

ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕВРОПАТИЯ НА ФОНЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Д.А. Иванова, Ж.Х. Заруди, Т.И. Иванова

ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы»

PERIPHERAL NEUROPATHY COMPLICATING ANTI-TUBERCULOSIS TREATMENT

D.A. Ivanova, Zh.Kh. Zarudy, T.I. Ivanova

Лекарственно-индуцированная полиневропатия осложняет лечение 0,2-12% больных туберкулезом. В обзоре представлены современные сведения об основных противотуберкулезных препаратах, вызывающих данную реакцию, ее патогенезе, особенностях диагностического подхода. Рассмотрены показания к коррекции противотуберкулезной химиотерапии, вопросы медикаментозного и немедикаментозного лечения, схемы профилактики периферической полиневропатии, включая прием пиридоксина.

Ключевые слова: невропатия, лечение туберкулеза, нежелательные явления.

Полиневропатия – одна из первых побочных реакций, зафиксированных на заре применения противотуберкулезных препаратов, в частности, изониазида. Первые сообщения относятся к началу 1950-х гг. [8, 13, 15]. В дальнейшем постепенно накапливались сведения о характере симптоматики, роли витамина В₆ и суточной дозы изониазида; уже в 1962 г. было опубликовано первое руководство ВОЗ по предотвращению и купированию изониазид-ассоциированной полиневропатии [16]; появились первые сообщения о взаимосвязи данной нежелательной реакции с фенотипом ацетилирования.

В настоящее время, на фоне расширения спектра противотуберкулезных препаратов (ПТП) с потенциальным влиянием на нервную систему, с одной стороны, и роста коморбидной патологии – с другой, проблема лекарственного поражения периферической нервной системы сохраняет свою актуальность. Периферическая полиневропатия (ППН) остается нечастым (от 0,2 до 12% больных, по разным данным [1, 5, 7, 9, 11, 12, 14]), но весьма неприятным побочным эффектом, проявления которого: а) варьируют от легких до инвалидизирующих; б) не всегда обратимы; в) почти всегда ведут к снижению качества жизни больных (что, в свою очередь, негативно влияет на степень приверженности к лечению и его эффективность).

Определение

Периферическая полиневропатия – неврологическое расстройство, которое характеризуется специфической реали-

The treatment of 0,2-12,0% TB patients is complicated by drug-induced peripheral neuropathy. The review contains some recent data about anti-tuberculosis drugs responded to peripheral neuropathy, its pathways and main diagnostic features. Strategy of antituberculous treatment, recommendations for non-drug means and pharmacology treatment, preventive measures including schemes of pyridoxine prescription are reviewed.

Keywords: neuropathy, antituberculous treatment, adverse events.

зацией патологического процесса на уровне периферической нервной системы [6].

Этиология и патогенез

Развитие синдрома ППН на фоне противотуберкулезной химиотерапии, как правило, имеет многофакторную природу. С одной стороны, оно обусловлено спецификой фармакологического действия ПТП и их сочетания. С другой – играют немаловажную роль факторы «фона», генетической и фенотипической предрасположенности пациента, сопутствующие заболевания, терапия сопровождения и т. п.

Среди препаратов, используемых в настоящее время для лечения туберкулеза, наибольшим потенциалом периферического нейротоксического действия обладают (по убывающей) изониазид, линезолид, циклосерин, протионамид, этамбутол, аминогликозиды. Описаны проявления периферической невропатии, индуцированной фторхинолонами.

Нейротоксический эффект изониазида наиболее изучен. Он является дозозависимым и реализуется вследствие механизмов, включающих развитие дефицита пиридоксина (витамина В₆) и гамма-аминомасляной кислоты в нервной ткани. Прием изониазида и других препаратов ГИНК приводит к развитию так называемой функциональной недостаточности пиридоксина. В этом задействованы два основных патогенетических механизма: во-первых, прямая инаktivация производных пиридоксина метаболитами изониазида, во-вторых – инги-

бирование пиридоксинфосфокиназы, фермента, ответственного за превращение пиридоксина в пиридоксаль-5-фосфат. Последний является кофактором множества пиридоксин-зависимых биохимических реакций, в том числе и обеспечивающих процессы передачи нервного импульса и жизнедеятельности нервных клеток. В результате развивается дегенерация аксонов нервных клеток, в большей степени вовлекающая миелинизированные нервные волокна [11]. Аксональная дегенерация также является патогистологическим субстратом невропатии, вызываемой тиамидами и этамбутолом.

