

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТОКСИЧЕСКИХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ

<sup>1,2</sup>Шурыгин А.А., <sup>1,2</sup>Макарова Е.А., <sup>1</sup>Анцыферова В.А.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь;  
<sup>2</sup>ГБУЗ «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр»,  
Пермь, e-mail: elena-makarova07@mail.ru

Несмотря на эффективность химиотерапии туберкулеза, актуальным остается вопрос развития побочных токсических реакций. В связи с этим целью данной статьи является анализ клинического случая множественных побочных токсических реакций при проведении химиотерапии туберкулеза для актуальности их своевременной диагностики и купирования. Пациентка обратилась с жалобами, характерными для данного заболевания: одышку, общую слабость, быструю утомляемость, боли в грудной клетке. После проведения дополнительных методов обследования (исследование мокроты методом люминесцентной микроскопии, посевов на жидкую питательную среду в системе ВАСТЕС, молекулярно-генетическим методом, выполнение пробы с Диаскинтестом, рентгенологическое исследование органов грудной клетки) был верифицирован диагноз. В соответствии с лекарственной чувствительностью микобактерий назначено лечение. По мере проведения химиотерапии у пациентки появились жалобы на снижение слуха, зрения и чувство онемения. После проведения дополнительных обследований и консультаций узких специалистов пациентке были установлены диагнозы «хроническая двусторонняя сенсоневральная тугоухость»; «неврит зрительного нерва»; «полинейропатия нижних и верхних конечностей». Их развитие было связано с применением амикацина, этамбутола и линезолида. Для коррекции развившихся осложнений было назначено нейропротекторное лечение. В связи с достижением стабилизации туберкулезного процесса и отсутствием возможности продолжения химиотерапии туберкулеза из-за развития и прогрессирования нежелательных побочных явлений на фоне нейропротекторной терапии, лечение туберкулеза было полностью прекращено. Позднее пациентка отметила улучшение зрения и общего самочувствия, в то время как со стороны слуха восстановления функций не произошло.

Ключевые слова: туберкулез, химиотерапия, токсические побочные реакции.

## A CLINICAL CASE OF TOXIC ADVERSE REACTIONS OF ANTI-TUBERCULOSIS THERAPY

<sup>1,2</sup>Shurygin A.A., <sup>1,2</sup>Makarova E.A., <sup>1</sup>Antsyferova V.A.

<sup>1</sup>Perm State Medical University named after academician E.A. Vagner  
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm;  
<sup>2</sup>Clinical Phthisiopulmonological Medical Center, e-mail: elena-makarova07@mail.ru

Despite the effectiveness of tuberculosis chemotherapy, the issue of the development of toxic side effects remains relevant. In this regard, the purpose of this article is to analyze a clinical case of multiple toxic side effects during tuberculosis chemotherapy for the relevance of their timely diagnosis and management. The patient complained of the symptoms characteristic of this disease: shortness of breath, general weakness, fatigue, chest pain. After additional examination methods (examination of sputum by luminescent microscopy, inoculation on liquid nutrient medium in the BACTEC system, molecular genetic method, sample with Diaskintest, chest X-ray examination), the diagnosis was verified. Treatment is prescribed in accordance with the drug sensitivity of mycobacteria. As the chemotherapy progressed, the patient complained of hearing loss, vision loss, and a feeling of numbness. After additional examinations and consultations with a specialist, the patient was diagnosed with "Chronic bilateral sensorineural hearing loss; Optic neuritis; Polyneuropathy of the lower and upper limbs", the development of which was associated with the use of amikacin, ethambutol and linezolid. Neuroprotective treatment was prescribed to correct the complications that had developed. Due to the stabilization of the tuberculosis process and the inability to continue tuberculosis chemotherapy due to the development and progression of undesirable side effects on the background of neuroprotective therapy, tuberculosis treatment was completely discontinued. Later, the patient noted an improvement in vision and general well-being, while there was no restoration of hearing functions.

Keywords: tuberculosis, chemotherapy, toxic side effects.

## **Введение**

Туберкулез остается одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения, несмотря на достижения медицины по его диагностике и лечению. Согласно данным глобального отчета Всемирной организации здравоохранения, миллионы людей ежегодно заболевают туберкулезом (10,8 млн в 2023 г., 10,7 млн в 2022 г. и 10,4 млн в 2021 г.), что приводит к значительному количеству летальных исходов по всему миру (в 2023 г. смертность составила 1,25 млн) [1].

