

Нейротоксические побочные эффекты антимикробных и противотуберкулёзных препаратов

*Г. Н. МОЖОКИНА, А. Г. САМОЙЛОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Москва

Neurotoxic Side Effects of Antimicrobial and Anti-Tuberculosis Drugs

*G. N. MOZHOKINA, A. G. SAMOILOVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Проанализированы данные литературы о частоте и проявлениях нейротоксического действия на центральную и периферическую нервную систему ряда антимикробных препаратов. Выделены предрасполагающие факторы к развитию нейротоксичности и группы риска. Описаны механизмы нейротоксического действия фторхинолонов, аминогликозидов, оксазолидинонов и ряда противотуберкулёзных препаратов. Особое внимание уделено противотуберкулёзным препаратам в связи с необходимостью комплексного применения нескольких препаратов со сходным профилем безопасности. Обоснована необходимость раннего выявления нейротоксичности лекарственных средств и комплексных схем для минимизации побочных эффектов, своевременной коррекции и полноценного лечения пациентов.

Ключевые слова: антимикробные препараты, противотуберкулёзные препараты, нежелательные побочные реакции, нейротоксичность, механизмы нейротоксичности.

The literature data on the frequency and manifestations of neurotoxic effects of a number of antimicrobial drugs on the central and peripheral nervous system are analyzed. The predisposing factors for the development of neurotoxicity and risk groups are identified. The mechanisms of the neurotoxic action of fluoroquinolones, aminoglycosides, oxazolidinones, and a number of anti-tuberculosis drugs are described. Particular attention is paid to anti-tuberculosis drugs due to the need for the complex use of several drugs with a similar safety profile. The necessity of early detection of neurotoxicity of drugs and complex regimens for minimization of side effects, timely correction, and full treatment of patients has been substantiated.

Keywords: antimicrobial drugs, anti-tuberculosis drugs, unwanted side effects, neurotoxicity, mechanisms of neurotoxicity.

Точная частота нейротоксических реакций при использовании противоинфекционных препаратов неизвестна, хотя, по некоторым оценкам, она составляет <1%, в то время как спектр побочных эффектов достаточно широк: от головной боли, тревоги и депрессии до спутанности сознания, делирия, психоза, мании и судорог [1–3].

Предрасполагающими факторами к развитию нейротоксичности являются способность лекарственных средств проникать и накапливаться в ЦНС, определяемая состоянием гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), в частности, экспрессией и генетическим полиморфизмом транспортера органических анионов; липофильность препарата, определяемой по соотношению концентрации в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) к плазме; эффективность работы эвакуаторных систем ЦНС (Р-гликопротеин; протеин-2 (MRP-2)). Усиливает вероятность нейротоксичности лекар-

ственных средств почечная и/или печёночная недостаточность с нарушением элиминации, отягощённый анамнез по нейропсихическим заболеваниям, пожилой возраст пациентов [3–6].

Нейротоксичность препаратов может проявляться в форме нарушений моторных, сенсорных и когнитивных функций. Сенсомоторные нарушения приводят к появлению мышечной слабости, парезов и параличей. Нередко изменяется тактильная и болевая чувствительность, нарушается слух, зрение. Повреждение механизмов регуляции функций жизненно важных органов и систем, в первую очередь сердечно-сосудистой, могут приводить к гибели пострадавших [3, 7].

В обзоре [8] на основании анализа 391 случая нарушения когнитивной функции или сознания у пациентов было выделено 3 отдельных клинических синдрома антибиотик-ассоциированной энцефалопатии (ААЭ):

Тип 1 ААЭ характеризуется возникновением в течение нескольких дней после начала антибактериальной терапии спазма мускулатуры или судорог, обусловленных ингибированием синапти-

© Г. Н. Можоккина, А. Г. Самойлова, 2020

*Адрес для корреспонденции: 127473 Москва, ул. Дзержинского, 4, корп. 2. НМИЦ фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний

ческой передачи, что приводит к возникновению эксайтотоксичности (т. е. токсичности, развивающейся при возбуждении) и связан с применением пенициллинов и цефалоспоринов. Отмечаются отклонения на ЭЭГ при нормальной МРТ-картине. Энцефалопатия, возникающая на фоне применения цефалоспоринов, наиболее часто развивается при почечной недостаточности. Симптомы разрешаются обычно в течение нескольких дней.

