может самопроизвольно купироваться уже через несколько часов.

В качестве примера представлен клинический случай развития гриппоподобного синдрома на фоне приёма противотуберкулёзного препарата первого ряда рифампицина, входящего в II режим химиотерапии, который наблюдался нами в *Нижегородском областном клиническом противотуберкулёжном диспансере* (НОКПД) в *отделении для больных туберкулёзом органов дыхания* (ОдБТОД). На публикацию данных получено письменное информированное согласие пациента [9].

Клинический случай. Пациент Л., 51 год, с 23.07.2019 по 20.11.2019 находился в НОКПД в ОдБТОД по поводу активного специфического процесса.

Из анамнеза заболевания известно, что пациент считает себя больным с середины мая 2019 года, когда стал отмечать появление кашля, слабости, недомогания и повышение температуры тела до 39°C. В *Центральную районную больницу* (ЦРБ) по месту жительства обратился 20.05.2019 с жалобами на прогрессирующую слабость, выраженную ночную потливость и повышение температуры тела до 40°C. На *обзорной рентгенограмме* (ОР) *органов грудной клетки* (ОГК) от 20.05.2019 в лёгочной ткани были выявлены очагово-инfiltrативные изменения в верхних долях обоих лёгких. Пациента госпитализировали в инфекционное отделение ЦРБ. В лечении более двух недель получал противовоспалительную терапию (антибиотики широкого спектра действия, антипиретики, короткий курс гормонов). После завершения курса терапии клиническая картина нормализовалась. ОР ОГК от 30.05.2019, 17.06.2019 в сравнении с 20.05.2019 – без динамики, изменения в лёгких сохраняются.

05.07.2019 пациенту была проведена *мультиспиральная компьютерная томография* (МСКТ) ОГК в условиях консультативного приёма в поликлинике НОКПД. При расшифровке результатов МСКТ было установлено, что полученная компьютерно-томографическая картина соответствует фокусным и очаговым теням в обоих лёгких, преимущественно в верхних долях, подозрение на туберкулёз.

10.07.2019 больной двукратно сдал ингаляционный материал на *микроскопию* (МСК) с окраской по Цилю-Нильсену, исследование с использованием *полимеразной цепной реакции в реальном времени* (ПЦР-РВ), посева на твёрдые (среда Левенштейна-Йенсена) и жидкие питательные среды (автоматизированная система *ВАСТЕС MGIT 960* с средой Миддлбрук) с целью микробиологической верификации предполагаемого диагноза. Результат МСК на кислотоустойчивые микобактерии оказался отрицательным. В тоже время, методом ПЦР-РВ в биологическом материале пациента была обнаружена дезоксирибонуклеиновая кислота МБТ с подтверждением устойчивости к изониазиду. Через некоторое время был получен отчёт с системы *ВАСТЕС MGIT 960* о идентификации роста МБТ и наличии дополнительной резистентности возбудителя к стрептомицину.

По результатам лабораторных и инструментальных методов исследований *Центральная врачебная контрольная комиссия* (ЦВКК) от 18.07.2019 (через два месяца от начала заболевания) установила больному диагноз в соответствии существующей классификацией, закреплённой в приказе Минздрава России №109 от 21 марта 2003 г.: «А15.1. Инfiltrативный туберкулёз верхних долей обоих лёгких, фаза инfiltrации, МБТ (+), IA ГДУ, ПХР (H, S – устойчивость)».

Хотим обратить внимание на упоминание в диагнозе пациента *группы диспансерного учёта* (ГДУ) к которой он был приписан (IA). До наступления 2020 года врачи-фтизиатры использовали вышеупомянутое название диспансерных групп в своей практической работе. С 1 января 2020 года, согласно новому отраслевому приказу Минздрава России №127н от 13 марта 2019 г., в деятельность фтизиатрической службы были внедрены группы диспансерного наблюдения вместо ГДУ.

Больному, согласно решению ЦВКК от 18.07.2019, было начато лечение по II режиму химиотерапии, интенсивная фаза, в течение трёх месяцев (90 доз) пятью противотуберкулёзными препаратами в соответствии с Клиническими рекомендациями «Туберкулёз органов дыхания у взрослых» (2018) с учётом веса пациента и полиморбидности: рифампицин 450 мг, пиразинамид 1500 мг, этамбутол 1200 мг, левофлоксацин 750 мг, канамицин 750 мг.