В основе патогенеза линезолид-ассоциированной невропатии лежит митохондриальное повреждение с последующей аксональной дегенерацией и повреждением так называемых мелких (немиелинизированных) волокон. Повреждение аксонов определяет и характерную клиническую картину: первыми поражаются самые длинные волокна, идущие к дистальным отделам нижних конечностей. Этим и объясняется динамика появления симптомов (от ног к рукам, от дистальных к проксимальным отделам).

ППН, индуцированную противотуберкулезной химиотерапией, относят к дозозависимым реакциям. Вероятность ее развития и выраженность симптоматики зависят от дозы, длительности и пути введения препарата (так, для изониазида особо опасными являются дозы выше 0,6 г/сут и внутривенный путь введения, для линезолида – 600 мг в течение четырех месяцев и более); сочетания нескольких нейротоксичных ПТП в составе режима. Важную роль играют также генетическая предрасположенность к нарушениям биотрансформации ПТП, в результате чего даже при оптимальном режиме дозирования в клетке создается избыток нейротоксичных метаболитов («медленный» тип ацетилирования), несостоятельность антиоксидантной системы, патология органов, ответственных за своевременное обезвреживание и удаление токсичных метаболитов (печени и почек). Факторами «плохого фона» для ППН являются пожилой возраст, витаминная недостаточность, в т. ч. на фоне дефицита питания, алкоголизма, беременности, а также заболевания, несущие самостоятельный риск поражения периферической нервной системы (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция и другие). Именно эти факторы определяют формирование групп риска ППН, нуждающихся в медикаментозной профилактике (см. ниже).

Диагностика

Диагноз ППН, ассоциированной с побочным действием ПТП, предусматривает: а) подтверждение наличия у больного синдрома периферической полиневропатии, уточнение объема и степени функциональных нарушений; б) исключение других причин полиневропатии. Следует отметить, что диагноз ППН ставится чаще всего у постели больного; лабораторно-инструментальные исследования имеют лишь вспомогательное

значение. Ключевыми в постановке диагноза являются оценка жалоб и анамнестических данных, общий и неврологический осмотр пациента.

При сборе анамнеза и жалоб проводится выявление клинических признаков полиневропатии:

- *сенсорных* (нарушений чувствительности) – в виде гипотили гиперестезии, парестезии в виде «покалывания иголкой», болевой синдром, усиливающийся в ночное время и при ходьбе, с преимущественной локализацией в дистальных отделах конечностей;
- *моторных* – снижение силы мышц («слабость в ногах»), судороги в мышцах;
- *вегетативных* – сухость кожи, гиперкератоз или наоборот, дистальный гипергидроз, цианотичность, бледность или мраморности кожи; ортостатическая гипотензия, фиксированный пульс, ослабление моторики желудочно-кишечного тракта либо неврогенная диарея.

Сенсомоторные нарушения симметричны, локализуются чаще всего в дистальных отделах конечностей; характерно восходящее распространение симптомов (ноги вовлекаются раньше, чем руки).

Кроме того, выясняют длительность, последовательность и быстроту развития жалоб, наличие временной связи с приемом ПТП. Уточняют лекарственный анамнез – перечень и дозировки всех принимаемых помимо ПТП лекарственных препаратов (в первую очередь – витаминов, метронидазола, фенитоина, амиодарона, фурадонина, противоопухолевых препаратов, ставудина, зальцитабина, диданозина). Выявляют анамнестические указания на другие возможные причины ППН – алкогольную зависимость, сахарный диабет, хронические заболевания печени и почек, ВИЧ-инфекцию, патологию щитовидной железы. Уточняют рацион питания пациента в целях исключения гиповитаминоза, трофологической недостаточности.