Тип 2 ААЭ возникает на фоне применения бензилпенициллина, сульфаниламидов, фторхинолонов и макролидов. Симптомы возникают в течение нескольких дней после начала антибактериальной терапии и включают психоз и (значительно реже) развитие судорог. Механизм развития симптомов связан с воздействием на D2 рецепторы к дофамину и N-метил-D-аспартат (NMDA) глутаматные рецепторы. Редко регистрируются отклонения на ЭЭГ при нормальной МРТ картине.

Тип 3 ААЭ возникает только на фоне применения метронидазола спустя несколько недель после назначения антибиотика. Синдром часто характеризуется мозжечковой дисфункцией и реже судорогами. Токсичность метронидазола приводит к возникновению характерных обратимых сигнальных изменений на МРТ и на ЭЭГ.

Вне этих 3 типов ААЭ находится изониазид, который приводит к возникновению симптомов спустя недели и даже месяцы после начала применения препарата и характеризуется развитием психоза, но не судорог. На ЭЭГ обычно обнаруживаются отклонения.

Разнообразие побочных эффектов антимикробных препаратов обусловлено различными механизмами действия на ЦНС. Кларитромицин, бета-лактамы, макролиды и фторхинолоны являются антагонистами гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК); линезолид дозозависимо ингибирует моноаминоксидазу (МАО), а тетрациклины чаще вызывают токсические эффекты у пациентов со сниженной активностью изоформы цитохрома CYP2C19 [9].

Фторхинолоны. За последнее десятилетие выявлены новые аспекты профиля безопасности фторхинолонов. Ранее наиболее часто (от 1% до 6%), встречались побочные эффекты со стороны ЦНС, вызываемые фторхинолонами, такие как бессонница, головокружение, головная боль, нервозность и беспокойство, которые обычно проходят после прекращения приема препарата, в то время как эпилептические приступы и психозы наблюдались редко (от 0,2 до 2%) [10].

Благодаря недавним исследованиям оказалось, что фторхинолоны могут быть чаще связаны с делирием и психозом, чем считалось ранее. В 2018 г. Агентство по контролю за качеством пище-

вых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) сообщило, что для фторхинолонов классовыми нежелательными лекарственными реакциями являются гипогликемия и психические нарушения — расстройства внимания, дезориентация, ажитация, нервозность, снижение памяти, бред. По данным фармаконадзора Франции, из 590 сообщений о развитии нейропсихических расстройств в 51% случаев указывалась спутанность сознания, в 27% — галлюцинации, в 13% — ажитация, в 12% — бред. В 21,7% случаев нейротоксические реакции были отнесены к категории серьезных, потребовавших госпитализации пациентов. Чаще пациентами являлись люди пожилого возраста. Расстройства деятельности ЦНС наблюдали при использовании всех известных фторхинолонов для перорального применения [11].

Из 57 сообщений о нарушениях психики, зарегистрированных Росздравнадзором, преобладали депрессия и галлюцинации (15 и 14 случаев), тревожное состояние и острый психоз (6 и 5 случаев). В 20 случаях в качестве подозреваемого фторхинолона был указан левофлоксацин, в 9 случаях — моксифлоксацин, в 8 — офлоксацин, в 7 — ципрофлоксацин.

Чаще всего нейропсихические нарушения развивались в течение первых 10 дней приёма фторхинолонов, при этом у 14 из 28 пациентов — в первый день лечения. В большинстве случаев отмена подозреваемого фторхинолона сопровождалась купированием всех симптомов или выраженным улучшением самочувствия больного. Средний возраст пациентов составил 44,4 года [11].