19.07.2019 пациенту была выполнена диагностическая трахеобронхоскопия под местной анестезией лидокаином. Заключение врача-эндоскописта: «Хронический, распространённый, диффузный, деформирующий бронхит II степени интенсивности воспаления». К лечению добавлены ингаляции бронхолитической смеси на 15 дней. На электрокардиограмме от 24.07.2019 признаки синусовой тахикардии с частотой сердечных сокращений 90 в минуту. Нормальная электрическая ось сердца. Изменения миокарда нижней стенки. Функция внешнего дыхания от 24.07.2019 – отмечены значительные нарушения лёгочной вентиляции по рестриктивно-обструктивному типу. На цифровой флюорограмме ОГК от 13.08.2019 – слева в нижнем поле фокус, прилегающий к междолевой щели, справа в среднем поле – единичные мелкие очаговые тени. Динамика от 17.06.2019 не определяется. Рентгенологически – инfiltrативный туберкулёз обоих лёгких в фазе инfiltrации. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек от 23.08.2019 очаговой патологии не выявило.

26.08.2019 (спустя месяц от начала лечения) во время врачебного обхода больной стал предъявлять жалобы на появление сыпи, кожного зуда, суставной и головной (в области надбровных дуг) боли, посте-

пенное увеличение температуры тела. Лечащим врачом-фтизиатром в истории болезни была сделана отметка о возможном развитии НПР на фоне приёма ПТП.

С 27.08.2019 был отменен (временно) приём всех противотуберкулёзных препаратов; назначена десенсибилизирующая, противовоспалительная и дезинтоксикационная терапия. В этот же день процедурная сестра взяла кровь пациента на исследование показателя эозинофилов и проведение *реакции агрегации лейкоцитов* (РАЛ) к рифампицину и канамицину. По результатам расшифровки лабораторных данных лечащим врачом был сделан вывод о наличии эозинофилии (свыше 10%), а также признаков слабовыраженной РАЛ к канамицину и выраженной (положительной) РАЛ к рифампицину. С целью выбора дальнейшей тактики ведения больного возникшая 26 августа 2019 года клиническая ситуация обсуждалась на заседании *врачебной комиссии* (ВК) НОКПД. Председатель ВК рекомендовала начать противотуберкулёзное лечение по модифицированной схеме: после купирования острого состояния – этамбутол 1200 мг и левофлоксацина 750 мг. Далее вводится капреомицин в дозировке 1000 мг вместо канамицина. В последнюю очередь – пиразинамид 1500 мг и рифампицин 600 мг с возможной заменой на рифабутин. К 09.09.2019 клиническое состояние, на фоне проведённого патогенетического лечения и постепенного восстановления приёма ПТП с интервалом 3-5 дней, пациента полностью стабилизировалось. Однако, при попытке повторного использования в подобранной комбинации лекарственных препаратов рифампицина у больного появились те же самые признаки гриппоподобного синдрома.

Решением ВК от 13.09.2019 рифампицин был исключён из схемы лечения по II режиму химиотерапии, вместо него назначен рифабутин в суточной дозировке 300 мг ежедневно под «прикрытием» десенсибилизирующей терапии с контролем общего и биохимического анализов крови. После полной отмены перорального приёма рифампицина гриппоподобное состояние больше не рецидивировало. Во время очередного ежемесячного биохимического анализа крови были выявлены маркеры *лекарственно-индуцированного поражения печени* (ЛИПП) с повышением уровня печёночных трансаминаз. На заседании ВК от 21.10.2019 рекомендовано исключить пиразинамид из режима химиотерапии с целью сохранения приверженности больного к лечению и недопущения прогрессирования ЛИПП. Окончательный вариант противотуберкулёзного лечения, вплоть до перевода больного на амбулаторно-контролируемое долечивание по фазе продолжения (20.11.2019), был представлен следующей комбинацией antimикобактериальных средств: рифабутин 300 мг, этамбутол 1200 мг, левофлоксацин 750 мг и капреомицин 1000 мг. В результате всестороннего обследования и лечения пациенту был выставлен заключительный диагноз: «А15.1. Инфильтративный туберкулёз верхних долей обоих лёгких, фаза рассасывания и уплотнения, МБТ (отр.), IA ГДУ, ПХР (H, S-устойчивость)».

