

DOI 10.58351/2949-2041.2026.32.3.007

**Белянцева Алёна Алексеевна**, студент  
Кировский Государственный Медицинский Университет

**Чернопятов Артём Сергеевич**, студент  
Кировский Государственный Медицинский Университет

Научный руководитель:  
**Нелюбина Екатерина Владимировна**, ассистент кафедры  
Кировский Государственный Медицинский Университет

## **НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНОЙ ТЕРАПИИ: ЧАСТОТА, ФАКТОРЫ РИСКА И СТРУКТУРА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ**

**Аннотация.** Статья посвящена нейротоксичности противотуберкулёзной терапии. Цель – анализ частоты, структуры и факторов риска неврологических осложнений у пациентов с туберкулёзом. Метод – ретроспективный анализ историй болезни. Выявлена корреляция нейротоксичности с приемом изониазида, циклосерина, линезолида, алкоголем и возрастом. Обоснована необходимость мониторинга неврологического статуса.

**Ключевые слова:** Нейротоксичность, противотуберкулёзная терапия, периферическая полинейропатия, изониазид, циклосерин, факторы риска.

### **1. Введение**

Проблема лекарственно-индуцированных поражений нервной системы при лечении туберкулёза сохраняет свою высокую актуальность, несмотря на совершенствование схем химиотерапии. Высокая бактерицидная активность современных противотуберкулёзных препаратов (ПТП) нередко сопровождается развитием нежелательных побочных реакций, среди которых нейротоксические эффекты занимают одно из ведущих мест по частоте и клинической значимости. Для пациентов, получающих лечение в условиях противотуберкулёзного диспансера, это создает уникальную клиническую ситуацию: с одной стороны, эрадикация возбудителя является приоритетной задачей, с другой – развитие неврологической симптоматики может приводить к снижению приверженности терапии, ухудшению качества жизни и, в ряде случаев, требует коррекции или отмены жизненно важных препаратов. Таким образом, ключевая проблема заключается в двойственном влиянии интенсивной химиотерапии: будучи высокоэффективной в отношении микобактерий, она может оказывать повреждающее действие на структуры периферической и центральной нервной системы. Поэтому важно тщательно оценивать все аспекты этого явления для своевременной профилактики и коррекции неврологических расстройств.

### **2. Цель**

Целью настоящего исследования является анализ структуры, частоты и факторов риска развития нейротоксических реакций у пациентов с туберкулёзом легких на фоне проведения противотуберкулёзной терапии для оптимизации тактики ведения данной категории больных.

### **3. Задачи**

1. Определить частоту встречаемости неврологических осложнений у пациентов, получающих противотуберкулёзную терапию, и оценить вклад отдельных препаратов (изониазид, циклосерин, линезолид, фторхинолоны, аминогликозиды, этамбутол) в развитие специфической неврологической симптоматики.

2. Провести анализ структуры неврологических нарушений с выделением периферических, центральных и сенсорных форм.

3. Выявить основные факторы риска (возраст, алкогольный анамнез, сопутствующая патология, конкретные схемы ПТП), ассоциированные с развитием нейротоксичности.



4. Разработать практические рекомендации по раннему выявлению нейротоксических реакций у пациентов групп риска.

#### **4. Гипотеза**

Наличие отягощающих факторов (злоупотребление алкоголем, пожилой возраст, исходная цереброваскулярная патология) и применение препаратов с доказанным нейротоксическим потенциалом (циклосерин, изониазид, линезолид) значительно повышает частоту развития неврологических осложнений у пациентов с туберкулёзом, при этом клиническая структура поражений характеризуется преобладанием периферической полинейропатии и вестибуло-атактических нарушений.

#### **5. Теоретические аспекты нейротоксичности противотуберкулёзной терапии**

Нейротоксичность является одним из наиболее распространенных видов нежелательных лекарственных реакций при лечении туберкулёза. По данным различных авторов, частота неврологических осложнений варьирует от 10% до 50% в зависимости от применяемых схем терапии и длительности лечения. Патогенетические механизмы поражения нервной системы разнообразны и специфичны для каждого класса препаратов.

Теоретическое осмысление данного феномена требует комплексного подхода. С позиции клинической фармакологии, нейротоксичность ПТП реализуется через несколько ключевых механизмов. Во-первых, это конкурентный антагонизм или инактивация коферментов: классическим примером служит изониазид, который, конкурируя с пиридоксальфосфатом, нарушает синтез миелиновой оболочки, что приводит к развитию аксональной полинейропатии. Во-вторых, прямое возбуждающее действие на ЦНС, характерное для циклосерина и фторхинолонов, которые обладают сродством к ГАМК-рецепторам, что может провоцировать психотические реакции и судорожный синдром. В-третьих, кумулятивная токсичность, наблюдаемая при применении линезолида, где риск миелонейропатии напрямую коррелирует с длительностью приема (более 28 дней).