На территории Пермского края данная проблема стоит особенно остро – показатели заболеваемости туберкулезом превышают средние по Российской Федерации: в 2021 году 47,9 на 100 тыс. населения по сравнению с 31,1; в 2022 г. - 46,8 против 31,3; в 2023 – 45,6 против 29,6.

Одним из ключевых методов лечения туберкулеза является химиотерапия (ХТ), которая основывается на применении специфических противотуберкулезных препаратов. Несмотря на свою эффективность, ХТ может сопровождаться рядом побочных явлений, среди которых наиболее часто встречаются тошнота, рвота, диарея, артралгия, гипокалиемия, гепатит, ототоксические и аллергические реакции, реже – гипотиреоз, нейропсихические расстройства и поражение почек. Каждая группа лекарственных препаратов, применяемых во фтизиатрии, оказывает воздействие на определенный орган или систему органов: так, назначение циклосерина может привести к развитию нейропсихических расстройств (психоз, судороги, депрессия) и периферической нейропатии; фторхинолонов – к артралгиям, нарушению ритма сердца (удлинение интервала QT), дисбактериозу, гепатиту, фотосенсибилизации; относительно новый представитель диарилхинолинов (бедаквилин) – к кардиотоксичности; антибиотик класса оксазолидинонов (линезолид) – к миелосупрессии и проявлениями нейротоксичности; аминогликозидов (амикацин) – к нефро-, ото- и вестибулотоксичности; этамбутола – к невриту зрительного нерва [2–4].

**Цель исследования** – анализ клинического случая множественных побочных токсических реакций при проведении химиотерапии туберкулеза для актуальности их своевременной диагностики и купирования.

## **Материалы и методы исследования**

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации (история болезни и амбулаторная карта) пациентки 37 лет, у которой на фоне лечения развились множественные побочные токсические реакции. В описанном авторами клиническом случае лечение туберкулеза проводилось в Клиническом фтизиопульмонологическом медицинском центре в течение 1,5 лет (январь 2023 – май 2024 г.): интенсивная фаза – в условиях стационара в

отделении больных туберкулезом органов дыхания № 3; фаза продолжения – в амбулаторно-поликлиническом отделении по месту жительства. Обследования и лечение проводились в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями «Туберкулез у взрослых» 2022 г. Пациентка подписала информированное согласие на описание и публикацию случая.

### **Описание клинического случая**

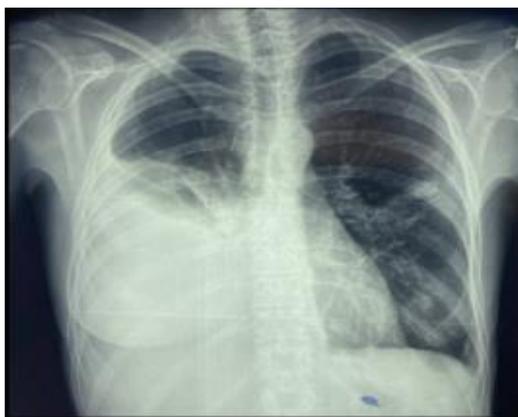
Пациентка П., 37 лет, жительница Перми, в декабре 2022 г. обратилась в поликлинику с жалобами на одышку, общую слабость, быструю утомляемость, боли в грудной клетке неясного генеза. После дообследования установлен диагноз «новая коронавирусная инфекция средней тяжести, осложненная пневмонией слева» (верифицирована методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) от 15.12.2022 г., компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) от 26.12.2022: признаки инфильтративных и мелкоочаговых изменений в обоих легких, лимфаденопатия) и назначено лечение. Выписана с клиническим улучшением. После прохождения контрольных снимков в январе 2023 г. выдано направление на дообследование в связи с отсутствием улучшений и рекомендована консультация врача-фтизиатра. При проведении КТ ОГК от 17.01.23 сохраняются признаки диссеминированного процесса в легких в сочетании с умеренной медиастинальной лимфаденопатией.

В феврале 2023 г. пациентка проходила лечение гастроэнтерита и колита неуточненного происхождения. На КТ органов брюшной полости (ОБП) выявлены признаки единичных образований печени и селезенки, напоминающие кисты, стеатогепатоз, множественные кальцинаты в селезенке, глыбчатый кальциноз поджелудочной железы, вируснэгктазии.

В марте 2023 г. на повторных снимках КТ ОГК признаки инфильтративных изменений в обоих легких (признаки бронхолита легких, подозрение на проявления нетуберкулезного микобактериоза), плевральный выпот справа, компрессионные ателектазы в правом легком (рис. 1). Выполнена плевральная пункция, получено 2 л светло-желтого экссудата. Через несколько дней помимо вышеуказанных жалоб пациентка отметила повышение температуры по вечерам до 37,5–38,0 °С в течение предшествующих двух недель. Повторно проведена дренажная пункция с эвакуацией 1,6 л серозного содержимого.

