



Актуальные вопросы клиники и диагностики туберкулеза кожи

Н. Н. ПАРПИЕВА¹, Н. С. САИПОВА², Д. Б. РАХИМОВ¹, Ф. Б. МИРАДИЛОВА³

¹Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии им. Ш. А. Алимова, г. Ташкент, Узбекистан

²Ташкентский областной кожно-венерологический диспансер, г. Ташкент, Узбекистан

³Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Приведены сведения из 48 источников литературы по клиническим проявлениям и диагностике туберкулеза кожи.

Ключевые слова: туберкулез кожи, папулонекротический туберкулез кожи, проба с диаскинтестом

Для цитирования: Парпиева Н. Н., Саипова Н. С., Рахимов Д. Б., Мирадилова Ф. Б. Актуальные вопросы клиники и диагностики туберкулеза кожи // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 52-57. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-52-57>

The topical issues of symptoms and diagnosis of cutaneous tuberculosis

N. N. PARPIEVA¹, N. S. SAIPOVA², D. B. RAKHIMOV¹, F. B. MIRADILOVA³

¹Sh. A. Alimov Republican Special Scientific Practical Medical Center of Phthiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

²Tashkent Regional Dermatovenereologic Dispensary, Tashkent, Uzbekistan

³Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

ABSTRACT

The article presents data from 48 publications about clinical signs and diagnostics of cutaneous tuberculosis.

Key words: cutaneous tuberculosis, papulonecrotic tuberculid, Diaskintest

For citations: Parpieva N.N., Saipova N.S., Rakhimov D.B., Miradilova F.B. The topical issues of symptoms and diagnosis of cutaneous tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 10, P. 52-57. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-52-57>

Для корреспонденции:

Саипова Нодира Садуллаевна
E-mail: nona0989@mail.ru

Correspondence:

Nodira S. Saipova
Email: nona0989@mail.ru

Туберкулез кожи (ТК) вызывается микобактериями туберкулеза (МБТ) *M. tuberculosis* и *M. bovis*, развивается при гематогенной либо лимфогенной диссеминации инфекции из очагов туберкулеза в легких, лимфатических узлах, костях и относится к редким разновидностям внелегочного туберкулеза [19, 43].

На фоне широкого распространения туберкулезной инфекции в мире отмечаются редкие случаи ТК [1, 8, 16-18, 20, 21, 33, 41, 43, 51]. Кожные формы регистрируются в числе «прочих» разновидностей внелегочного туберкулеза, занимая 5-е место после туберкулеза костей и суставов, лимфатических узлов, мочеполовой и пищеварительной систем [5, 9, 11, 15]. По разным данным, случаи ТК составляют менее 0,1% в структуре заболеваемости туберкулезом в целом [5], а от общего числа больных внелегочным туберкулезом – около 1,5% [19, 30, 33, 41, 43, 48, 51]. Однако большинство исследователей считают, что данные официальной статистики значительно меньше числа реально существующих больных [5, 8, 22, 38]. ТК может развиваться как у пациентов с активным туберкулезом внутренних органов, так и у лиц, ранее переболевших туберкулезом, и даже у лиц, ранее не инфицированных при внедрении МБТ в кожу [11, 19]. Однако, независимо от способа заражения и пути распространения, туберкулез в

коже развивается редко из-за особенностей ее васкуляризации, сравнительно низкой температуры, особенности pH, значительной аэрации и других барьерных свойств [2, 6, 10, 15].

Специфические туберкулезные поражения кожи отличаются эпидемиологическим и клиническим полиморфизмом [1, 2]. В середине прошлого столетия практически исчезли описанные О. Н. Подвысоцкой (1927 г.) тяжелые калечащие формы туберкулезной волчанки и скрофулодермы [5, 22]. Однако в 70-80-е годы XX в. наметилась тенденция накопления контингентов больных ТК, одной из причин стали рецидивы заболевания, особенно при рассеянных формах [32]. Основной причиной резервирования ТК в популяции считают низкий уровень активного выявления больных. Так, по данным С. А. Иванько [9], 94,1% больных ТК являются «пассивно», т. е. при обращении их в лечебные учреждения. При этом срок от появления изменений на коже до обращения к врачу колеблется от 3 мес. до 3 лет. У 70% больных при первичном обращении ошибочный диагноз устанавливается несмотря на визуально определяемые симптомы ТК [22]. Это свидетельствует о незнании клиники и навыков диагностики ТК, отсутствии настойчивости по ТК у врачей разного профиля [7]. Важными факторами являются: разнообразие кли-

нических проявлений ТК [35], их сходство с различными дерматозами; учащение случаев стертого, малосимптомного течения; наличие осложнений при присоединении вторичной инфекции и экзематизации, комбинация нескольких клинических форм ТК [15, 27, 31, 50], атипичные варианты [27, 48, 49] маскирующие ТК под неспецифические дерматозы [4, 11, 22, 26, 36]. МБТ при ТК редко выявляются доступными лабораторными методами, отсутствуют и четкие морфологические признаки ТК, а ответ на лечение наблюдается лишь со временем [11]. Описаны случаи вульгарной волчанки [4, 24, 29, 36, 46], индуративной эритемы [18, 22, 45], лихеноидного и колликувативного [20, 38], бородавчатого [11], папулонекротического [11, 19] ТК, ошибочно диагностированные как различные дерматозы.

Наиболее распространенным принципом классификации является подразделение ТК на истинный (гранулематозный) и диссеминированный (гиперергический или туберкулиды) [8, 11, 22]. В соответствии с классификацией ТК, принятой в клинической практике, папулонекротический туберкулез (ПНТк), наряду с лихеноидным и индуративным, относится к диссеминированным формам [2, 12, 15, 19]. Эти формы наиболее сложны в диагностике, поскольку посеvy биопсийного материала роста культуры МБТ не дают, но ДНК *M. tuberculosis* при ПЦР-диагностике обнаруживается часто [5].

В настоящее время признается несомненная этиология *M. tuberculosis* при ПНТк [12, 28, 34, 43, 50].

ПНТк (*tuberculosis cutis papulonecrotica; papulonecrotic tuberculid*) представляет собой аллергический васкулит туберкулезной этиологии у больных с выраженной реакцией гиперчувствительности замедленного типа [15, 19, 42]. Возникает преимущественно при хроническом течении первичного туберкулеза в результате периодической гематогенной диссеминации небольшого количества МБТ. Болеют в основном дети и подростки, а также женщины в возрасте 16-40 лет. Высыпания располагаются на любых участках кожи, но чаще это разгибательные поверхности конечностей, ягодицы, голени, туловище, ушные раковины, лицо, суставы. Высыпания в виде узелков величиной с чечевицу, диаметром 1-3 мм, появляются приступообразно, локализуются симметрично. Элементы многочисленные, более или менее сгруппированные, плотные, буровато-фиолетовые. В их центре образуются гнойные некротические корочки. Они заживают «штампованными» рубчиками, окаймленными фиолетовым ободком. Эволюция и рубцевание отдельных очагов длятся 4-8 нед. Из-за неравномерного появления новых высыпаний отмечаются элементы в разных стадиях развития. Заболевание рецидивирует обычно ранней весной и зимой, летом не проявляется. ПНТк нередко сочетается с туберкулезом лимфатических узлов, туберкулезом легких, костей, индуративной эритемой. Первичный очаг (в легких, лимфатических узлах, костях и суставах) чаще не-

активный. Между обострениями общее состояние больных обычно не изменяется. Туберкулиновые пробы, как правило, положительны, МБТ обнаруживаются в единичных случаях [5, 11, 12, 19, 28, 42, 47, 50].

Различают несколько разновидностей ПНТк. У детей в препубертатном и пубертатном возрасте – это *acnitis*, высыпания, напоминающие вульгарные угри. У подростков и юношей – *folliculitis* – более глубокая пустулезная разновидность с фолликулярными элементами на коже туловища и нижних конечностей. При *acne cachecticorum* появляются папулопустулы с характерными кратероформными язвами и оспенноподобными рубцами. У ослабленных, астенизированных больных возможно появление более крупных уплотненных элементов, представляющих ПНТк, трансформирующийся в уплотненную эритему Базена без выраженных некротизации и изъязвления [12]. Описаны сочетанные поражения ПНТк с вульгарной волчанкой [50]. Имеется также особая форма поражений кожи лица – розацеаподобный туберкулид Левандовского, которая рассматривается некоторыми авторами как разновидность ПНТк, другими – как форма милиарного диссеминированного люповозного ТК [2, 19, 32]. Диагноз ПНТк ставится на основе клинических проявлений, характерного расположения патологических элементов, оставляющих после заживления глубокие рубчики, наличия других локализаций туберкулеза, положительных результатов туберкулиновых и других иммунологических тестов и указаний в анамнезе на контакт с больным туберкулезом.