В обзоре [12] приведены сообщения о нейротоксических эффектах ципрофлоксацина, норфлоксацина, офлоксацина, гемифлоксацина, левофлоксацина и гатифлоксацина, которые проявлялись в виде судорог, спутанности сознания, бессонницы, энцефалопатии, миоклонуса, токсического психоза, а также экстрапирамидных расстройств (нарушение походки, дизартрия). Некоторые исследователи предполагают связь между химической структурой хинолонов и их нейротоксическими эффектами [13]. Например, ципрофлоксацин, норфлоксацин, тосуфлоксацин, клинафлоксацин тесно связаны с эпилепсией. Однако гемифлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин не имеют специфических структурно-токсических взаимоотношений, но все же вызывают судороги. М. F. Grill и R. K. Maganti [3] отмечают, что способность фторхинолонов проникать в ЦНС не всегда коррелирует с потенциальной эпилептогенностью. Так, например, офлоксацин, чья концентрация в СМЖ составляет 50% от сывороточной, менее нейротоксичен, чем ципрофлоксацин, у которого этот показатель в половину меньше. Авторы обзора [6] указывают, что судорожные реакции

встречаются очень редко (0,9–2%) и главным образом у лиц с судорожной готовностью или как следствие неблагоприятного взаимодействия с другими лекарственными средствами (эуфиллин, имипенем, метронидазол).

Механизм этих осложнений видится в ингибировании фторхинолонами связывания ГАМК со своими рецепторами или от активации возбуждающих NMDA рецепторов. Другими рецепторами, которые могут играть роль в возбуждающем действии хинолонов на ЦНС, являются адеинозиновые и аминокислотные рецепторы, дофаминовые и опиоидные рецепторы [12]. По мнению S. Ilgin и соавт. [14], в качестве возможного механизма нейротоксического действия может выступать повышенный окислительный стресс.

Оксазолидиноны, и особенно линезолид, могут вызывать нейротоксичность в виде энцефалопатии, периферической нейропатии, оптической нейропатии, паралича Белла [15], которые по мнению К.Е. Kishor и соавт. [16] могут влиять на приверженность пациента лечению и мешать терапии. Механизм токсического действия линезолида, вероятно, связан с ингибированием фермента МАО, который отвечает за метаболизм моноаминовых нейротрансмиттеров (дофамин, норадреналин и серотонин). Продукты, богатые тирамином, и совместное применение линезолида с другими серотонинергическими препаратами могут повысить риск возникновения гипертонических кризов и серотонинового синдрома [9].

Аминогликозиды. Наиболее распространённым нейротоксическим эффектом, связанным с аминогликозидами, является ототоксичность (токсическое действие на внутреннее ухо), а также на вестибулокохлеарный нерв, обусловленные повышенной концентрацией препаратов в жидкостях внутреннего уха и продолжительным сроком его выведения. В результате кохлеотоксического действия развивается разной степени выраженности хроническая сенсоневральная тугоухость; в случае вестибулотоксического действия в течение нескольких лет может сохраняться стойкое нарушение равновесия, мало поддающееся терапевтическому воздействию [17]. Анализ клинических наблюдений показал, что на развитие ототоксичности влияют следующие факторы: доза и длительность назначения препарата; заболевания почек с нарушением выделительной функции, в том числе в результате непосредственного нефротоксического действия аминогликозида; при одновременном назначении аминогликозида и петлевых диуретиков, которые ускоряют проникновение аминогликозида в эндолимфу; при одновременном назначении аминогликозида и другого ототоксического препарата.

Одним из вероятных механизмов ототоксичности является эксайтотоксическая активация

NMDA-рецепторов в улитке, что может привести к окислительному стрессу и гибели клеток [12]. В исследовании [18] установлено, что в механизме развития ототоксичности имеет значение нарушение аминогликозидами синтеза митохондриального белка в волосковых клетках внутреннего уха. Кроме ототоксичности известны и другие нарушения, такие как периферическая нейропатия, энцефалопатия, а также нервно-мышечная блокада, в основе которой лежит пресинаптическое ингибирование количественного высвобождения ацетилхолина в нервно-мышечном соединении и связывание аминогликозидов с комплексом ацетилхолиновых рецепторов с последующим истощением кальция. Нейротоксические осложнения аминогликозидов чаще встречаются у пациентов с повышенной проницаемостью ЦНС. Первоначально нейромышечные блокирующие эффекты были установлены со стрептомицином у пациентов с туберкулёзом, а затем обнаружены у амикацина, тобрамицина, гентамицина и канамицина [3].