В апреле 2023 г. пациентка пожаловалась на усиление болей в грудной клетке, слабость, утомляемость. Выполнена рентгенография грудной клетки, выявлен инфильтративный процесс S1-2-6 левого легкого, осложненный экссудативным плевритом справа. По результатам исследований мокрота (от 12.04.23) методом ПЦР и люминесцентной микроскопии отрицательные, выполнена проба с Диаскинтестом – результат сомнительный (гиперемия 25 мм). Среди факторов риска развития туберкулеза (ТВ) пациентка имеет на момент осмотра отсутствие постоянного места работы, флюорографического обследования

более 2 лет, злоупотребляет алкоголем и курит последние 20 лет, отмечает необъяснимое снижение массы тела на 20 кг за последние 2 месяца. В местах лишения свободы не была, контакт с больным ТВ не установлен, ранее ТВ не болела. Пациентка была консультирована несколькими врачами: фтизиатром – установлен предварительный диагноз «правосторонний гидроторакс неуточненной этиологии», МБТ -/0. ПЦР отрицательный, офтальмологом – диагноз «миопия слабой степени обоих глаз, данных за ТВ глаз нет, противопоказаний для приема ПТП нет», и гинекологом – диагноз «хронический аднексит, первичное бесплодие». Направлена к торакальному хирургу. Позднее (19.04.23) госпитализирована в торакальное хирургическое отделение для выполнения видеоторакоскопии с полибиопсией плевры и дренированием плевральной полости (27.04.23). По результатам исследования плевральной жидкости (ПЦР от 27.04.23 положительный – ЛУ Н, R, Lfx, Mfx), мокроты (методом посева на жидкую питательную среду в системе ВАСТЕС от 15.05.23 выявлен рост МБТ с пре-ШЛУ к изониазиду (H), рифампицину (R), этамбутолу (E), пиразинамиду (Z), левофлоксацину (Lfx)), гистологического исследования биоптата плевры (серозно-фибринозный плеврит с очаговой пролиферацией мезотелия, данных за туберкулез от 05.05.23 нет, при пересмотре врачами-онкологами от 25.05.23 данных за мезотелиому нет), КТ ОГК от 31.05.23 признаки бронхолита легких, вероятно инфекционного, подозрение на проявления нетуберкулезного микобактериоза. Решением заседания центральной врачебной комиссии № 902 от 01.06.2023 верифицирован диагноз. Основное заболевание: Первичный 2023 г. Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации, МБТ -/+. Пре-ШЛУ (H, R, E, Z, Lfx), осложненный экссудативным плевритом справа, МБТ-/+(пре-ШЛУ (H, R, E, Z, Lfx, Mfx)). Состояние после видеоторакоскопии справа с полибиопсией плевры от 27.04.23. 1 ГДН. Сопутствующие заболевания: Гепатоспленомегалия. Хроническая гипохромная анемия. Кальцинаты селезенки. Хронический калькулезный панкреатит. Аденопатия лимфатических узлов брюшной полости и забрюшинного пространства. Асцит. Миопия слабой степени обоих глаз. Хронический аднексит. Первичное бесплодие (рис. 1–3, табл. 1, 2). Рекомендовано начать лечение по режиму пре-ШЛУ туберкулеза. После госпитализации прекратила употребление алкоголя и курение.



*Рис. 1. Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции до начала ХТ (22.03.2023). Жидкость в правой плевральной полости до уровня 3 ребра, в левом среднем поле (S6) овальный очаг 22x16 мм с неровными контурами, средней интенсивности.*

*Источник: составлено авторами*



*Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки от 31.05.23. КТ признаки бронхолита легких, вероятно инфекционного, подозрение на проявления нетуберкулезного микобактериоза). Плевральный выпот справа. Компрессионные ателектазы в правом легком. Источник: составлено авторами*



Рис. 3. Компьютерная томография органов брюшной полости 19.06.23. Кальцинаты в поджелудочной железе. Гепатоспленомегалия. Источник: составлено авторами

**Таблица 1**

Общий анализ крови пациентки до ХТ, до начала лечения,  
во время интенсивной фазы ХТ, в фазу продолжения и после отмены ХТ