В диагностике ТК разных локализаций для выявления в клиническом материале МБТ используются классические микробиологические методы, основанные на фенотипических особенностях возбудителя (бактериоскопия патологического материала, окрашенного по Цилю – Нильсену; люминесцентная микроскопия; светодиодная (LED) люминесцентная микроскопия; посеvy на плотные среды Левенштейна – Йенсена и Финна-П и жидкие среды) и молекулярно-генетические методы. Использование современного культивирования МБТ на жидких средах повышает выявляемость возбудителя на 10% по сравнению с плотными средами, широко используются автоматизированные системы Bactec MGIT 960, ускоряющие получение результата по сравнению с посевом на плотные питательные среды [23, 25, 34, 36, 39, 40, 44].

При диагностике ТК используют иммунологические тесты на туберкулез, например QuantiFERON®-TB Gold, T-SPOT.TB [37, 40, 41], кожная проба с диаскинтестом [4]. Кожная проба с диаскинтестом показала свою эффективность в диагностике туберкулезной инфекции независимо от локализации специфических изменений [3, 13, 14].

Неоспорима диагностическая ценность гистологического метода исследования в диагностике ТК.

При этом в центре очага в верхних частях дермы выявляется участок некроза эпидермиса, окруженный зоной неспецифического воспалительного инфильтрата, в периферических отделах которого выявляют типичные туберкулоидные структуры с казеозным некрозом. Выражены изменения сосудов – утолщение их стенок и инфильтрация воспалительными элементами (васкулит) [2, 19, 47]. Однако, учитывая, что при диссеминированных формах признаки туберкулеза появляются только после исчезновения неспецифических воспалительных явлений, необходимо проводить биопсию самых длительно существующих элементов [5, 11, 22].

Дифференцируют ТК от некротических угрей, масляных фолликулитов, бугоркового сифилида, кольцевидной гранулемы, узелкового некротического васкулита, злокачественного атрофирующего пустулеза [1, 2, 11, 12, 19, 28, 31, 42]. Лечение ПНТк проводится противотуберкулезными препаратами. При отсутствии противопоказаний применяют ультрафиолетовое облучение. Прогноз благоприятный при отсутствии тяжелых туберкулезных поражений внутренних органов. Приводим

из собственных наблюдений фотографии проявления ПНТк кожи (гистологически подтвержденного) у подростка 15 лет.

Кожно-патологический процесс носит распространенный характер, локализуется на коже лица и в области верхних век (рис. 1), туловища, конечностей (рис. 2). Элементом поражения являются папулы темно-бурого цвета с синюшным оттенком размером до 0,2 см (рис. 1, 2). Элементы расположены рассеянно, отмечается эволюционный полиморфизм: наряду со свежими узелками, имеются элементы с некротизированными участками в центре, покрытые плотно сидящими геморрагическими корочками, а также атрофические рубчики округлой формы на местах ранее существовавших элементов. В области век элементы расположены скученно в виде небольшой бляшки, наряду с рубчиками имеются свежие папулы и корочки (рис. 3). Волосы и ногти не поражены. Субъективные ощущения: незначительный зуд.

Из биоптатов пораженной кожи МБТ всеми методами не выявлены. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ положительная – папула 16 мм, проба с диаскинтестом – положительная.



Рис. 1, 2 и 3 – фото пациентки с туберкулезом кожи (описание в тексте)

Fig. 1, 2 and 3 – the photo of the patient with cutaneous tuberculosis (described in the text)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абидов Х. А., Сон Т. Р., Чартаева А. Э. Современный взгляд на туберкулез кожи // *Medicus*. – 2016. – Т. 6, № 12. – С. 95-96.
2. Адашкевич В. П., Козин В. М. Туберкулез кожи: Кожные и венерические болезни. 2-е изд. – М.: Медицинская литература, 2009. – С. 137-148.
3. Аксенова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // *Доктор.Ру*. – 2017. – № 15 (144). – С. 9-15.

REFERENCES

1. Abidov Kh.A., Son T.R., Chartaeva A.E. The current view on cutaneous tuberculosis. *Medicus*, 2016, vol. 6, no. 12, pp. 95-96. (In Russ.)
2. Adaskevich V.P., Kozin V.M. *Tuberkulez kozhi: Kozhnye i venericheskie bolezni. 2-e izd.* [Cutaneous tuberculosis. Skin and sexually transmitted diseases. 2nd Ed.]. Moscow, Meditsinskaya Literatura Publ., 2009, pp. 137-148.
3. Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Tuberculosis in children: contemporary methods of prevention and early detection. *Doktor.Ru*, 2017, no. 15 (144), pp. 9-15. (In Russ.)