В некоторых случаях (например, при очень медленном и постепенном развитии неврологических симптомов, их строгой симметричности) требуется уточнить наличие невропатии у близких родственников и исключить наследственные полиневропатии.

При общем осмотре пациента следует уделять внимание:

- состоянию питания,
- изменениям кожи (бледность, «мраморность» или акроцианоз, дистальный гипергидроз как проявления упомянутых выше вегетативных нарушений, поражения кожи и слизистых оболочек при гиповитаминозах, трофические нарушения при диабетической ангиопатии и хронической венозной недостаточности);
- выявлению стигм алкогольной зависимости (контрактура Дююитрена, гинекомастия, *facies alcoholica*);
- исключению симптомокомплекса гипотиреоза;
- оценке состояния печени (исключение полиневропатии при циррозе),

- выявлению признаков гипотрофии мышц нижних конечностей,

- оценке внешнего вида костно-мышечной системы (кифосколиоз, полая стопа могут сочетаться с высоким риском наследственных полиневропатий).

При наличии болевого синдрома (особенно асимметрично, более выраженного с одной стороны) следует исключить причины боли, связанные: а) с поражением костно-суставного аппарата (необходим осмотр и пальпация суставов, проверка объема и болезненности движений в них с целью исключения артритов, артралгий, тендинита); б) с вертеброгенной радикулопатией (требуется оценить силу мышц проксимальных отделов конечностей, симптомы натяжения – симптом Ласега и др., болезненность в паравертебральных точках); в) с миопатией или миофасциальным синдромом (необходима пальпация мышц, определение триггерных точек); г) с поражением сосудов нижних конечностей (оценка пульсации артерий, состояния венозной сети).

Неврологический осмотр включает исследование тонуса и силы мышц (прежде всего конечностей), оценку чувствительности и состояния сухожильных и периостальных рефлексов. В результате определяют преимущественный тип нарушений (сенсорный, моторный, смешанный).

Проверку поверхностной чувствительности проводят на обеих стопах, голенях и бедрах, предплечьях и плечах. Тестируют следующие виды чувствительности:

- тактильная (тест ватной палочкой);
- болевая (тест острым предметом);
- холодовая/тепловая чувствительность (тест металлом / пластиком).

В качестве показателей глубокой чувствительности проверяют вибрационную чувствительность (с помощью камертона) и чувство положения тела.

Сухожильные рефлексы проверяют на обеих конечностях с помощью неврологического молоточка. Тестирование мышечной силы также проводят с обеих сторон.

При полиневропатии, вызванной приемом ПТП, возможно снижение всех типов чувствительности, в том числе глубокой, в дистальных отделах конечностей; снижение и выпадение дистальных сухожильных рефлексов (ахилловых, коленных), снижение мышечной силы в дистальных отделах конечностей.

Лабораторным исследованиям принадлежит важная роль в дифференциальной диагностике ППН. Так, например, выявление *гиперхромной анемии* в общем анализе крови может указывать на V_{12} -дефицитный генез полиневропатии. Оценка показателей **биохимического анализа крови** позволит исключить (или подтвердить) в качестве причин ППН сахарный диабет, почечную недостаточность, патологию печени (в т. ч. алкогольного генеза), электролитные нарушения. *Снижение уровней общего белка и альбумина* позволяет уточнить нали-

чие и степень недостаточности питания, часто сочетающейся с гиповитаминозом.

Очень важным при выявлении ППН является **исследование функции щитовидной железы** (с определением ТТГ в качестве скрининга), позволяющее исключить гипотиреоз в качестве причины неврологических нарушений.

Исследования мочи позволяют исключить патологию почек (в т. ч. при сахарном диабете, амилоидозе). При подозрении на порфирийную полиневропатию (признаки вовлечения кистей, проксимальных отделов конечностей, явления тетрапареза) проводят простой тест – банку с мочой больного выставляют на солнечный свет. При порфирии происходит окрашивание мочи в красный цвет (тест неприменим у больных, получающих рифампицин или его производные).