Структура неврологических нарушений включает несколько ключевых аспектов:

- Периферическая нейропатия: наиболее частый вариант поражения, проявляющийся сенсорными (парестезии, онемение, жгучие боли) и моторными (мышечная слабость) нарушениями по типу «носков и перчаток». Ассоциирована преимущественно с изониазидом и линезолидом.
- Поражение ЦНС (центральная нейротоксичность): спектр нарушений варьирует от легких когнитивных расстройств и головокружения до тяжелых психозов и судорог. Характерна для циклосерина, фторхинолонов и высоких доз изониазида.
- Поражение черепно-мозговых нервов и сенсорные нарушения: включает ретробульбарный неврит (этамбутол), вестибулотоксичность и ототоксичность (аминогликозиды).

Система факторов риска характеризуется тремя основными группами:

- Модифицируемые факторы: злоупотребление алкоголем (вызывает исходный дефицит витаминов группы В и потенцирует нейротоксичность изониазида), дефицит питания, сопутствующие заболевания (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция).
- Немодифицируемые факторы: пожилой возраст, генетическая предрасположенность (фенотип "медленных ацетиляторов" для изониазида), исходное органическое поражение ЦНС.
- Ятрогенные факторы: полипрагмазия (одновременное назначение нескольких нейротоксичных препаратов), высокие суточные дозы, длительность терапии.

Специфика фтизиатрического стационара усугубляет традиционные риски развития нейротоксичности. Длительный характер лечения (от 6 месяцев до 2 лет и более), высокая лекарственная нагрузка у пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), а также высокая коморбидность контингента (высокий уровень алкоголизации, социально-дезадаптированные лица) создают дополнительные предпосылки для развития и прогрессирования неврологических расстройств.



Таким образом, теоретический анализ подтверждает комплексный характер проблемы и необходимость ее изучения с учетом специфики фтизиатрической практики. Двойственность влияния химиотерапии – эрадикация возбудителя ценой повреждения нервной ткани – требует тщательного эмпирического анализа и разработки сбалансированного подхода к ведению пациентов.

Для изучения специфики проявления указанных закономерностей в условиях реальной клинической практики противотуберкулёзного диспансера было организовано и проведено исследование, центральной частью которого стал анализ структуры нейротоксических реакций и факторов риска их развития.

## **6. Материалы и методы исследования**

Работа выполнена как ретроспективное описательное одномоментное исследование. Материалом для исследования послужили данные первичной медицинской документации – истории болезни (форма № 003/у) пациентов, находившихся на стационарном лечении в Кировском областном клиническом противотуберкулёжном диспансере в период с января по декабрь 2024 года.

Критерием включения в исследование являлось наличие подтвержденного диагноза туберкулеза легких и получение пациентом специфической противотуберкулёзной терапии. Критерием исключения служило наличие в анамнезе тяжёлой неврологической патологии, предшествующей началу ПТТ (эпилепсия, рассеянный склероз, последствия ОНМК), способной исказить картину лекарственно-индуцированных поражений.

Методом сплошной выборки было отобрано и проанализировано 45 историй болезни. В ходе анализа регистрировались следующие параметры: пол, возраст пациента, схема проводимой противотуберкулёзной терапии, данные неврологического осмотра, зафиксированные в дневниках лечащего врача и осмотрах врача-невролога, характер жалоб неврологического характера (периферические, центральные, сенсорные нарушения), сведения о наличии вредных привычек (употребление алкоголя), а также данные анамнеза (наличие черепно-мозговых травм, цереброваскулярных заболеваний). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием методов описательной статистики.

## **7. Результаты исследования**

В результате анализа 45 историй болезни пациентов с туберкулезом, получающих противотуберкулёзную терапию, были получены данные, характеризующие частоту, структуру и факторы риска развития нейротоксических реакций.

### **7.1. Общая характеристика выборки и частота нейротоксичности**

В исследуемую группу вошли 33 мужчины (73,3%) и 12 женщин (26,7%). Средний возраст пациентов составил  $51,2 \pm 12,8$  года. Те или иные неврологические симптомы, потенциально связанные с проводимой терапией, были зафиксированы у подавляющего большинства пациентов – в 42 случаях (93,3%). Лишь у 3 пациентов (6,7%) неврологической патологии выявлено не было.