4. Арипова М. А., Хардикова С. А. Дифференциальная диагностика туберкулеза кожи // *Бюллетень сибирской медицины*. - 2014. - Т.13, № 5. - С. 203-208.
5. Беллендир Е. Н., Чужов А. Л., Чихарь А. М., Ариель Б. М. Патогенез и дифференциальная диагностика туберкулеза кожи. Часть 2. Дифференциальная диагностика туберкулеза кожи // *Пробл. туб.* - 2005. - № 12. - С. 50-55.
6. Герке А. Н. Кожный барьер и его дисфункция при болезнях кожи // *Vetpharma* - 2014. - № 6 (22). - С. 44-50.
7. Денисенко А. И., Лепешка М. П., Гаевская М. Ю. Актуальные вопросы преподавания темы «Туберкулез кожи» врачам-интернам по специальности «общая практика и семейная медицина» // *Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция*. - 2015. - № 31 (22). - С. 102.
8. Заславский Д. В., Егорова Ю. С., Чупров И. Н., Оловянишников И. О., Гурковская Я. Ю., Сыдилов А. А., Чужов А. Л., Овчинникова Ю. Э., Довгальюк И. Ф., Старшинова А. Диссеминированный туберкулез кожи // *Вестник дерматологии и венерологии*. - 2018. - Т. 94, № 2. - С. 69-77.
9. Иванько С. А., Сергеев Ю. В., Борисов С. Е., Матвеева М. В. Туберкулез кожи: старая, новая болезнь // *Хронические дерматозы: новые аспекты патогенеза и терапии. Инфекции, передаваемые половым путем: мат-лы юбилейной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора М. М. Желтакова / Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. - 2006. - № 1. - С. 75-76.
10. Ионеску М. А. Кожный барьер: структурные и иммунные изменения при распространенных болезнях кожи // *Росс. аллергологический журнал*. - 2014. - № 2. - С. 83-89.
11. Кабулбекова А. А., Оспанова С. А., Омар А. У., Саздыкова Ж. А. Туберкулез кожи: проблемы диагностики // *Вестник КазНМУ*. - 2012. - № 1. - С. 112-114.
12. Кириллова Т. В., Шумляева Т. М., Фролова И. П., Коломейцева Ю. В., Веселая Е. Н. Папулонекротический туберкулез кожи // *Вестник неотложной восстановительной медицины*. - 2015. - Т. 16, № 1-2. - С. 20-23.
13. Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // *Туб. и болезни легких*. - 2020. - Т. 98, № 8. - С. 63-74. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
14. Кудлай Д. А., Старшинова А. А., Довгальюк И. Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа) // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. - 2020. - Т. 99, № 3. - С. 121-129.
15. Куштан И. В., Грабовская О. В., Теплюк Н. П., Варшавский В. А., Гришина В. Б., Самойлова А. В. Сочетание лихеноидного и колликативного туберкулеза кожи (скрофулодермы) // *РМЖ*. - 2016. - № 14. - С. 954-957.
16. Мазурик Е. Н., Жаксылыкова Д. Б. Туберкулезное заболевание кожи (клинический случай) // *Молодой ученый*. - 2019. - № 18. - С. 155-158.
17. Полищук Д. С., Полищук С. И., Комарницкая В. С. Клинические случаи локализованных форм туберкулеза кожи // *Украинский журнал дерматологии и венерологии, косметологии*. - 2014. - № 1 (52). - С. 83-87.
18. Попик О. В., Русак Ю. Э., Кузьмина Н. В., Альбанова В. И., Анциферова Ю. Е., Улитина И. В. Индуриативная эритема Базена // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. - 2012. - № 1. - С. 3.
19. Потейко П. И., Крутько В. С., Шевченко О. С., Ходош Э. М. Туберкулез кожи // *Медицина неотложных состояний*. - 2012. - № 7-8 (46-47). - С. 160-168.
20. Русак Ю. Э., Кузьмина Н. В., Анциферова Ю. Е., Улитина И. В., Попик О. В. Колликативный туберкулез кожи // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. - 2011. - № 4. - С. 21-23.
21. Тодорико Л. Д., Ильчишин Т. И. Клинический случай туберкулеза кожи // *Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция*. - 2015. - Т. 4, № 23. - С. 121-124.
22. Чужов А. Л. Клинико-морфологические особенности и диагностика различных форм туберкулеза кожи: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2009.
23. Шовкун Л. А., Франчук И. М., Кампос Е. Д., Константинова А. В., Ильина О. В. Инновационные технологии в иммунологической диагностике туберкулеза у контактных лиц из очагов туберкулезной инфекции // *Медицинский вестник юга России*. - 2014. - С. 116-119.
24. Adil M., Amin S. S., Saeed N., Mohtashim M., Priya A., Alam M., Charifa A., Oakley A. M. A case of giant lupus vulgaris // *Trop Doct.* - 2018. - Vol. 48, № 3. - P. 254-256.
4. Aripova M.A., Khardikova S.A. Differential diagnostics of cutaneous tuberculosis. *Bulleten Sibirskoy Meditsiny*, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 203-208. (In Russ.)
5. Bellendir E.N., Chuzhov A.L., Chikhar A.M., Ariel B.M. Pathogenesis and differential diagnostics of cutaneous tuberculosis. Part 2. Differential diagnostics of cutaneous tuberculosis. *Probl. Tub.*, 2005, no. 12, pp. 50-55. (In Russ.)
6. Gerke A.N. Skin barrier and its dysfunction in skin diseases. *Vetpharma*, 2014, no. 6 (22), pp. 44-50. (In Russ.)
7. Denisenko A.I., Lepeshka M.P., Gaevskaya M.Yu. Topical issues of teaching the topic of Cutaneous Tuberculosis to residents specializing in general practice and family medicine. *Tuberkulez, Legochnye Bolezni, VICH-Infektsiya*, 2015, no. 31 (22), pp. 102. (In Russ.)
8. Zaslavskiy D.V., Egorova Yu.S., Chuprov I.N., Olovyanishnikov I.O., Gurkovskaya Ya.Yu., Sydikov A.A., Chuzhov A.L., Ovchinnikova Yu.E., Dovgalyuk I.F., Starshinova A. Disseminated cutaneous tuberculosis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2018, vol. 94, no. 2, pp. 69-77. (In Russ.)
9. Ivanko S.A., Sergeev Yu.V., Borisov S.E., Matveeva M.V. *Skin tuberculosis: old new disease. Chronic dermatosis: new aspects of pathogenesis and therapy. Sexually transmitted infections. Mat-ly yubileynoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyaschennoy pamyati professora M. M. Zheltakova. Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii*. [Abst. Book of the Anniversary Scientific Practical Conference in memory of Prof. M. M. Zheltakov. Modern problems of dermatovenerology, immunology and medical cosmetology]. 2006, no. 1, pp. 75-76. (In Russ.)
10. Ionescu M.A. Skin barrier: structural and immune changes in disseminated skin diseases. *Ross. Allergologicheskyy Zhurnal*, 2014, no. 2, pp. 83-89. (In Russ.)
11. Kabulbekova A.A., Ospanova S.A., Omar A.U., Sazdykova Zh.A. Cutaneous tuberculosis: diagnostic challenges. *Vestnik KazNMU*, 2012, no. 1, pp. 112-114. (In Russ.)
12. Kirillova T.V., Shumlyayeva T.M., Frolova I.P., Kolomeytseva Yu.V., Veselaya E.N. Papulonecrotic tuberculid. *Vestnik Neotlozhnoy i Vosstanovitelnoy Meditsiny*, 2015, vol. 16, no. 1-2, pp. 20-23. (In Russ.)
13. Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 8, pp. 63-74. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
14. Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Tuberculous recombinant allergen: 10-year experience of using this test in children and adolescents in the Russian Federation (data of meta analysis). *Pediatriya. Journal im. G.N. Speranskogo*, 2020, vol. 99, no. 3, pp. 121-129. (In Russ.)
15. Kushtan I.V., Grabovskaya O.V., Teplyuk N.P., Varshavskiy V.A., Grishina V.B., Samoylova A.V. Concurrent tuberculosis cutis lichenoides and tuberculosis cutis colliquativa. *RMJ*, 2016, no. 14, pp. 954-957. (In Russ.)
16. Mazurik E.N., Zhaksylykova D.B. Cutaneous tuberculosis (a clinical case). *Molodoy Ucheny*, 2019, no. 18, pp. 155-158. (In Russ.)
17. Polischuk D.S., Polischuk S.I., Komarnitskaya V.S. Clinical cases of local forms of cutaneous tuberculosis. *Ukrainskiy Zhurnal Dermatologii i Venerologii, Kosmetologii*, 2014, no. 1 (52), pp. 83-87. (In Russ.)
18. Popik O.V., Rusak Yu.E., Kuzmina N.V., Albanova V.I., Antsiferova Yu.E., Ulitina I.V. Bazin disease. *Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney*, 2012, no. 1, pp. 3. (In Russ.)
19. Poteyko P.I., Krutko V.S., Shevchenko O.S., Khodosh E.M. Cutaneous tuberculosis. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoyaniy*, 2012, no. 7-8 (46-47), pp. 160-168. (In Russ.)
20. Rusak Yu.E., Kuzmina N.V., Antsiferova Yu.E., Ulitina I.V., Popik O.V. Tuberculosis cutis colliquativa. *Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney*, 2011, no. 4, pp. 21-23. (In Russ.)
21. Todoriko L.D., Ilchishin T.I. A clinical case of cutaneous tuberculosis. *Tuberkulez, Legochnye Bolezni, VICH-Infektsiya*, 2015, vol. 4, no. 23, pp. 121-124. (In Russ.)
22. Chuzhov A.L. *Kliniko-morfologicheskiye osobennosti i diagnostika razlichnykh form tuberkuleza kozhi. Avtoref. diss. kand. med. nauk*. [Clinical and morphological features and diagnostics of various forms of skin tuberculosis. Synopsis of Cand. Diss.]. Moscow, 2009.
23. Shovkun L.A., Franchuk I.M., Campos E.D., Konstantinova A.V., Ilyina O.V. Innovative technologies in the immunological diagnostics of tuberculosis in those exposed to tuberculosis infection. *Meditsinskiy Vestnik Yuga Rossii*, 2014, pp. 116-119. (In Russ.)
24. Adil M., Amin S.S., Saeed N., Mohtashim M., Priya A., Alam M., Charifa A., Oakley A.M. A case of giant lupus vulgaris. *Trop Doct.*, 2018, vol. 48, no. 3, pp. 254-256.