Диагностическая спинальная пункция с исследованием ликвора показана в трудных диагностических случаях – при атипичной симптоматике, признаках острой или хронической полирадикулоневропатии (вовлечении проксимальных отделов конечностей, преобладании моторных симптомов). Важным диагностическим показателем является содержание белка и клеточных элементов в ликворе. При полиневропатии, индуцированной ПТП, указанные показатели находятся в пределах нормы. Повышенное содержание белка отмечается при синдроме Гийена-Барре, воспалительной демиелинизирующей полиневропатии, парапротеинемиях; для этих же заболеваний типична белково-клеточная диссоциация (не более 10 мононуклеарных лейкоцитов в 1 мкл). Для ВИЧ-ассоциированных полиневропатий характерны легкий мононуклеарный плеоцитоз (выше 10 клеток в 1 мкл) на фоне повышенного содержания белка. Умеренное повышение белка возможно при диабетической полиневропатии.

Электронейромиография (исследование проводящей функции моторных и сенсорных волокон) проводится с целью: а) подтверждения диагноза ППН и определения ее характера (для исключения патологии спинного мозга, большой группы демиелинизирующих полиневропатий); б) отслеживания состояния нервных волокон в динамике и оценки эффективности терапии.

При нарушении двигательных функций для оценки симметричности и распространенности процесса исследуют моторные нервы нижних и верхних конечностей (малоберцовый, большеберцовый, срединный и локтевой). При наличии сенсорных нарушений целесообразно исследование икроножного, срединного, локтевого нервов. Для диагностики полиневропатии необходимо обследование не менее трех-четырех нервов.

При выявлении ППН важно уточнить тип поражения периферических нервов (аксональный или демиелинизирующий). Полиневропатия, индуцированная ПТП, относится к аксональному типу. Ее основными электронейромиографическими критериями являются:

1) снижение амплитуды при нормальной длительности М-ответа; 2) нормальная или незначительно сниженная скорость проведения возбуждения по моторным и сенсорным аксонам периферических нервов; 3) наличие блоков проведения возбуждения; 4) увеличение амплитуды F-волн, появление крупных F-волн с амплитудой, превышающей 5% амплитуды М-ответа.

Электрокардиография позволяет выявить нарушения вегетативной регуляции сердечной деятельности. В рамках вегетативного компонента ППН возможны тахикардия покоя, снижение вариабельности сердечного ритма, удлинение интервала QT (корректированного с учетом частоты сердечных сокращений), увеличение его дисперсии (разницы между самым длинным и коротким интервалами QT на стандартной 12-тиканальной ЭКГ).

Рентгенологические исследования позвоночника (рентгенография, компьютерная томография) проводят при подозрении на вертеброгенную радикулопатию как причину неврологической симптоматики. **Магнитно-резонансную томографию** проводят для исключения патологии спинного мозга, сдавления корешков, в случаях преимущественного вовлечения верхних конечностей (для исключения сирингомиелии, поражения шейного отдела спинного мозга). В некоторых случаях для исключения патологии суставов в качестве причины болевого синдрома бывает необходимой **рентгенография суставов нижних конечностей**.

Консультация невролога показана во всех случаях выявления симптомокомплекса ППН для уточнения диагноза, определения объема дополнительного обследования и лечебной тактики.

В случае выявления клинических, лабораторных и инструментальных признаков сопутствующих заболеваний, которые могут быть причиной имеющихся неврологических симптомов, показаны консультации соответствующих специалистов: эндокринолога, сосудистого хирурга, терапевта, хирурга-ортопеда.

Лечение

Лечение ППН должно быть комплексным. Как правило, оно предусматривает как немедикаментозный компонент, так и (по показаниям) назначение различных лекарственных средств.