Показатели ОАК	17.04.23 (до ХТ)	14.07.23 (ИФ ХТ)	30.01.24 (ФП ХТ)	22.07.24 (после отмены ХТ)
Эритроциты (*10 <sup>12</sup> /л)	3,45	2,5	2,81	3,9
Гемоглобин (Hb)	92	69,0	79	100
Гематокрит (%)	18,9	19,5	30,5	32,0
ЦП (пг)	28,0	27,6	–	–
Тромбоциты (*10 <sup>9</sup> /л)	393	165	174	180
Лейкоциты (*10 <sup>9</sup> /л)	11,9	7,99	6,93	6,92
Эозинофилы (%)	1,0	2,9	3,7	2,9
Нейтрофилы (%)	75	64,3	48,9	51,7
Лимфоциты (%)	24,0	26,0	39,5	40,1
Моноциты (%)	5,0	6,8	7,0	5,2
СОЭ (мм/ч)	55	58	20	27,6
Базофилы (%)	0	0	0,9	0,1

Источник: составлено авторами.

**Таблица 2**

Биохимический анализ крови пациентки до ХТ, до начала лечения,  
во время интенсивной фазы ХТ, в фазу продолжения и после отмены ХТ

Показатели БХ	17.04.23 (до ХТ)	14.07.23 (ИФ ХТ)	30.01.24 (ФП ХТ)	20.06.24 (после отмены ХТ)
Креатинин (мкмоль/л)	94	60	95	–
Глюкоза (ммоль/л)	4,8	5,0	5,2	4,8
Общий билирубин (мкмоль/л)	14,9	15,4	8,8	4
Прямой билирубин (мкмоль/л)	10,5	9,7	4,1	3
АСТ (ед/л)	88,9	17,8	22,0	28,3
АЛТ (ед/л)	12,0	1,6	4,5	15,8

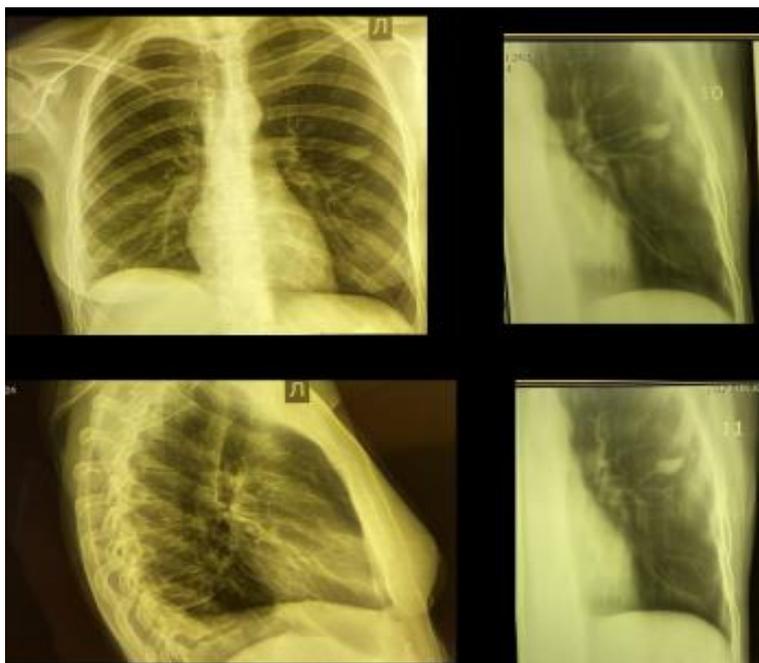
Мочевина (ммоль/л)	10,0	4,8	7,1	–
Белок (г/л)	88,2	74,6	80,2	–

Источник: составлено авторами.

В июне 2023 г. пациентка была направлена в отделение туберкулезное легочно-хирургическое отделение для прохождения интенсивной фазы лечения (табл. 3): назначены диета № 11, режим химиотерапии туберкулеза пре-ШЛУ с подбором дозы в соответствии с клиническими рекомендациями и весом пациентки (47 кг, ИМТ 15,72 – дефицит массы тела): Bq 0,4 и 0,2, Lzd 0,6, Lfx/Mfx/Sfx (позднее были отменены в связи с ЛУ), Trd 0,6 или Cs 0,5, E 1,2, Am 0,75), гепатопротекторы (фосфоглив), нейропротекторы (глутаминовая, никотиновая кислоты), препараты железа (Сорбифер-дурулес) и фолиевая кислота для коррекции анемии. Для контроля динамики изменений процесса пациентке регулярно проводили рентгенологическое обследование органов грудной клетки.