25. Agarwal P, Singh E.N., Agarwal U.S., Meena R., Purohit S., Kumar S. The role of DNA polymerase chain reaction, culture and histopathology in the diagnosis of cutaneous tuberculosis // *Int. J. Dermatol.* - 2017. - Vol. 56, № 11. - P. 1119-1124.
26. Arango-Ferreira C., Zapata-Muñoz C.M., Gotuzzo E. Cutaneous Tuberculosis Presenting as Mastitis in a Prepubertal Girl // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* - 2018. - Vol. 99, № 6. - P. 1360-1361.
27. Asmaa S.H., Hassam B. Cutaneous tuberculosis with an unusual appearance and location // *Pan. Afr. Med. J.* - 2019. - № 32. - P. 81. doi: 10.11604/pamj.2019.32.81.18206. eCollection 2019.
28. Bae S.H., Yun S.J., Lee J.B., Kim S.J., Lee S.C., Won Y.H. Papulonecrotic tuberculid: a rare skin manifestation in a child with mesenteric tuberculous lymphadenopathy // *Acta Derm. Venereol.* - 2017. - Vol. 4, № 97(1). - P. 137-138.
29. Borretta L., Green P. An atypical presentation of lupus vulgaris // *CMAJ.* - 2017. - Vol. 189, № 12. - P. E469.
30. Charifa A., Oakley A.M. Cutaneous Tuberculosis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Feb 22.
31. Chen Q., Chen W., Hao F. Cutaneous tuberculosis: A great imitator // *Clin. Dermatol.* - 2019. - Vol. 37, № 3. - P. 192-199.
32. Conlledo R., Guglielmetti A., Sobarzo M., Woolvett F., Bravo F., González S., Fich F., Vial V. Lewandowsky's rosaceiform eruption: a form of cutaneous tuberculosis confirmed by pcr in two patients // *Dermatol. Ther (Heidelb)*. - 2015. - Vol. 5, № 1. - P. 67-76. doi: 10.1007/s13555-014-0066-x. Epub 2014 Dec 18.
33. Dicko A., Faye O., Fofana Y., Soumoutra M., Berthé S., Touré S., Traoré B., Guindo B., Tall K., Keita A., Kéita L., Coulibaly K., Keita S. Cutaneous tuberculosis in Bamako, Mali // *Pan. Afr. Med. J.* - 2017. - Vol. 8, № 27. - P. 102.
34. Fusano M., Arisi M., Petrilli G., Perantoni M., Calzavara-Pinton P., Venturini M. Cutaneous tuberculosis, a reemerging dermatologic diagnostic challenge // *J. Ital. Dermatol. Venereol.* - 2018. - Feb 7.
35. Gunawan H., Achdiat P.A., Hindritiani R., Essary E.D., Ningtias L.D., Siregar E.P., Sori P.R., Febrina D. Various cutaneous tuberculosis with rare clinical manifestations: A case series // *Int. J. Mycobacteriol.* - 2018. - Vol. 7, № 3. - P. 288-291.
36. Gunawan H., Lamsu G., Achdiat P.A., Suwarsa O., Hindritiani R. A rare case of multiple lupus vulgaris in a multifocal tuberculosis pediatric patient // *Int. J. Mycobacteriol.* - 2019. - Vol. 8, № 2. - P. 205-207.
37. Hill M.K., Sanders C.V. Cutaneous Tuberculosis // *Microbiol Spectr.* - 2017. - Vol. 5, № 1.
38. Kondo M., Iwata Y., Numata S., Saito K., Watanabe S., Kobayashi T., Nagai A., Iwata T., Arima M., Sugiura K. Case of lichenoid-lichen scrofulosorum: A rare variety of lichen scrofulosorum mimicking lichen planus in an elderly patient // *J. Dermatol.* - 2018. - Vol. 45, № 6. - P. e148-e149.
39. Maldonado-Bernal C., Ramos-Garibay A., Rios-Sarabia N., Serrano H., Carrera M., Navarrete-Franco G., Jurado-Santacruz F., Isibasi A. Nested polymerase chain reaction and cutaneous tuberculosis // *Am. J. Dermatopathol.* - 2019. - Vol. 41, № 6. - P. 428-435.
40. Malhotra S., Nair D., Ramesh V., Sehgal V.N. Comparative evaluation of molecular tests Vis-à-Vis culture and treatment response in the diagnosis of cutaneous tuberculosis // *Skinmed.* - 2018. - Vol. 9, № 16(5). - P. 301-303. eCollection 2018.
41. Mann D., Sant Anna F.M., Schmaltz C.A.S., Rolla V., Freitas D.F.S., Lyra M.R., Sampaio F.M.S., do Valle A.C.F., Lourenço M.C.S., Quintella L.P., Teichner T.C., Cavalcante S.C., Galhardo M.C.G. Cutaneous tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of 75 cases // *Int. J. Dermatol.* - 2019. - Sep 25.
42. Meghana V., Saravanan G., Karthikeyan K. Papulonecrotic Tuberculid // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* - 2017. - Vol. 97, № 4. - P. 987-988.
43. Morand J.J., Garnotel E., Simon F., Lightburn E. Cutaneous tuberculosis overview // *Med. Trop. (Mars)*. - 2006. - Vol. 66, № 3. - P. 229-236.
44. Murry W.T., Sharma S., Arora V.K., Bhattacharya S.N., Singal A. Cytomorphological spectrum and immunochemistry of cutaneous tuberculosis // *Diagn. Cytopathol.* - 2019. - Vol. 47, № 5. - P. 458-468.
45. Naik V.M., Hoogar M.B., Jain A., Lad P. Erythema induratum: a rare case with unusual presentation // *Int. J. Bioassays.* - 2017. - Vol. 6, № 3. - P. 5313-5316.
46. Prabha N., Daman-Arora R., Khare S., Sharma A. Lupus vulgaris of the pinna. A case report // *Iran. J. Otorhinolaryngol.* - 2019. - Vol. 31, № 105. - P. 247-249.
47. Santos J., Figueiredo A.R., Ferras C.E., Silveira V.L., de Modeiros V.L.S. Cutaneous tuberculosis: diagnosis, histopathologic and treatment. Part II // *An. Bras. Dermatol.* - 2014. - Vol. 88, № 4. - P. 545-555.
25. Agarwal P, Singh E.N., Agarwal U.S., Meena R., Purohit S., Kumar S. The role of DNA polymerase chain reaction, culture and histopathology in the diagnosis of cutaneous tuberculosis. *Int. J. Dermatol.*, 2017, vol. 56, no. 11, pp. 1119-1124.
26. Arango-Ferreira C., Zapata-Muñoz C.M., Gotuzzo E. Cutaneous Tuberculosis Presenting as Mastitis in a Prepubertal Girl. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2018, vol. 99, no. 6, pp. 1360-1361.
27. Asmaa S.H., Hassam B. Cutaneous tuberculosis with an unusual appearance and location. *Pan. Afr. Med. J.*, 2019, no. 32, pp. 81. doi: 10.11604/pamj.2019.32.81.18206. eCollection 2019.
28. Bae S.H., Yun S.J., Lee J.B., Kim S.J., Lee S.C., Won Y.H. Papulonecrotic tuberculid: a rare skin manifestation in a child with mesenteric tuberculous lymphadenopathy. *Acta Derm. Venereol.*, 2017, vol. 4, no. 97(1), pp. 137-138.
29. Borretta L., Green P. An atypical presentation of lupus vulgaris. *CMAJ*, 2017, vol. 189, no. 12, pp. E469.
30. Charifa A., Oakley A.M. *Cutaneous Tuberculosis. StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Feb 22.
31. Chen Q., Chen W., Hao F. Cutaneous tuberculosis: A great imitator. *Clin. Dermatol.*, 2019, vol. 37, no. 3, pp. 192-199.
32. Conlledo R., Guglielmetti A., Sobarzo M., Woolvett F., Bravo F., González S., Fich F., Vial V. Lewandowsky's rosaceiform eruption: a form of cutaneous tuberculosis confirmed by pcr in two patients. *Dermatol. Ther (Heidelb)*, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 67-76. doi: 10.1007/s13555-014-0066-x. Epub 2014 Dec 18.
33. Dicko A., Faye O., Fofana Y., Soumoutra M., Berthé S., Touré S., Traoré B., Guindo B., Tall K., Keita A., Kéita L., Coulibaly K., Keita S. Cutaneous tuberculosis in Bamako, Mali. *Pan. Afr. Med. J.*, 2017, vol. 8, no. 27, pp. 102.
34. Fusano M., Arisi M., Petrilli G., Perantoni M., Calzavara-Pinton P., Venturini M. Cutaneous tuberculosis, a reemerging dermatologic diagnostic challenge. *J. Ital. Dermatol. Venereol.*, 2018, Feb 7.
35. Gunawan H., Achdiat P.A., Hindritiani R., Essary E.D., Ningtias L.D., Siregar E.P., Sori P.R., Febrina D. Various cutaneous tuberculosis with rare clinical manifestations: A case series. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2018, vol. 7, no. 3, pp. 288-291.
36. Gunawan H., Lamsu G., Achdiat P.A., Suwarsa O., Hindritiani R. A rare case of multiple lupus vulgaris in a multifocal tuberculosis pediatric patient. *Int. J. Mycobacteriol.*, 2019, vol. 8, no. 2, pp. 205-207.
37. Hill M.K., Sanders C.V. Cutaneous Tuberculosis. *Microbiol. Spectr.*, 2017, vol. 5, no. 1.
38. Kondo M., Iwata Y., Numata S., Saito K., Watanabe S., Kobayashi T., Nagai A., Iwata T., Arima M., Sugiura K. Case of lichenoid-lichen scrofulosorum: A rare variety of lichen scrofulosorum mimicking lichen planus in an elderly patient. *J. Dermatol.*, 2018, vol. 45, no. 6, pp. e148-e149.
39. Maldonado-Bernal C., Ramos-Garibay A., Rios-Sarabia N., Serrano H., Carrera M., Navarrete-Franco G., Jurado-Santacruz F., Isibasi A. Nested polymerase chain reaction and cutaneous tuberculosis. *Am. J. Dermatopathol.*, 2019, vol. 41, no. 6, pp. 428-435.
40. Malhotra S., Nair D., Ramesh V., Sehgal V.N. Comparative evaluation of molecular tests Vis-à-Vis culture and treatment response in the diagnosis of cutaneous tuberculosis. *Skinmed.*, 2018, vol. 9, no. 16(5), pp. 301-303. eCollection 2018.
41. Mann D., Sant Anna F.M., Schmaltz C.A.S., Rolla V., Freitas D.F.S., Lyra M.R., Sampaio F.M.S., do Valle A.C.F., Lourenço M.C.S., Quintella L.P., Teichner T.C., Cavalcante S.C., Galhardo M.C.G. Cutaneous tuberculosis in Rio de Janeiro, Brazil: description of a series of 75 cases. *Int. J. Dermatol.*, 2019, Sep 25.
42. Meghana V., Saravanan G., Karthikeyan K. Papulonecrotic Tuberculid. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2017, vol. 97, no. 4, pp. 987-988.
43. Morand J.J., Garnotel E., Simon F., Lightburn E. Cutaneous tuberculosis overview. *Med. Trop. (Mars)*, 2006, vol. 66, no. 3, pp. 229-236.
44. Murry W.T., Sharma S., Arora V.K., Bhattacharya S.N., Singal A. Cytomorphological spectrum and immunochemistry of cutaneous tuberculosis. *Diagn. Cytopathol.*, 2019, vol. 47, no. 5, pp. 458-468.
45. Naik V.M., Hoogar M.B., Jain A., Lad P. Erythema induratum: a rare case with unusual presentation. *Int. J. Bioassays*, 2017, vol. 6, no. 3, pp. 5313-5316.
46. Prabha N., Daman-Arora R., Khare S., Sharma A. Lupus vulgaris of the pinna. A case report. *Iran. J. Otorhinolaryngol.*, 2019, vol. 31, no. 105, pp. 247-249.
47. Santos J., Figueiredo A.R., Ferras C.E., Silveira V.L., de Modeiros V.L.S. Cutaneous tuberculosis: diagnosis, histopathologic and treatment. Part II. *An. Bras. Dermatol.*, 2014, vol. 88, no. 4, pp. 545-555.