Заключение. Предусмотрительность, со стороны не только врача-фтизиатра, но и любого другого медицинского специалиста, по отношению к своевременности и полноте собранного анамнеза, а также разумная осторожность в использовании комбинации лекарственных препаратов, предотвратят или снизят риски развития у пациента неконтролируемых жизнеугрожающих нежелательных побочных реакций. Данный аргумент позволит качественно и в срок реализовать весь запланированный объём этиотропного лечения с минимальным уровнем потребности в подборе корректирующей симптоматической или патогенетической терапии.

Литература

1. Вольф С.Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулёза // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016. № 3 (55). С. 141–146.
2. Добин В.Л. Множественная (смешанная) туберкулёзная инфекция // Туберкулёз и болезни лёгких. 2014. Т. 91, № 4. С. 5–8.
3. Иванова Д.А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулёзом: общие вопросы // Туберкулёз и социально-значимые заболевания. 2013. № 1. С. 57–65.
4. Кантемирова Б.И., Тимофеева Н.В., Григанов В.И., Шилова А.А. Проблема нежелательных побочных реакций лекарственных средств // Астраханский медицинский журнал. 2011. Т. 6, № 4. С. 8–12.
5. Колпакова Т.А. Проблема коморбидности в клинике лёгочного туберкулёза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011. № 2 (78). С. 48–51.
6. Комиссарова О.Г., Абдуллаев Р.Ю., Ерохин В.В. Обширная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулёза – глобальная угроза для человечества // Врач. 2010. № 5. С. 25–27.
7. Маслаускене Т.П., Николаева С.В. Побочные действия противотуберкулёзных препаратов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2005. Т. 52, № 3. С. 13–19.
8. Мордык А.В. Частота и патогенез неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулёзные препараты // Вестник современной клинической медицины. 2010. Т. 3, № 1. С. 16–21.
9. Наумов А.Г., Боронин К.А., Бокова К.В. Клинический случай деструктивного туберкулёза лёгких в сочетании с туберкулёзом гортани // Казанский медицинский журнал. 2019. Т. 100, № 4. С. 706–709.
10. Нечаева О.Б. Состояние и перспективы противотуберкулёзной службы России в период COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. 2020. Т. 98, № 12. С. 7–19.
11. Степанова Н.А., Стрельцова Е.Н., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И. Нежелательные побоч-

ные эффекты на противотуберкулёзные препараты у впервые выявленных больных туберкулёзом лёгких // Астраханский медицинский журнал. 2014. Т. 9, № 4. С. 66–71.

12. Тестов В.В., Стерликов С.А., Васильева И.А. Результаты химиотерапии у больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в регионах Российской Федерации // Туберкулёз и болезни лёгких. 2014. Т. 91, № 4. С. 9–13.

13. Титова А.Р., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Фармакоэпидемиологическое исследование безопасности применения лекарственных препаратов у детей на основе анализа российской базы спонтанных сообщений // Качественная клиническая практика. 2017. № 3. С. 43–52.

14. Global tuberculosis report 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva: World Health Organization, 2020. 208 p.

References

1. Vol'f SB. Nezhelatel'nye pobochnye reakcii na himioterapiju tuberkuljoza [Undesirable side reactions to tuberculosis chemotherapy]. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2016;3(55):141-6. Russian.

2. Dobin VL. Mnozhestvennaja (smeshannaja) tuberkuljoznaja infekcija [Multiple (mixed) tuberculosis infection]. Tuberkuljoz i bolezni ljogkih. 2014;91(4):5-8. Russian.

3. Ivanova DA. Nezhelatel'nye pobochnye reakcii pri lechenii bol'nyh tuberkuljozom: obshhie voprosy [Undesirable side reactions in the treatment of tuberculosis patients: general issues]. Tuberkuljoz i social'no-znachimye zabelevaniya. 2013;1:57-65. Russian.