Спустя 3 месяца от начала ХТ, включающей амикацин (в августе 2023 г.), пациентка впервые отметила снижение слуха, в связи с чем препарат был сразу отменен [5–7]. В декабре 2023 г. к жалобам на неприятные ощущения в правой половине грудной клетки при глубоком вдохе и общей слабости присоединилось чувство онемения нижних конечностей в области голеней. В начале февраля 2024 г. проведена консультация сурдолога в связи с отсутствием улучшения слуха на фоне отмены амикацина. При проведении тональной аудиометрии выявлено нарушение восприятия звука (слева 43 дБ и справа 53 дБ, при норме 0–25 дБ). Поставлен диагноз «хроническая двусторонняя сенсоневральная тугоухость 3 степени справа, 2 степени слева». Рекомендовано слухопротезирование для постоянного ношения. Также была проведена плановая консультация офтальмолога, при осмотре острота зрения обоих глаз составила 0,8 с максимальной коррекцией до 1,0. Установлен диагноз «миопия слабой степени обоих глаз, данные за специфическое поражение глаз отсутствуют, прием ПТП не противопоказан». В середине февраля 2024 г., в связи с положительной динамикой и завершением интенсивной фазы ХТ по режиму пре-ШЛУ ТВ, пациентка представлена для проведения экспертизы лечебно-диагностического процесса и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения. Проведены повторные исследования (табл. 1, 2, рис. 4). По решению центральной врачебной комиссии от 12.02.24 г. пациентка с диагнозом «диссеминированный туберкулез легких, фаза рассасывания, МБТ -/- пре-ШЛУ (H, R, E, Z, Lfx), осложненный экссудативным плевритом справа, фаза рассасывания. 1 группа диспансерного наблюдения» абациллирована и переведена на фазу продолжения ХТ (табл. 3), которая включала в себя диету № 11, режим ХТ пре-ШЛУ ТВ (Lzd 0,6, Cs 0,5, E 1,2), а также продолжение приема

вышеуказанных гепатопротекторов, нейропротекторов, препаратов железа и фолиевой кислоты.



*Рис. 4. Рентгенография грудной клетки в прямой и боковой проекциях, линейная томография левого легкого при переводе на фазу продолжения (от 30.01.24). В S3 слева фокус 1,8 x 1,7 см, очаговые тени вокруг. Справа – без очаговых теней. Корень не расширен. Диафрагма контурированная, выпота нет. Источник: составлено авторами*

В конце февраля 2024 г. пациентка была проконсультирована неврологом в связи с продолжающимися жалобами на онемение стоп и голеней на фоне лечения. При осмотре выявлены чувствительные нарушения по полиневральному типу в области стоп. Поставлен диагноз «полинейропатия нижних конечностей с сенсорными нарушениями в стопах». Назначено лечение (табл. 3), включающее нейропротектор (тиоктовая кислота по 600 мг в сутки), витамины группы В (мильгамма 1 т 2 р/д) и ингибитор холинэстеразы (ипидакрин 40 мг в сутки). Спустя 2 недели лечения полинейропатии к вышеуказанным жалобам присоединилось чувство онемения верхних конечностей (безымянного пальца и мизинца правой руки, позднее и левой). В апреле 2024 г. пациентка отметила значительное ухудшение зрения («отсутствие резкости») и выпадение полей зрения, проконсультирована офтальмологом, при осмотре: острота зрения обоих глаз прежняя, диск зрительного нерва (ДЗН) бледный, границы с носовой частью сглажены, сужение полей зрения ориентировочным методом (в связи с отсутствием периметра). Поставлен диагноз «неврит зрительных нервов обоих глаз». Рекомендована госпитализация во фтизиопульмонологический медицинский центр для дообследования у фтизиоофтальмолога, пациентка отказалась. Также была проведена консультация невролога, при осмотре выявлена болевая гипестезия 4,5 пальца

левой руки, гипестезия дистальных отделов нижних конечностей. Поставлен диагноз «токсическая (лекарственная?) невропатия зрительных нервов, токсическая (лекарственная?) периферическая полинейропатия». Рекомендована госпитализация для дообследования и лечения в неврологическое отделение, пациентка отказалась.

В середине апреля 2024 г. ввиду развития серьезных побочных токсических реакций (симптомов периферической полинейропатии, сохраняющимся снижением слуха и развитием оптической нейропатии) на фоне достижения стабилизации туберкулезного процесса и наличием пре-ШЛУ МБТ, врачебной комиссией было принято решение отменить все противотуберкулезные препараты.