48. Shaofang Wu, Wu Wang, Huan Chen, Wen Xiong, Xin Song, Xinmin Yu. Perianal ulcerative skin tuberculosis. A case report // *Medicine (Baltimore)*. - 2018. - Vol. 97, № 22. - e10836. Published online 2018 Jun 1.
49. Tsai J., Chen G. S., Lan L. H., Lan C. C. Cutaneous tuberculid clinically resembling generalized granuloma annulare // *Clin. Exp. Dermatol.* - 2007. - Vol. 32, № 4. - P. 450-451.
50. Wang T. T., Liu H. J., Wang L. A Rare case of lupus vulgaris with papulonecrotic tuberculid and discoid lupus erythematosus // *Chin. Med. J. (Engl.)*. - 2017. - Vol. 130, № 17. - P. 2134-2135.
51. Zhang J., Fan Y. K., Wang P., Chen Q. Q., Wang G., Xu A. E., Chen L. Q., Hu R., Chen W., Song Z. Q., Hao F. Cutaneous tuberculosis in China - A multicentre retrospective study of cases diagnosed between 1957 and 2013 // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* - 2018. - Vol. 32, № 4. - P. 632-638.
48. Shaofang Wu, Wu Wang, Huan Chen, Wen Xiong, Xin Song, Xinmin Yu. Perianal ulcerative skin tuberculosis. A case report. *Medicine (Baltimore)*, 2018, vol. 97, no. 22, pp. e10836. Published online 2018 Jun 1.
49. Tsai J., Chen G.S., Lan L.H., Lan C.C. Cutaneous tuberculid clinically resembling generalized granuloma annulare. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2007, vol. 32, no. 4, pp. 450-451.
50. Wang T.T., Liu H.J., Wang L. A Rare case of lupus vulgaris with papulonecrotic tuberculid and discoid lupus erythematosus. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2017, vol. 130, no. 17, pp. 2134-2135.
51. Zhang J., Fan Y.K., Wang P., Chen Q.Q., Wang G., Xu A.E., Chen L.Q., Hu R., Chen W., Song Z.Q., Hao F. Cutaneous tuberculosis in China - A multicentre retrospective study of cases diagnosed between 1957 and 2013. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2018, vol. 32, no. 4, pp. 632-638.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр фтизиатрии и пульмонологии им. Ш. А. Алимова, Узбекистан, г. Ташкент

Партиева Наргиза Нусратовна
доктор медицинских наук, директор.

Рахимов Даврон Бахромович
заведующий детским отделением.

Саитова Нодира Сагдуллаевна
Ташкентский областной кожно-венерологический диспансер, кандидат медицинских наук, врач высшей категории – дерматовенеролог. Тел: +998933785128. E-mail: nona0989@mail.ru

Мирадилова Фируза Бахтияровна
Ташкентская медицинская академия, кандидат медицинских наук, ассистент.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Sh. A. Alimov Republican Special Scientific Practical Medical Center of Phthisiology and Pulmonology, Tashkent, Uzbekistan

Nargiza N. Parpieva
Doctor of Medical Sciences, Director.

Davron B. Rakhimov
Head of Pediatric Department.

Nodira S. Saipova
Tashkent Regional Dermatovenerologic Dispensary, Candidate of Medical Sciences, Physician of Superior Expert Category – Dermatovenerologist. Phone: +998933785128, Email: nona0989@mail.ru

Firuz B. Miradilova
Tashkent Medical Academy, Candidate of Medical Sciences, Assistant.

Поступила 14.12.2019

Submitted as of 14.12.2019



Проблема нейротоксичности лекарственных препаратов при лечении больных туберкулезом

Г. Н. МОЖОКИНА, А. Г. САМОЙЛОВА, И. А. ВАСИЛЬЕВА

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

РЕЗЮМЕ

Проанализированы данные 36 источников литературы о нейротоксических свойствах противотуберкулезных препаратов, их клинических проявлениях и механизмах нейротоксического действия. Выделены предрасполагающие факторы к развитию нейротоксичности и группы риска. Обоснована необходимость раннего выявления нейротоксичности схем химиотерапии для своевременной коррекции и полноценного лечения пациентов.

Ключевые слова: противотуберкулезные препараты, нежелательные реакции, нейротоксичность

Для цитирования: Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г., Васильева И. А. Проблема нейротоксичности лекарственных препаратов при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 58-63. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-58-63>

The problem of neurotoxicity of drugs in the treatment of tuberculosis patients

G. N. MOZHOKINA, A. G. SAMOYLOVA, I. A. VASILYEVA

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents the analysis of 36 publications about neurotoxic properties of anti-tuberculosis drugs, their clinical manifestations and mechanisms of the neurotoxic action. It specifies predisposing factors for the development of neurotoxicity and risk groups. It highlights the necessity of early detection of neurotoxicity caused by chemotherapy regimens for timely management and adequate treatment of patients.

Key words: anti-tuberculosis drugs, adverse events, neurotoxicity

For citations: Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Vasilyeva I.A. The problem of neurotoxicity of drugs in the treatment of tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 10, P. 58-63. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-58-63>

Для корреспонденции:

Можоккина Галина Николаевна
E-mail: mojokina@mail.ru

Correspondence:

Galina N. Mozhokina
Email: mojokina@mail.ru

В структуре нежелательных явлений, возникающих при химиотерапии больных туберкулезом, частота нейротоксических реакций варьирует в широком диапазоне – от 11-12% [8] до 24-26% [1, 11] и 50,8% [14]. Такой разброс данных обусловлен, с одной стороны, широким спектром побочных эффектов со стороны нервной системы, с другой – профилем безопасности препаратов, входящих в режимы химиотерапии, и различными механизмами действия на нервную систему.

Нейротоксичность – нередкое явление при применении лекарственных средств многих терапевтических классов, особенно антимикробных препаратов. Проявления нейротоксичности варьируют от ототоксичности, висцеральной нейропатии и нервомышечной блокады (поражение периферической нервной системы) до нарушения сознания, неспецифической энцефалопатии, судорог и неконвульсивного эпилептического статуса (поражение центральной нервной системы) [9]. Предрасполагающими факторами к развитию нейротоксичности являются способность лекарственных средств проникать в центральную нервную систему (ЦНС), определяемая состоянием гематоэнцефалического барьера и липофильностью препарата. Усиливает вероятность нейротоксичности лекарственных средств почечная и/или печеночная недостаточность с нарушением

элиминации препарата,отягощенный анамнез по нейропсихическим заболеваниям, а также пожилой возраст пациентов [9, 20, 36].

Для лекарственных препаратов, применяемых для лечения туберкулеза, характерен весь спектр нейротоксических реакций, которые могут проявляться в форме нарушений моторных, сенсорных функций (нарушается слух, зрение), эмоционального статуса, интегративных функций мозга, таких как память, обучение.

Наиболее часто поражение нервной системы у впервые выявленных больных туберкулезом регистрируют при приеме **изониазида**, оно может проявляться головной болью, головокружением, нарушением сна, невритом или атрофией зрительного нерва, периферическими полиневритами, мышечными подергиваниями и судорогами [13, 24]. Описана особая форма энцефалопатии, характерная для изониазида, при которой симптомы возникают спустя недели и даже месяцы после начала приема препарата, и проявляется преимущественно развитием психоза с изменениями на электроэнцефалограмме [30]. Изониазид обладает наибольшим потенциалом периферического нейротоксического действия. Нередко развившиеся нейротоксические реакции требуют отмены изониазида. Так, по данным [7], у 13,3% пациентов отменили изониазид

из-за токсических реакций со стороны ЦНС и у 11,5% – со стороны периферической нервной системы. В обзоре [13] подробно описаны доказанные механизмы действия изониазида, приводящие к нарушению процессов возбуждения и торможения в ЦНС, и возможные способы коррекции его токсического действия.