Противотуберкулёзные препараты (ПТП). Особенность применения ПТП заключается в необходимости использовать комбинацию препаратов с различным механизмом действия в отношении возбудителя туберкулеза, при этом в схему могут входить препараты со сходным профилем безопасности. Изониазид, этамбутол и циклосерин могут вызывать побочные эффекты как центральной, так и периферической нервной системы.

Изониазид — основной препарат, входящий вместе с рифампицином, пиперазидом и этамбутолом в стандартный режим химиотерапии для лечения впервые выявленных больных при сохранённой чувствительности к ним микобактерий туберкулёза (МБТ) [19]. Поражение нервной системы у впервые выявленных больных туберкулёзом при приёме изониазида может проявляться головной болью, головокружением, нарушением сна, энцефалопатией, невритом или атрофией зрительного нерва, полиневритами, мышечными подергиваниями и судорогами [20, 21]. Основным механизмом токсического действия изониазида является снижение содержания пиридоксальфосфата в тканях головного мозга, от уровня которого зависит процесс декарбоксилирования аминокислот и образование дофамина, ГАМК, серотонина. Изониазид вызывает угнетение активности моноаминоксидазы и повышение в ЦНС уровня биогенных аминов, что сопровождается нарушением процессов возбуждения—торможения ЦНС [21].

Циклосерин и теризидон (содержит в своем составе две молекулы циклосерина) используется в схемах лечения больных туберкулёзом при наличии устойчивости МБТ к основным препаратам, особенно в схемах по лечению больных с множественной и широкой лекарственной устойчивостью

(МЛУ МБТ, ШЛУ МБТ) [22]. Нейротоксичность циклосерина может проявляться головной болью, головокружением, нарушением сна, дизартрией, нарушением ориентации, сопровождающейся потерей памяти, психозом, приступами клонических судорог, нарушением зрения [20, 23–25].

Оптическая нейропатия является известным нейротоксическим проявлением этамбутола. Считается, что нейропатия зрительного нерва вторична по отношению к митохондриальной дисфункции, вызванной этамбутолом. При патоморфологических исследованиях были выявлены демиелинизирующие поражения зрительного нерва и хиазмы у пациентов с этамбутол-индуцированной оптической нейропатией [12].

Наибольшим потенциалом периферического нейротоксического действия обладают (по убывающей): изониазид, линезолид, циклосерин, протионамид, этамбутол, аминокликозиды. Вероятность развития и выраженность симптоматики периферической полинейропатии зависят от дозы, длительности и пути введения препарата, сочетания нескольких нейротоксичных ПТП в составе режима [26].

Частота нейротоксических реакций у больных туберкулёзом. В структуре нежелательных побочных реакций (НПР), возникающих при химиотерапии туберкулёза, на неврологические симптомы приходится от 12 до 24% [27, 28].

Как показал анализ НПР у больных туберкулёзом с МЛУ МБТ, получавших лечение по схеме из 6 препаратов с включением капреомицина, офлоксацина, циклосерина, головные боли отмечались у 25,7% пациентов, психические расстройства (психозы и депрессии) встречались в 13,6% случаев; в 10,3% — нарушения сна, периферическая нейропатия — у 4,9%, судороги и судорожные припадки — у 4,4%. Редкими побочными реакциями были необычные реакции со стороны органов зрения — вспышки в глазах (1,2%) [29].

По данным исследования [30], в группе больных туберкулёзом (437 человек) с МЛУ возбудителя, получавших химиотерапию по аналогичной схеме, и лечение которых осложнялось хотя бы одной НПР, неврологические нарушения встречались почти у каждого второго пациента (50,8%) из группы. Наиболее часто встречались нарушения сна (64,9%) и головная боль (32,0%). Депрессивные расстройства в виде тревоги (39,6%) и подавленности (22,1%) встречались почти у каждого третьего пациента, при этом 6 пациентам требовалась отмена ПТП и назначение антидепрессантов. Авторы представили хронологию появления неврологических симптомов: в начале интенсивной терапии появлялись раздражительность, возбуждение, нарушение сна, затем сменялись подавленностью, тревогой и появлением головной боли. Выраженное нарушение психической деятельности

в виде психоза развивалось в конце интенсивной или в начале поддерживающих фаз лечения.