4. Kantemirova BI, Timofeeva NV, Griganov VI, Shilova AA. Problema nezhelatel'nyh pobochnyh reakcij lekarstvennyh sredstv [The problem of undesirable side reactions of medicines]. Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2011;6(4):8-12. Russian.

5. Kolpakova TA. Problema komorbidnosti v klinike ljogochnogo tuberkuljoza [the Problem of comorbidity in the clinic of pulmonary tuberculosis]. Bjulleten' VSNC SO RAMN. 2011;2(78):48-51. Russian.

6. Komissarov OG, Abdullaev RJu, Erohin VV. Obshirnaja lekarstvennaja ustojchivost' mikobakterij tuberkuljoza – global'naja ugroza dlja chelovechestva [Extensive drug resistance of Mycobacterium tuberculosis is a global threat to humanity]. Vrach. 2010;5:25-7. Russian.

7. Maslauskene TP, Nikolaeva SV. Pobochnye dejstvija protivotuberkuljoznyh preparatov [Side effects of anti-tuberculosis drugs]. Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). 2005;52(3):13-9. Russian.

8. Mordyk AV. Chastota i patogenez neblagoprijatnyh pobochnyh reakcij na protivotuberkuljoznye preparaty [Frequency and pathogenesis of adverse adverse reactions to anti-tuberculosis drugs]. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny. 2010;3(1):16-21. Russian.

9. Naumov AG, Boronin KA, Bokova KV. Klinicheskij sluchaj destruktivnogo tuberkuljoza ljogkih v sochetanii s tuberkuljozom gortani [Clinical case of destructive pulmonary tuberculosis in combination with laryngeal tuberculosis]. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2019;100(4):706-9. Russian.

10. Nechaeva OB. Sostojanie i perspektivy protivotuberkuljoznoj sluzhby Rossii v period COVID-19 [The state and prospects of the tuberculosis service of Russia in the period of COVID-19]. Tuberkuljoz i bolezni ljogkih. 2020;98(12):7-19. Russian.

11. Stepanova NA, Strel'cova EN, Galimzjanov HM, Kantemirova BI. Nezhelatel'nye pobochnye jeffekty na protivotuberkuljoznye preparaty u vperve vyjavlennyh bol'nyh tuberkuljozom ljogkih [Undesirable side effects on anti-tuberculosis drugs in newly diagnosed patients with pulmonary tuberculosis]. Astrahanskij medicinskij zhurnal. 2014;9(4):66-71. Russian.

12. Testov VV, Sterlikov SA, Vasil'eva IA. Rezul'taty himioterapii u bol'nyh tuberkuljozom s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'ju vozбудitelja v regionah Rossijskoj Federacii [the Results of chemotherapy in patients with tuberculosis with multiple drug resistance of the pathogen in the regions of the Russian Federation]. Tuberkuljoz i bolezni ljogkih. 2014;91(4):9-13. Russian.

13. Titova AR, Aseckaja IL, Polivanov VA, Zyrjanov SK. Farmakoepidemiologicheskoe issledovanie bezopasnosti primeneniya lekarstvennyh preparatov u detej na osnove analiza rossijskoj bazy spontannyh soobshhenij [Pharmacoepidemiological study of the safety of drugs in children on the basis of the analysis of Russian bases spontaneous messages]. Kachestvennaja klinicheskaja praktika. 2017;3:43-52. Russian.

14. Global tuberculosis report 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Geneva: World Health Organization, 2020.

Библиографическая ссылка:

Наумов А.Г., Шпрыков А.С., Крюков Э.Р. Случай гриппоподобного синдрома у больного лёгочным туберкулёзом на фоне приёма рифампицина (случай из практики) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2021. №6. Публикация 1-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-6.pdf> (дата обращения: 02.12.2021). DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-6*

Bibliographic reference:

Naumov AG, Shprykov AS, Kryukov ER. Sluchaj grippopodobnogo sindroma u bol'nogo ljogochnym tuberkuljozom na fone priyoma rifampicina (sluchaj iz praktiki) [A case of flu-like syndrome in a patient with pulmonary tuberculosis while taking rifampicin (case from practice)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2021 [cited 2021 Dec 02];6 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/1-6.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2021-6-1-6

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-6/e2021-6.pdf>