Нейротоксичность **циклосерина** может проявляться нарушением зрения, полиневритами, головной болью, головокружением, нарушением сна, дизартрией, нарушением ориентации, сопровождаться потерей памяти, психозом, приступами клонических судорог [22, 24, 25, 28].

Оптическая нейропатия является известным нейротоксическим проявлением при приеме **этамбутола**. Считается, что нейропатия зрительного нерва вторична по отношению к митохондриальной дисфункции, вызванной этамбутолом. При патологических исследованиях выявлены демиелинизирующие поражения зрительного нерва и хиазмы у пациентов с этамбутол-индуцированной оптической нейропатией [30].

Наиболее распространенным нейротоксическим эффектом, связанным с **аминогликозидами**, является ототоксичность (токсическое действие на внутреннее ухо, а также на вестибулокохлеарный нерв), обусловленная повышенной концентрацией этих препаратов в жидкостях внутреннего уха и продолжительным сроком их выведения. В результате кохлеотоксического действия развивается разной степени выраженности хроническая сенсоневральная тугоухость; в случае вестибуло-токсического действия в течение нескольких лет может сохраняться стойкое нарушение равновесия, мало поддающееся терапевтическому воздействию. Все аминогликозиды в той или иной степени обладают как вестибуло-, так и кохлеотоксичностью. При этом использование стрептомицина чаще вызывает вестибулярные расстройства, а канамицин и амикацин в большей степени ухудшают слух [2]. Проведенный авторами анализ клинических наблюдений показал, что на развитие ототоксичности влияют следующие факторы: доза и длительность приема препарата; заболевания почек с нарушением выделительной функции, в том числе в результате непосредственного нефротоксического действия аминогликозида; одновременное назначение аминогликозида и петлевых диуретиков, которые ускоряют проникновение аминогликозида в эндолимфу; одновременное назначение аминогликозида и другого ототоксического препарата. Одним из вероятных механизмов ототоксичности является эксайтотоксическая активация NMDA-рецепторов в улитке уха, что может привести к окислительному стрессу и гибели клеток [30]. В исследовании [16] установлено, что в механизме развития ототоксичности задействовано нарушение аминогликозидами синтеза митохондриального белка в волосковых клетках внутреннего уха.

Кроме ототоксичности, известны и другие нарушения, такие как периферическая невропатия, 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 у больных туберкулезом при применении стрептомицина, а затем обнаружены у амикацина и канамицина [20].

За последнее десятилетие выявлены новые аспекты профиля безопасности фторхинолонов. Ранее наиболее часто (от 1 до 6%) встречались побочные эффекты со стороны ЦНС, такие как бессонница, головная боль, головокружение, 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%) [35]. Недавние исследования показали, что фторхинолоны могут быть чаще связаны с делирием и психозом, чем считалось ранее. В 2018 г. Агентство по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) на основании анализа спонтанных сообщений, поступивших в базу данных FDA, пришло к выводу, что для фторхинолонов классовыми нежелательными лекарственными реакциями являются гипогликемия и психические нарушения: расстройства внимания, дезориентация, агитация, нервозность, снижение памяти, бред [18]. По данным базы данных национального центра фармаконадзора Франции [17], из 590 сообщений о развитии нейропсихических расстройств в 51% случаев указывалась спутанность сознания, в 27% – галлюцинации, в 13% – агитация, в 12% – бред, причем в 21,7% случаев нейротоксические реакции отнесены к категории серьезных, потребовавших госпитализации пациентов. Расстройства деятельности ЦНС наблюдали при использовании всех известных фторхинолонов для перорального применения, в основном у лиц пожилого возраста (средний возраст пациентов 66 лет). Проанализированы данные российской национальной базы спонтанных сообщений, зарегистрированных Росздравнадзором. Из 57 сообщений о нарушениях психики преобладали депрессия и галлюцинации (15 и 14 случаев), тревожное состояние и острый психоз (6 и 5 случаев). В 20 случаях в качестве подозреваемого фторхинолона указан левофлоксацин, в 9 случаях – моксифлоксацин, в 8 – офлоксацин, в 7 – ципрофлоксацин. Чаще всего нейропсихические нарушения развивались в течение первых 10 дней приема 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.

В обзоре [30] приведены сообщения о нейротоксических эффектах ципрофлоксацина, офлоксацина, левофлоксацина и гатифлоксацина, которые проявлялись в виде судорог, спутанности сознания, бессонницы, энцефалопатии, миоклонуса, токсического психоза, а также экстрапирамидных расстройств (нарушение походки, дизартрия). Однако G. V. Schmuck et al. на моделях *in vitro* гиппокампа крыс по анализу вызванных потенциалов показали низкую токсичность для офлоксацина, ципрофлоксацина и моксифлоксацина по сравнению с другими фторхинолонами [31]. Такие же данные получены и по результатам многоцентровых клинических исследований [29]. Наиболее частыми (до 70%) и тяжелыми нейротоксическими реакциями были на флороксацин, в результате чего препарат изъят из обращения. Некоторые исследователи предполагают связь между химической структурой хинолонов и их нейротоксическими эффектами. По данным [23], ципрофлоксацин, тосуфлоксацин, клинафлоксацин тесно связаны с эпилепсией. Однако левофлоксацин и моксифлоксацин не имеют специфических структурно-токсических взаимоотношений, но все же вызывают судороги. M. F. Grill и R. K. Maganti отмечают, что способность фторхинолонов проникать в ЦНС не всегда коррелирует с потенциальной эпилептогенностью. Так, например, офлоксацин, концентрация которого в спинномозговой жидкости составляет 50% от сывороточной, менее нейротоксичен, чем ципрофлоксацин, у которого этот показатель в половину меньше [20]. Авторы обзора [9] указывают, что судорожные реакции на фторхинолоны встречаются очень редко (0,9-2,0%) 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 своим рецептором или от активации возбуждающих NMDA-рецепторов. Другими рецепторами, которые могут играть роль в возбуждающем действии хинолонов на ЦНС, являются аденозиновые и аминокислотные рецепторы, дофаминовые и опиоидные рецепторы [30]. По мнению S. Ilgin et al. [21], в качестве возможного механизма нейротоксического действия может выступать повышенный окислительный стресс.

Линезолид может вызывать нейротоксичность в виде энцефалопатии, периферической невропатии, оптической невропатии, паралича Белла [6, 19], которые, по мнению K. Kishor et al. [26], могут влиять на приверженность пациента к лечению и мешать терапии. Механизм токсического действия линезолида, вероятно, связан с ингибированием фермента моноаминоксидазы, который отвечает за

метаболизм моноаминовых нейротрансмиттеров (дофамин, норэпинефрин и серотонин). Совместное применение линезолида с другими серотонинергическими препаратами может повысить риск возникновения гипертонических кризов и серотонинового синдрома [33].

Частота и проявление нейротоксических реакций у больных туберкулезом во многом зависят от схемы химиотерапии. Н. А. Степанова и др. [11] показали, что у впервые выявленных больных туберкулезом, получавших лечение по 1-му режиму химиотерапии, нежелательные реакции (НР) со стороны нервной системы проявлялись в виде головных болей у 26,3% или в виде расстройства сна у 18,4%. Включение в стартовый режим химиотерапии как минимум одного противотуберкулезного препарата (ПТП) резервного ряда ассоциируется с более высокой частотой НР и особенностями их спектра [4]. В частности, автор указывает на значимое повышение частоты ототоксических осложнений.

Анализ НР у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя, получавших лечение по схеме CmOfPtCsPasZ, показал, что головные боли отмечались у 25,7% пациентов, психические расстройства, такие как психозы и депрессии, встречались в 13,6% случаев, нарушения сна – в 10,3%, периферическая невропатия – в 4,9%, судороги и судорожные припадки – в 4,4%. Редкими НР были необычные проявления со стороны органов зрения – ощущение вспышек в глазах (1,2%) [12].

В исследовании [14] при лечении больных с МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) по схеме CmCs Fq PtoZPas неврологические НР встречались у 50,8% (из группы 437 человек), лечение которых осложнялось хотя бы одной НР. Нарушение сна (64,9%) и головная боль (32,0%) были наиболее частыми неврологическими нарушениями. Депрессивные расстройства, выражающиеся в виде тревоги (39,6%) и подавленности (22,1%), встречались у каждого третьего пациента, при этом 6 пациентам требовались отмена ПТП и назначение антидепрессантов, у 9 психоз купировался медикаментозно. Авторы представили хронологию неврологических симптомов: в начале интенсивной фазы химиотерапии появляются раздражительность, возбуждение, нарушение сна, затем присоединяются подавленность, тревога и головная боль. Выраженное нарушение психической деятельности в виде психоза развивалось в конце интенсивной или в начале поддерживающей фазы лечения.