При лечении больных с МЛУ/ШЛУ возбудителя и включением линезолида в схемы химиотерапии, наряду с фторхинолонами и аминокликозидами, преобладали нейротоксические реакции в виде периферического неврита и зрительного неврита [31–33], причём отмена линезолида была только в случаях применения дозы в 600 мг или выше [34]. Для линезолид-ассоциированной невропатии характерна последовательность появления симптомов — от ног к рукам, от дистальных к проксимальным отделам, что обусловлено митохондриальным повреждением с последующей аксональной дегенерацией так называемых мелких (немиелинизированных) волокон и, в первую очередь, самых длинных, идущих к дистальным отделам нижних конечностей [26].

Коллективом авторов [35] представлена характеристика безопасности новых схем химиотерапии с включением нового препарата бедаквилин. В комбинацию также входили линезолид, фторхинолоны, аминокликозиды и другие ПТП. Наиболее частыми осложнениями со стороны ЦНС являлись головная боль и головокружение (10,2%), со стороны периферической нервной системы — периферическая нейропатия и парестезии (4,2%). Наиболее частыми психиатрическими нежелательными реакциями являлись нарушения сна (10,5%), беспокойство (3,2%) и депрессия (2,7%). Авторы отмечают, что у всех пациентов с такими нарушениями схема лечения содержала производное циклосерина — теризидон.