До конца апреля 2024 г. пациентка проходила лечение в неврологическом отделении ГKB им. М.А. Тверье (табл. 3), за время которого она получала нейропротекторную терапию (в виде тиоктовой кислоты по 600 мг в/в капельно, витаминов В1 и В6 по 50 мг в/м), ноотропы (глицин 300 мг в сутки, цитофлавин 10,0 в/в капельно однократно, далее по 2 т 2 р/д в течение 2 недель), антидепрессант (амитриптилин по 25 мкг по ½ т на ночь), ЛФК, физиотерапевтическое лечение.

В мае 2024 г. проконсультирована офтальмологом, при осмотре острота зрения прежняя, при офтальмоскопии ДЗН бледно-розовый, границы четкие, экскавация физиологическая, артерии среднего калибра, вены полнокровны, извиты, сужение поля зрения на 25° с латеральной стороны. Поставлен диагноз: «ангиопатия сетчатки обоих глаз, миопия слабой степени обоих глаз, перенесенный неврит обоих глаз в апреле 2024 г.».

В июле этого же года пациентка П. повторно прошла курс лечения в неврологическом отделении ГKB им. М.А. Тверье (табл. 3), включающее нейропротектор (тиоктовую кислоту 600 мг в/в капельно 1 р/д), витамин В12 по 500 мкг в/м 1 р/д, витамин В6 50 мг 1 р/д и психоаналептик (ипидакрин) по 15 мг в/м 1 р/д. После прохождения нескольких курсов нейропротекторной терапии пациентка отметила улучшение своего состояния: чувство онемения в верхних конечностях практически исчезло, в нижних значительно уменьшилось, сон стал более глубоким (ранее был поверхностным), процесс засыпания ускорился, зрительные функции восстановились.

На данный момент пациентка находится под тщательным наблюдением врачей со диагнозами «Диссеминированный туберкулез легких, фаза рассасывания, осложненный экссудативным плевритом справа, фаза рассасывания, МБТ -/-, 1 ГДН. В анамнезе пре-ШЛУ Н, R, E, Z, Lfx, Mfx. Вторичная гипохромная анемия средней степени. Полинейропатия конечностей. Хронический гастродуоденит, ремиссия. Хронический панкреатит, ремиссия. Миопия слабой степени обоих глаз. Перенесенный неврит зрительных нервов обоих глаз. Хроническая двусторонняя сенсоневральная тугоухость 3 степени справа, 2 степени слева» и

регулярно проходит полноценные обследования в связи с достижением стабилизации туберкулезного процесса (рис. 5) и отсутствием возможности проведения дальнейшей ХТ ТВ из-за развития нежелательных побочных явлений. В связи со стойким нарушением функций организма пациентка направлена на медико-социальную экспертизу для установления группы инвалидности и разработки индивидуальной программы реабилитации.



Рис. 5. Рентгенография грудной клетки в прямой проекции. Диссеминированный туберкулез легких, фаза рассасывания и уплотнения. Адгезивный плеврит справа.

Источник: составлено авторами

Таблица 3

Сводные данные ЛС и жалоб

ЛС	Доза	Сроки лечения	Месяц лечения												май	июнь	июль
			2023						2024								
			июнь	июль	август	сентябрь	октябрь	ноябрь	декабрь	январь	февраль	март	апрель				
Lfx 0,5 Mfx 0,4	38 4	01.06.23– 21.07.23	30	8 4	ЛУ	–	–	–	–	–	–	–	–	Отмена ИПП	–	–	
Lzd 0,6	259	01.06.23– 07.04.24	30	22	30	17	29	30	21	31	11	31	7		–	–	
Bq 0,4 Bq 0,2 таб.	190	22.07.23– 20.22.23	10	4 11	7	13	13	9	нет ЛС	–	–	–	–		–	–	–
Trd 0,6	82	01.06.23– 30.08.23	30	22	30	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–	–
Cs 0,5	172	19.09.23– 07.04.24	–	–	–	12	29	30	21	31	11	31	7		–	–	
E 1,2	136	27.10.23– 07.04.24	–	–	–	–	5	30	21	31	11	31	7		–	–	
Am 0,75	44	18.07.23– 30.08.23	–	14	30	–	–	–	–	–	–	–	–		–	–	
Жалобы			↓ слуха														
									онемение								
															слуховой аппарат		