При лечении больных с множественной/широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) МБТ схемами с включением линезолида преобладали нейротоксические реакции в виде периферического неврита и зрительного неврита [3, 15, 27, 32]. Отмена линезолида потребовалась только в случаях применения дозы 600 мг и выше [34].

В исследовании [10] проанализированы эффективность и безопасность новых режимов химиотерапии с включением бедаквилина и линезолида. Наиболее частыми осложнениями со стороны ЦНС являлись головная боль и головокружение (10,2%), со стороны периферической нервной системы – периферическая невропатия и парестезии (4,2%). Наиболее частыми психиатрическими НР являлись нарушения сна (10,5%), беспокойство (3,2%) и депрессия (2,7%). Авторы отмечают, что у всех пациентов с такими нарушениями схема лечения содержала теризидон.

В статье [6] проведена оценка безопасности режимов химиотерапии, сформированных согласно принципам рекомендаций Всемирной организации здравоохранения 2019 г. [37]. Основой режима считали бедаквилин, вторым препаратом назначали линезолид в дозе 600 мг/сут, следующим включали циклосерин или теризидон. Четвертым по частоте назначения был один из фторхинолонов IV генерации (преимущественно моксифлоксацин). Нейротоксические реакции преобладали в структуре НР 3-4-й степени тяжести. К тяжелым нейротоксическим реакциям отнесены случаи значительного прогрессирования когнитивной дисфункции, тяжелой бессонницы с нарушением повседневной активности пациента, депрессии, повторных приступов *grand mal*, а также развитие тяжелой периферической невропатии, связанной с приемом линезолида (у 7,4% пациентов). Снижение слуха, головокружение развились у 6,6% человек. Именно объективно тяжелые нейро- и ототоксические реакции были причиной отмены препаратов в 40% случаев. Чаще отменяли моксифлоксацин (у 10,7% пациентов) и линезолид (у 6,6%). Авторы считают, что причиной преобладания в спектре НР нейротоксических проявлений является сочетание в схеме как минимум трех препаратов с известным

нейротоксическим действием (линезолид, циклосерин, фторхинолоны).

Д. А. Иванова и С. Е. Борисов предложили перечень показаний к отмене ПТП при развитии нейротоксических реакций: периферическая невропатия с болевым синдромом, рефрактерным к консервативной терапии; прогрессирующая полинейропатия на фоне приема линезолида; суицидальные идеи; тяжелая депрессия, рефрактерная к лечению, с невозможностью самообслуживания; острый психоз (зрительные и слуховые галлюцинации, бред, паранойя, кататония, девиантное, в том числе агрессивное поведение, дезориентация), любой впервые возникший приступ судорог; выраженная головная боль с нарушением повседневной активности, рефрактерная к консервативному лечению; тяжелая бессонница с нарушением повседневной активности, рефрактерная к консервативному лечению; выраженная сонливость («оглушение») с нарушением повседневной активности [5].

Заключение

Нейротоксические НР, вызванные ПТП, могут иметь множество неврологических проявлений. Пациенты с предшествующим заболеванием центральной и периферической нервной системы, почечной недостаточностью и пожилого возраста могут быть особенно уязвимы. Другим важным фактором, который следует учитывать, является совместное применение нескольких препаратов с нейротоксическим и/или нефротоксическим эффектом. Такая ситуация характерна для лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ МБТ. Ранняя диагностика нейротоксических проявлений при схемах химиотерапии необходима для их симптоматической коррекции и разработки способов профилактики, чтобы обеспечить полноценное лечение туберкулеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баласанянц Г. С., Суханов Д. С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения. – Изд. 3-е дополненное. – СПб., 2014. – 64с.
2. Вавилова А. А., Кочергин Г. А. К вопросу о вестибулотоксическом действии антибиотиков-аминогликозидов // РМЖ. – 2017. – № 6. – С. 435-438.
3. Голубчиков П. Н., Крук Е. А., Мишустин С. П., Петренко Т. И., Кудлай Д. А. Опыт лечения больных туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, в том числе с длительным применением бедаквилина, в Томской области: непосредственные и отдаленные результаты // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 8. – С. 38-45.
4. Иванова Д. А. Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2018. – 44 с.

REFERENCES

1. Balasanyants G.S., Sukhanov D.S. *Pobochnye deystviya protivotuberkuleznykh preparatov i metody ikh ustraneniya*. [Side effects to anti-tuberculosis drugs and methods of their management]. 3rd ed., revised, St. Petersburg, 2014, 64 p.
2. Vavilova A.A., Kochergin G.A. On the issue of the vestibular toxicity effect of aminoglycosides. *RMJ*, 2017, no. 6, pp. 435-438. (In Russ.)
3. Golubchikov P.N., Kruk E.A., Mishustin S.P., Petrenko T.I., Kudlay D.A. Experience of treating extensive drug resistant tuberculosis patients including continuous use of bedaquiline, in Tomsk Region: immediate and postponed results. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 8, pp. 38-45. (In Russ.)
4. Ivanova D.A. *Nezhelatelnnye reaktsii pri lechenii vpervye vyavlennykh bolnykh tuberkulezom organov dykhaniya: profilaktika, rannyya diagnostika i kupirovaniye*. *Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Adverse reactions to treatment of new respiratory tuberculosis cases: prevention, early diagnostics and management. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 2018. 44 p.

5. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Отменить или подождать?: показания к отмене противотуберкулезных препаратов при нежелательных реакциях // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 2. – С. 47-54.
6. Иванова Д. А., Борисов С. Е., Родина О. В., Филиппов А. В., Иванушкина Т. Н., Литвинова Н. В. Безопасность режимов лечения больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя согласно новым рекомендациям ВОЗ 2019 г. // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 5-15.
7. Лысов А. В., Мордык А. В., Затворницкий В. А., Кондря А. В. О побочных нейротоксических реакциях при химиотерапии туберкулеза и их лечении // Пробл. туб. – 2006. – № 9. – С. 45-48.
8. Мордык А. В., Кондря А. В., Гапоненко Г. Е. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие // Туб. и болезни легких. – 2010. – Т. 88, № 2. – С. 44-48.
9. Постников С. С., Костылева М. Н., Грацианская А. Н., Ермилин А. Е. и др. Нейротоксичность лекарств // Качественная клиническая практика. – 2017. – № 4. – С. 68-72.
10. Скрягина Е. М., Гуревич Г. Л., Солодовникова В. В., Дюсьмикеева М. И., Сеткина С. Б., Журкин Д. М. Опыт применения новых режимов лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Беларусь // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 5-14.
11. Степанова Н. А., Стрельцова Е. Н., Галимзянов Х. М., Кантемирова Б. И. Нежелательные побочные реакции на противотуберкулезные препараты основного ряда // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 5. – С. 42-45.
12. Токтогонова А. А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 63-67.
13. Тюлькова Т. Е. Влияние пиридоксина и препаратов гидразида изоникотиновой кислоты на нервную систему при лечении туберкулеза // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 11. – С. 69-73.
14. Щегерцов Д. Ю., Филинюк О. В., Буйнова Л. Н., Земляная Н. А., Кабанец Н. Н., Алилуев А. С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 3. – С. 35-43.
15. 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 // J. Antimicrob. Chemother. – 2012 – Vol. 67, № 2. – P. 473-477.
16. 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 and Chemotherapy. – 2012. – Vol. 56, № 8. – P. 4046-4051.
17. Doussau de Bazignan A., Thiessard F., Miremont-Salamé G. et al. Psychiatric adverse effects of fluoroquinolone: review of cases from the French pharmacologic surveillance database // Rev. Med. Interne. – 2006. – Vol. 27, № 6. – P. 448-452.
18. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes URL: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm611032.htm> Accessed 12 Jul 2018.
19. Fletcher J., Aykroyd L. E., Feucht E. C., Curtis J. M. Early onset probable linezolid-induced encephalopathy // J. Neurology. – 2010. – № 257. – P. 433-435.
20. Grill M. F., Maganti R. K. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: Management considerations // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2011. – № 72. – P. 381-393.
21. Ilgin S., Can O. D., Atli O., Ucel U. I., Sener E., Guven I. Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: Evaluation of possible underlying mechanisms // Toxicol. Mech. Methods. – 2015. – № 25. – P. 374-381.
22. Jain M., Lewis C., Moriarty M., Hussain S. Neuropsychiatric toxicity of cycloserine in multidrug-resistant tuberculosis patient with reversible MRI changes // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2016. – Vol. 19, № 4. – P. 417-419.
23. Kamath A. Fluoroquinolone induced neurotoxicity: A review // J. Adv. Pharm. Edu. Res. – 2013. – № 3. – P. 72-75.
24. Kass J.S., Shandera W.X. Nervous system effects of antituberculosis therapy // CNS Drugs. 2010. – Vol. 24, № 8. – P. 655-667.
25. 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.
26. Kishor K., Dhasmana N., Kamble S.S., Sahu R. K. Linezolid Induced Adverse Drug Reactions - An Update // Curr. Drug. Metab. – 2015. – Vol. 16, № 7. – P. 553-559.
5. Ivanova D.A., Borisov S.E. Discontinue or wait?: indications for cancellation of anti-tuberculosis drugs due to adverse reactions. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 2, pp. 47-54. (In Russ.)
6. Ivanova D.A., Borisov S.E., Rodina O.V., Filippov A.V., Ivanushkina T.N., Litvinova N.V. Safety of treatment regimens in multiple drug resistant tuberculosis patients compiled as per the new WHO recommendations as of 2019. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 1, pp. 5-15. (In Russ.)
7. Lysov A.V., Mordyk A.V., Zatvornitskiy V.A., Kondrya A.V. On the adverse neurotoxic events in tuberculosis chemotherapy and their management. *Probl. Tub.*, 2006, no. 9, pp. 45-48. (In Russ.)
8. Mordyk A.V., Kondrya A.V., Gaponenko G.E. Frequency of adverse reactions to tuberculosis drugs in new respiratory tuberculosis patients older than 18 years and factors influencing on their development. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2010, vol. 88, no. 2, pp. 44-48. (In Russ.)
9. Postnikov S.S., Kostyleva M.N., Gratsianskaya A.N., Ermilin A.E. et al. Neurotoxicity of medications. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*, 2017, no. 4, pp. 68-72. (In Russ.)
10. Skryagina E.M., Gurevich G.L., Solodovnikova V.V., Dyusmikeeva M.I., Setkina S.B., Zhurkin D.M. Experience of treating multiple/extensive drug resistant tuberculosis with new regimens in Belarus Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 5-14. (In Russ.)
11. Stepanova N.A., Streltsova E.N., Galimzyanov Kh.M., Kantemirova B.I. Unfavorable side effects to first line anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 5, pp. 42-45. (In Russ.)
12. Toktogonova A.A. Frequency and characteristics of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs in those ill with multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 63-67. (In Russ.)
13. Tyulkova T.E. Effect of pyridoxine and isonicotinic acid hydrazide on the nervous system during tuberculosis treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 11, pp. 69-73. (In Russ.)
14. Schegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Bujnova L.N., Zemlyanaya N.A., Kabanets N.N., Alliluev A.S. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 35-43. (In Russ.)
15. 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. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, vol. 67, no. 2, pp. 473-477.
16. 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 and Chemotherapy*, 2012, vol. 56, no. 8, pp. 4046-4051.
17. Doussau de Bazignan A., Thiessard F., Miremont-Salamé G. et al. Psychiatric adverse effects of fluoroquinolone: review of cases from the French pharmacologic surveillance database. *Rev. Med. Interne.*, 2006, vol. 27, no. 6, pp. 448-452.
18. FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes Aavailable: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm611032.htm> Accessed 12 Jul 2018.
19. Fletcher J., Aykroyd L.E., Feucht E.C., Curtis J.M. Early onset probable linezolid-induced encephalopathy. *J. Neurology*, 2010, no. 257, pp. 433-435.
20. Grill M.F., Maganti R.K. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: Management considerations. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2011, no. 72, pp. 381-393.
21. Ilgin S., Can O.D., Atli O., Ucel U.I., Sener E., Guven I. Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: Evaluation of possible underlying mechanisms. *Toxicol. Mech. Methods*, 2015, no. 25, pp. 374-381.
22. Jain M., Lewis C., Moriarty M., Hussain S. Neuropsychiatric toxicity of cycloserine in multidrug-resistant tuberculosis patient with reversible MRI changes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2016, vol. 19, no. 4, pp. 417-419.
23. Kamath A. Fluoroquinolone induced neurotoxicity: A review. *J. Adv. Pharm. Edu. Res.*, 2013, no. 3, pp. 72-75.
24. Kass J.S., Shandera W.X. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs*, 2010, vol. 24, no. 8, pp. 655-667.
25. Kim S., Kang M., Cho J.H., Choi S. Reversible magnetic resonance imaging findings in cycloserine-induced encephalopathy: A case report. *Neurology Asia*, 2014, no. 193, A3792.
26. Kishor K., Dhasmana N., Kamble S.S., Sahu R.K. Linezolid Induced Adverse Drug Reactions - An Update. *Curr. Drug. Metab.*, 2015, vol. 16, no. 7, pp. 553-559.

27. 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 // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2012. - Vol. 67, № 6. - P. 1503-1507.
28. 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. - P. 60-61.
29. Owens R. C., Ambrose P. G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones // *Clin. Infect. Dis.* - 2005. - Vol. 15. - P. 144-157.
30. Rezaei N. J., Bazzazi A. M., Naseri Alavi S. A. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study // *Neurol. India.* - 2018. - № 66. - P. 1732-1740.
31. Schmuck G. B., Schurmann A., Schluter G. Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro model // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 1998. - Vol. 42, № 7. - P. 1831-1836.
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. - 39, № 4. - P. 956-962.
33. Skelly M. K., Wattengel B. A., Starr K. E., Sellick J. A., Mergenhagen K. A. Jr. Psychiatric Adverse Effects of Antibiotics. <https://www.psychiatristimes.com/special-reports/> November 29, 2019.
34. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Alffenaar 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. - P. 1430-1442.
35. Sowell R. S., Pinner N. A. Quinolone Neurotoxicity: How to Avoid or Minimize the Risk // *Patient Care.* - 2009. - Vol. 49. - August 17.
36. Stahlmann R., Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: An update // *Drugs. Aging.* - 2010. - № 27. - P. 193-209.
37. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. - Geneva, World Health Organization, 2019. [Электронный ресурс] URL:<https://www.who.int/tb/publications/2019>.
27. 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. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2012, vol. 67, no. 6, pp. 1503-1507.
28. Kwon H.M., Kim H.K., Cho J., Hong Y.H., Nam H. Cycloserine-induced encephalopathy: evidence on brain MRI. *Eur. J. Neurol.*, 2008, no. 15, pp. 60-61.
29. Owens R.C., Ambrose P.G. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin. Infect. Dis.*, 2005, vol. 15, pp. 144-157.
30. Rezaei N.J., Bazzazi A.M., Naseri Alavi S.A. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study. *Neurol. India*, 2018, no. 66, pp. 1732-1740.
31. Schmuck G.B., Schurmann A., Schluter G. Determination of the excitatory potencies of fluoroquinolones in the central nervous system by an in vitro model. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998, vol. 42, no. 7, pp. 1831-1836.
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, 39, no. 4, pp. 956-962.
33. Skelly M.K., Wattengel B.A., Starr K.E., Sellick J.A., Mergenhagen K.A. Jr. Psychiatric Adverse Effects of Antibiotics. <https://www.psychiatristimes.com/special-reports/> November 29, 2019.
34. Sotgiu G., Centis R., D'Ambrosio L., Alffenaar 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, no. 40, pp. 1430-1442.
35. Sowell R.S., Pinner N.A. Quinolone Neurotoxicity: How to Avoid or Minimize the Risk. *Patient Care*, 2009, vol. 49, August 17.
36. Stahlmann R., Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: An update. *Drugs. Aging*, 2010, no. 27, pp. 193-209.
37. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. WHO/CDS/TB/2019.3. - Geneva, World Health Organization, 2019. Available: <https://www.who.int/tb/publications/2019>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ,
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2.

Можокина Галина Николаевна

доктор медицинских наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной иммунологии, патологии и биотехнологии.
Тел.: 8 (495) 688-41-85.
E-mail: mojokina@mail.ru

Самойлова Анастасия Геннадьевна

доктор медицинских наук,
заместитель директора по научной работе.
Тел.: 8 (495) 681-07-46.
E-mail: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Васильева Ирина Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор, директор.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

National Medical Research Center
of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases,
Build. 4, 2, Dostoevskiy St.,
Moscow, 127473.

Galina N. Mozhokina

Doctor of Medical Sciences,
Leading Researcher of Laboratory for Infectious Immunology,
Pathology and Biotechnology.
Phone: +7 (495) 688-41-85.
Email: mojokina@mail.ru

Anastasiya G. Samoylova

Doctor of Medical Sciences,
Deputy Director for Research.
Phone: +7 (495) 681-07-46.
Email: a.samoilova.nmrc@mail.ru

Irina A. Vasilyeva

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director.

Поступила 18.01.2020

Submitted as of 18.01.2020