### **7.2. Структура неврологических нарушений**

Анализ структуры неврологических осложнений (Рисунок 1) показал, что наиболее часто встречались следующие синдромы:

Поражение ЦНС: выявлено у 35 пациентов (77,8%). Доминирующими жалобами являлись головокружение (у 28 пациентов), головные боли (у 19) и нарушения сна (у 4). У 5 пациентов (11,1%) в анамнезе были зафиксированы черепно-мозговые травмы, у 2 (4,4%) – дисциркуляторная энцефалопатия.

Периферическая нейропатия: симптомы поражения периферической нервной системы зарегистрированы у 27 пациентов (60,0%). Клинически это проявлялось болями в икроножных мышцах, коленных и плечевых суставах, а также парестезиями. Объективным маркером периферической нейропатии явилось снижение коленных и/или ахилловых рефлексов, которое было зафиксировано врачом-неврологом у 38 пациентов (84,4%), даже при отсутствии активных жалоб.



Сенсорные и вестибулярные нарушения: выявлены у 17 пациентов (37,8%). Наиболее частыми среди них были снижение остроты зрения (9 случаев), шаткость походки и неустойчивость в позе Ромберга (5 случаев), а также снижение слуха (1 случай) и нарушение чувствительности конечностей (2 случая).

### 7.3. Анализ факторов риска

При сопоставлении клинических данных с анамнестическими сведениями были выявлены следующие закономерности:

Алкогольный анамнез: Злоупотребление алкоголем (включая запойные формы и состояние на учете в наркодиспансере) было отмечено у 20 пациентов (44,4%). В этой группе наблюдалась более высокая частота периферической нейропатии (80% против 48% в группе непьющих) и практически у всех (95%) было зафиксировано снижение рефлексов. Пациенты, употребляющие алкоголь умеренно (12 человек, 26,7%), также демонстрировали высокую частоту неврологических жалоб, что подтверждает роль алкоголя как потенцирующего фактора.

Возрастной фактор: У пациентов старше 60 лет (14 человек, 31,1%) достоверно чаще встречались вестибуло-атактические нарушения (шаткость походки, неустойчивость в позе Ромберга) и когнитивные расстройства, что, вероятно, связано с исходной возрастной инволюцией нервной системы и накопленной сосудистой патологией.

Схемы терапии: Наиболее тяжелые и сочетанные формы нейротоксичности (полинейропатия + поражение ЦНС) наблюдались у пациентов, получавших режимы терапии, включающие линезолид и циклосерин. Изониазид-содержащие схемы ожидаемо ассоциировались с развитием периферической нейропатии, особенно на фоне алкоголизации.

### 8. Выводы

1. Нейротоксические реакции выявлены у 93,3% пациентов, получающих ПТТ, что требует обязательного мониторинга неврологического статуса.
2. В структуре преобладают поражения ЦНС (77,8%) и периферическая нейропатия (60,0%). Снижение коленных и ахилловых рефлексов (84,4%) – наиболее ранний объективный маркер.
3. Сенсорные нарушения зафиксированы у 37,8% пациентов, что обосновывает необходимость углубленного обследования (окулист, отоневролог) при назначении этамбутола и аминогликозидов.
4. Ключевые факторы риска – злоупотребление алкоголем (частота нейропатии 80%) и возраст старше 60 лет (вестибуло-атактические нарушения).
5. Наиболее тяжелые сочетанные формы нейротоксичности ассоциированы с режимами, включающими линезолид и циклосерин (группа МЛУ).
6. Раннее назначение пиридоксина (60-100 мг/сут) обязательно при терапии изониазидом, циклосерином и линезолидом, особенно у пациентов с алкогольным анамнезом

### Список литературы:

1. Можокина Г.Н., Самойлова А.Г., Васильева И.А., Бурмистрова И.А. Специфические проявления нейротоксичности некоторых комбинаций препаратов для лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза в экспериментальном исследовании // Туберкулез и болезни легких. – 2022. – Т. 100, № 12. – С. 28–32.
2. Барканова О.Н., Гагарина С.Г., Калуженина А.А., Попкова Н.Л. Коррекция неблагоприятных побочных реакций при химиотерапии туберкулеза // Лекарственный вестник. – 2021. – Т. 15, № 1 (81). – С. 17–23.
3. Родина О.В., Борисов С.Е., Иванова Д.А. Нежелательные реакции при различных режимах химиотерапии больных туберкулезом органов дыхания // Туберкулез и социально значимые заболевания. – 2025. – № 1