			↓ зрения
--	--	--	----------

Источник: составлено авторами.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Особенностью данного клинического случая является сочетание нескольких токсических побочных реакций у пациентки при проведении химиотерапии туберкулеза [8, 9]. Так, первые симптомы периферической полинейропатии развились после приема 92 доз циклосерина и 179 доз линезолида; оптической нейропатии – после 259 доз линезолида и 136 доз этамбутола; потери слуха – после 44 доз амикацина, что в целом соответствует схожим клиническим случаям, описанным в литературе [10, 11]. Например, в Пакистане представлено развитие лекарственно-индуцированной оптической и периферической нейропатии у 32-летнего мужчины, после получения ХТ линезолидом в течение 12 месяцев. С 9 месяца лечения пациент начал жаловаться на онемение, сильное покалывание в кистях и стопах, которые через 2 месяца распространились на предплечья и ноги по типу перчаток и чулок, также было нарушение походки (широкая атаксическая). При осмотре офтальмологом выявлено значительное снижение остроты зрения обоих глаз до подсчета пальцев, при периметрии – двусторонняя центральная скотома, при офтальмоскопии – отечность ДЗН. Препарат был отменен, пациент получал габапентин. Через 3 месяца после отмены линезолида пациент отметил субъективное улучшение зрения, цветовосприятия и уменьшение парестезии в нижних конечностях. При осмотре офтальмологом острота зрения составила 0,4, цветовое зрение было без отклонений. При осмотре неврологом улучшений не отмечено [12].

Также в обзоре четырех случаев офтальмологических осложнений при приеме этамбутола, выявленных ретроспективно в Лондоне и в Новой Зеландии в период с 1992 по 1995 г., описано снижение зрения через 2,5; 7,5; 8 и 12 мес., при этом зрение восстановилось у трех пациентов [13].

Позднее в Китае был описан случай развития этамбутол-индуцированной оптической нейропатии у пациента 54 лет при лечении ТВ грудных позвонков. Среди сопутствующих заболеваний у пациента была хроническая почечная недостаточность и артериальная гипертензия. Пациент получал этамбутол (750 мг – 11,5 мг/кг). Через 5 месяцев терапии пациент отметил постепенную безболезненную потерю зрения, но лишь еще через 5 месяцев обратился за помощью к офтальмологу при развитии значительного нарушения зрения. При поступлении острота зрения с максимальной коррекцией составила 1,0 на правом глазу и 0,4 на левом, выявлено концентрическое сужение поля зрения и нарушение восприятия зеленого цвета на левом глазу. Лечение этамбутолом было немедленно прекращено, пациенту были назначены перорально витамины группы В (В6 и В12) и витамин С на 6 месяцев. Через месяц

после отмены этамбутола острота зрения ухудшилась: на правом глазу составила 0,4 и 0,01 на левом, через 6 месяцев на правом 0,25 и 0,01 на левом, при исследовании цветового зрения красная и зеленая дисхроматопсия на обоих глазах, через 19 месяцев после отмены пациент отметил улучшение зрения: 1,0 на правом глазу и 0,4 на левом, зеленый цвет остался слабо различим на обоих глазах [14].

Таким образом, анализ представленного и описанных в международных базах данных клинических случаев позволяет сделать вывод о том, что токсические побочные реакции носят индивидуальный характер в зависимости от чувствительности организма и/или накопительного эффекта. Подтверждением вышесказанного является развитие осложнений у нашей пациентки в более поздние сроки по сравнению с литературными данными.

Немаловажным аспектом является не только купирование развившегося осложнения, но и его профилактика. Согласно клиническим рекомендациям для предупреждения развития токсических побочных реакций перед назначением химиотерапии туберкулеза необходимо проводить тщательный сбор общего и фармакологического анамнеза, объективное обследование, общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, исследование уровня мочевой кислоты в крови, тиреотропного гормона (перед назначением тиоуреидоиминометилпиридиния перхлората), калия (перед назначением режимов ХТ МЛУ, пре-ШЛУ, ШЛУ), альбумина (перед назначением деламанида), регистрацию ЭКГ, осмотр офтальмологом (перед назначением этамбутола и линезолида), оториноларингологом с проведением аудиограммы (перед назначением аминогликозидов – канамицина, амикацина, капреомицина) и невролога (перед назначением линезолида). Также необходимо индивидуально подбирать дозы и кратность приема препаратов с учетом возраста, массы тела, факторов риска и сопутствующей патологии; проводить по индивидуальной схеме мониторинг показателей лабораторных и инструментальных обследований, а также консультации узких специалистов (офтальмолог, оториноларинголог, невролог) для своевременной диагностики возможных побочных реакций; назначать при необходимости терапию для лечения сопутствующей патологии или профилактики побочного действия, а при невозможности купирования осложнений уменьшать дозировку или полностью отменять «виновный» препарат [2, 15]. Резюмируя вышесказанное, токсические побочные реакции, развившиеся у нашей пациентки, потребовали отмены химиотерапии и назначения нейропротекторной терапии.