Заключение

Нейротоксические побочные эффекты, вызванные антибиотиками, могут иметь множество неврологических проявлений. Пациенты с предшествующим заболеванием ЦНС, почечной недостаточностью и пожилым возрастом могут быть особенно уязвимы. Другими важными факторами, которые следует учитывать, является совместное применение препаратов с нейротоксическим действием с другими лекарственными средствами с нейротоксическим и/или нефротоксическим эффектом. Такая ситуация характерна для лечения больных туберкулёзом, особенно с МЛУ и ШЛУ возбудителя. Важно учитывать особенности метаболизма препаратов, обусловленных полиморфизмом генов ферментов биотрансформации, и состояние органов, ответственных за обезвреживание и выведение токсичных метаболитов. Поэтому ранняя диагностика проявлений нейротоксичности лекарственных средств и комплексных схем необходима для минимизации побочных эффектов, своевременной коррекции и полноценного лечения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bangert M.K., Hasbun R. Neurological and Psychiatric Adverse Effects of Antimicrobials. *CNS Drugs* 2019 Aug; 33 (8): 727–753.
2. Warstler A., Bean J. Antimicrobial-induced cognitive side effects. *Ment Health Clin* 2016; 6 (4): 207–214.
3. Grill M.F., Maganti R.K. Neurotoxic Effects Associated With Antibiotic Use: Management Considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72 (3): 381–393.
4. Stahlmann R., Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: An update. *Drugs Aging* 2010; 27: 193–209.
5. Bandettini di Poggio M., Anfosso S., Audenino D., Primavera A. Clarithromycin-induced neurotoxicity in adults. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 313–318.
6. Постников С.С., Костылева М.Н., Грацианская А.Н., Ермилин А.Е. и др. Нейротоксичность лекарств. Качественная клиническая практика. — 2017. — № 4. — С. 68–72. / Postnikov S.S., Kostyleva M.N., Gratsianskaya A.N., Ermilin A.E. i dr. Nejtoksichnost' lekarstv. Kachestvennaya klinicheskaya praktika 2017; 4: 68–72. [in Russian]
7. Bhattacharyya S., Darby R.R., Berkowitz A.L. Antibiotic-induced neurotoxicity. *Curr Infect Dis Rep* 2014; 16: 448.
8. Bhattacharyya S., Darby R.R., Raibagkar P., Gonzalez Castro L.N., Berkowitz A.L. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology* 2016 Feb; 17.
9. Skelly M.K., Wattlege B.A., Starr K.E., Sellick J. A., Mergenhagen K.A. Psychiatric Adverse Effects of Antibiotics. <https://www.psychiatristtimes.com/special-reports/> November 29, 2019.
10. Sowell R.S., Pinner N. A. Quinolone Neurotoxicity: How to Avoid or Minimize the Risk. *Patient Care* 2009; 49: 17.
11. Кузьмина А. В., Титова А. Р., Поликарпова Т. С., Асеева И. Л., Поливанов В. А. Классовые эффекты фторхинолонов: дисгликемия и психические нарушения. Лечащий врач. — 2018. — № 10. — С. 87–90. / Kuz'mina A. V., Titova A. R., Polikarpova T. S., Asetskaya I. L., Polivanov V. A. Klassovye efekty ftorkhinolonov: disglikemiya i psikhicheskie narusheniya. Lechashchij Vrach 2018; 10: 87–90. [in Russian]
12. Rezaei N.J., Bazzazi A.M., Naseri Alavi S.A. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study. *Neurol India* 2018; 66: 1732–1740.
13. Kamath A. Fluoroquinolone induced neurotoxicity: A review. *J Adv Pharm Edu Res* 2013; 3: 72–75.
14. Ilgin S., Can O.D., Altı O., Ucel U.I., Sener E., Guven I. Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: Evaluation of possible underlying mechanisms. *Toxicol Mech Methods* 2015; 25: 374–381.
15. Fletcher J., Aykroyd L.E., Feucht E.C., Curtis J.M. Early onset probable linezolid-induced encephalopathy. *J Neurology* 2010; 257: 433–435.
16. Kishor K., Dhasmana N., Kamble S.S., Sahu R.K. Linezolid Induced Adverse Drug Reactions — An Update. *Curr Drug Metab* 2015; 16 (7): 553–559.
17. Вавилова А.А., Кочергин Г.А. К вопросу о вестибулотоксическом действии антибиотиков-аминогликозидов. РМЖ. 2017. — № 6. — С. 435–438. / Vavilova A.A., Kochergin G.A. K voprosu o vestibulotoksicheskom dejstvii antibiotikov-aminoglikozidov. RMZh 2017; 6: 435–438. [in Russian]
18. Barnhill A.E., Brewer M.T., Carlson S.A. Adverse effects of antimicrobials via pre-dictable or idiosyncratic inhibition of host mitochondrial components. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (8): 4046–4051.
19. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. М.: 2014. — 43 с. / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya. M.: 2014; 43. [in Russian]
20. Kass J.S., Shandera W.X. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs* 2010 Aug; 24 (8): 655–667.
21. Толькова Т. Е. Влияние пиридоксина и препаратов гидразидов изоникотиновой кислоты на нервную систему при лечении туберкулеза. Туберкулёз и болезни лёгких. — 2018. — Т. 96. — № 11. — С. 69–73. / Tjulkova T. E. Vliyanie piridoksina i preparatov gidrazida izonikotinovoy kisloty na nervnuyu sistemu pri lechenii tuberkuleza. Tuberkulez i Bolezni Legkikh 2018; 96: 11: 69–73. [in Russian]
22. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Издание третье. М.: 2015. — 68 с. / Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza organov dykhaniya s mnozhestvennoj i širokoj lekarstvennoj ustojchivost'ju vozбудителя. Izdanie tret'e. M.: 2015; 68. [in Russian]
23. Kwon H.M., Kim H.K., Cho J., Hong Y.H., Nam H. Cycloserine-induced encephalopathy: evidence on brain MRI. *Eur J Neurol* 2008; 15: 60–61.
24. Kim S., Kang M., Cho J.H., Choi S. Reversible magnetic resonance imaging findings in cycloserine-induced encephalopathy: A case report. *Neurology Asia* 2014; 193: A3792.
25. Jain M., Lewis C., Moriarty M., Hussain S. Neuropsychiatric toxicity of cycloserine in multidrug tuberculosis patient with reversible MRI changes. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 19 (4): 417–419.
26. Иванова Д.А., Заруди Ж.Х., Иванова Т.И. Периферическая полиневропатия на фоне противотуберкулёзной химиотерапии. Туберкулёз и социально значимые заболевания. — 2014. — № 3. — С. 58–64. / Ivanova D.A., Zarudi Zh.Kh., Ivanova T.I. Perifericheskaya polinevropatiya na fone protivotuberkuleznoj khimioterapii. Tuberkulez i Sotsial'no Znachimye Zabolevaniya 2014; 3: 58–64. [in Russian]
27. Баласанянц Г. С., Суханов Д. С. Побочные действия противотуберкулёзных препаратов и методы их устранения. Изд. 3-е дополненное. СПб.: 2014. — 64 с. / Balasanyants G. S., Sukhanov D. S. Pobochnye dejstviya protivotuberkuleznykh preparatov i metody ikh ustraneniya. Izd. 3-e dopolnennoe. SPb.: 2014; 64. [in Russian]
28. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом. Туберкулёз и болезни лёгких. — 2017. — Т. 95. — № 6. — С. 22–29. / Ivanova D. A., Borisov S. E. Spekr i faktory riska nezhe-latel'nykh pobochnykh reaktzij pri lechenii vperve vyjav- lennykh bol'nykh tuberkulezom. Tuberkulez i Bolezni Legkikh 2017; 95: 6: 22–29. [in Russian]
29. Токтонова А. А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулёзные препараты второго ряда у больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулёз и болезни лёгких. — 2017. — Т. 95. — № 10. — С. 63–67. / Toktonova A. A. Chastota i kharakter pobochnykh reaktzij na protivotuberkuleznye preparaty vtorogo ryada u bol'nykh tuberkulezom s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'ju vozбудителя. Tuberkulez i Bolezni Legkikh 2017; 95: 10: 63–67. [in Russian]
30. Шеерцов Д. Ю., Филинук О. В., Буинова Л. Н., Земляная Н. А., Кабанец Н. Н., Аллиуев А. С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулёзом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Туберкулёз и болезни лёгких. — 2018. — Т. 96. — № 3. — С. 35–43. / Sheegertsov D. Jyu., Filinyuk O. V., Bujnova L. N., Zemlyanaya N. A., Kabanets N. N., Alliluev A. S. Nezhe-latel'nye pobochnye reaktzii pri lechenii bol'nykh tuberkulezom s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'ju vozбудителя. Tuberkulez i Bolezni Legkikh 2018; 96: 3: 35–43. [in Russian]
31. Abbate E., Vescovo M., Natiello M., Cufre M. et al. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with a combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine. *Antimicrob Chemother* 2012 Feb; 67 (2): 473–477.
32. Singla R., Caminero J.A., Jaiswal A., Singla N., Gupta S., Bali R.K., Behera D. Linezolid: an effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug-resistant tuberculosis treatment in India. *Eur Respir J* 2012 Apr; 39 (4): 956–962.
33. Koh W.J., Kang Y.R., Jeon K., Kwon O.J., Lyu J., Kim W.S., Shim T.S. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. *Antimicrob Chemother* 2012 Jun; 67 (6): 1503–1507.
34. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Alifanar J.W., Anger H.A., Caminero J.A. et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: Systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2012; 40:1430–1442.
35. Скрыгина Е. М., Гуревич Г. Л., Солодовникова В. В., Дюсюмкеева М. И., Сеткина С. Б., Журкин Д. М. Опыт применения новых режимов лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Беларусь. Туберкулёз и болезни лёгких. — 2018. — Т. 96. — № 8. — С. 5–14. / Skryagina E. M., Gurevich G. L., Solodovnikova V. V., Djusymikeeva M. I., Setkina S. B., Zhurkin D. M. Opyt primeneniya novykh rezhimov lecheniya tuberkuleza s mnozhestvennoj i širokoj lekarstvennoj ustojchivost'ju vozбудителя v Respublike Belarus'. Tuberkulez i Bolezni Legkikh 2018; 96: 8: 5–14. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Можокина Галина Николаевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной иммунологии, патологии и биотехнологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Москва

Самойлова Анастасия Геннадьевна — д. м. н., заместитель директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний», Москва