### **Заключение**

Таким образом, описанный клинический случай еще раз подтверждает необходимость мониторинга непереносимости препаратов. Врачам необходимо акцентировать внимание пациента на вероятности развития побочных реакций для своевременной диагностики и

принятия решений по их ликвидации. При проведении противотуберкулезной терапии необходимо следить не только за динамикой основного заболевания, но и обращать внимание на возможные риски развития токсических реакций на препараты.

### Список литературы

1. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization, 2024. Электронный ресурс. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/global-tuberculosis-report-2024-factsheet> (дата обращения: 12.02.2025).
2. Клинические рекомендации «Туберкулез у взрослых». 2022 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://tub-spb.ru/wp-content/uploads/2022/06/klinicheskie-rekomendaczii-tuberkulez-u-vzroslyh-utv.-minzdravom-rossii.pdf> (дата обращения: 12.02.2025).
3. Ситкали И.В., Чиричкин А.С., Колоколов О.В. Поражение периферической нервной системы, ассоциированное с приемом лекарственных средств // Лечащий врач. 2019. № 5. С. 19. EDN: XEBPNJ.
4. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю., Аржиматова Г.Ш., Мошетьева Л.К. Лекарственно-индуцированная токсическая оптическая невралгия // Вестник офтальмологии. 2020. Т. 136. № 4. С. 156–164. DOI: 10.17116/oftalma2020136041156. EDN: HUGHNW.
5. Павлюшина Е.М., Морозова С.В. Диагностика и лечение ототоксических кохлеовестибулярных расстройств // РМЖ. 2014. Т. 22. № 9. С. 670–672. EDN: SLRPFN.
6. Шубникова Е.В., Вельц Н.Ю. Ототоксичность аминогликозидов: современные представления // Антибиотики и химиотерапия. 2022. Т. 67. № 11–12. С. 79–90. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-79-90. EDN: FVHSRQ.
7. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю., Переверзев А.П. Лекарственно-индуцированная тугоухость как проявление лекарственно-индуцированной ототоксичности // Вестник оториноларингологии. 2019. Т. 84. № 4. С. 72–80. DOI: 10.17116/OTORINO20198404172.
8. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Макарова М.В., Старченко С.В. Периферические полинейропатии, индуцированные различными химиотерапевтическими агентами: современное состояние проблемы // Гематология и трансфузиология. 2016. Т. 61. № 2. С. 105–109. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-2-105-109.
9. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю., Аржиматова Г.Ш., Мошетьева Л.К. Лекарственно-индуцированная токсическая оптическая невралгия // Вестник офтальмологии. 2020. Т. 136. № 4. С. 156–164.

10. Гельберг И.С., Вольф С.Б., Авласенко В.С., Алексо Е.Н., Шевчук Д.В., Демидик С.Н., Чалая Е.В., Шейфер Ю.А. Нежелательные побочные реакции при химиотерапии больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий // Рецепт. 2013. № 6 (92). С. 84–90. EDN: ROTUJZ.
11. Остроумова О.Д., Ших Е.В., Реброва Е.В., Рязанова А.Ю., Пантелеева Л.Р., Аржиматова Г.Ш., Мошетова Л.К. Лекарственно-индуцированный увеит // Вестник офтальмологии. 2021. Т. 137. № 1. С. 94–101. DOI: 10.17116/oftalma202113701194. EDN: NMMUZD.
12. Bano S., Nawaz A., Numan A., Hassan M.A., Shafique M.B.A. A Case Report and Literature Review of the Outcome of Linezolid-Induced Optic and Peripheral Neuropathy in Patients With Multidrug-Resistant Pulmonary TB // Front Neurol. 2022. Vol. 13. P. 908584. DOI: 10.3389/fneur.2022.908584.
13. Sivakumaran P., Harrison A.C., Marschner J., Martin P. Ocular toxicity from ethambutol: a review of four cases and recommended precautions // N Z Med J. 1998. Vol. 111 (1077). P. 428–430.; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9861923>.
14. Sheng W.Y., Wu S.Q., Su L.Y., Zhu L.W. Ethambutol-induced optic neuropathy with rare bilateral asymmetry onset: A case report // World J Clin Cases. 2022. Vol. 10(2). P. 663-670. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i2.663.
15. 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. EDN: WKOSGN.