Немедикаментозный компонент лечения ППН включает:

- коррекцию противотуберкулезной химиотерапии, пересмотр терапии сопровождения;
- восполнение дефицита витаминов и питательных веществ за счет диеты;
- активную поэтапную реабилитацию, включающую лечебную гимнастику, массаж, методы физиотерапии;
- психологическую поддержку больного.

Тактика противотуберкулезной химиотерапии

Развитие синдрома ППН на фоне лечения туберкулеза является показанием к пересмотру перечня и дозировок ПТП. Согласно рекомендациям ВОЗ, ППН относится к числу «малых» побочных реакций (*minor adverse reactions*), не требующих немедленной отмены препарата-виновника при условии адекватной симптоматической терапии [3].

При наличии в составе получаемой схемы лечения ПТП с высоким потенциалом нейротоксического действия (изониазид, циклосерин, этионамид, линезолид, этамбутол, аминогликозиды) и витамина B₆ следует:

- а) оценить дозировку витамина B₆ в составе схемы (при дозе 200 мг/сут и более возможно развитие пиридоксин-ассоциированной полиневропатии);
- б) оценить соответствие дозы каждого из ПТП весу пациента на момент развития полиневропатии (исключить передозировку);
- в) предположить, с каким из препаратов могут быть связаны симптомы полиневропатии у данного пациента;
- г) решить, можно ли заменить этот препарат на другой, с эквивалентной эффективностью и меньшей нейротоксичностью, либо снизить его дозировку без ущерба для лечения туберкулеза.

При наличии такой возможности следует произвести замену препарата (например, аминогликозида на капреомидин), скорректировать дозу витамина B₆, начать медикаментозную коррекцию.

Эффективность мероприятий следует оценить минимум через неделю; при недостаточной эффективности либо невозможности замены препарата – временно снизить дозировку препарата-виновника (например, изониазида до 5 мг/кг/сут, аминогликозида до 750 мг/сут, циклосерина до 500 мг/сут, про-тионамида до 500 мг/сут) с последующей оценкой динамики симптомов.

Препарат может быть отменен полностью при выраженных проявлениях полиневропатии (интенсивном болевом синдроме, затруднении повседневной деятельности), неэффективности мероприятий немедикаментозной и медикаментозной коррекции.

Диетические рекомендации предусматривают назначение сбалансированной диеты, направленной на восстановление дефицита макро- и микронутриентов. Исключается прием алкоголя. Лицам с признаками недостаточности питания необходима консультация врача-диетолога и (по показаниям) назначение нутритивной поддержки (введение сбалансированных энтеральных смесей).

Методы физического лечения способствуют более успешному и быстрому восстановлению неврологических функций. Физиотерапия показана с самого раннего периода заболевания наряду с медикаментозной коррекцией, при отсутствии

противопоказаний (см. ниже). Основные задачи – купирование боли, предупреждение развития контрактур и атрофии мышц. Физические методы лечения при ППН включают в себя:

- лечебную гимнастику (с постепенным увеличением нагрузки на ослабленные мышцы или их агонисты);
- массаж пораженных конечностей (с включением приемов поглаживания, растирания, разминания, вибрации, при включении интенсивного травмирующего воздействия);
- чрезкожную электростимуляцию синусоидальными модулированными токами (амплипульстерапия) – проводится с целью облегчения боли;
- другие методы уменьшения болевого синдрома – дарсонвализацию, магнитное поле (постоянное, переменное, «бегущая волна») на конечности и соответствующие отделы позвоночника;
- ультразвуковое воздействие (с лекарственными препаратами, например, гидрокортизоном), электрофорез с никотиновой кислотой, кавинтоном (особенно при сочетании с диабетической ППН) с целью уменьшения боли и стимуляции регенерации нервных волокон, улучшения нервной проводимости;
- в период восстановления – грязевые аппликации, сероводородные и радоновые ванны (в условиях санатория).

Противопоказания к применению физиотерапевтических методов: 1) кровохарканье; 2) выраженный синдром интоксикации (лихорадка, изменения лабораторных анализов – повышение СОЭ, лейкоцитоз и др.); 3) текущие интеркуррентные инфекции, включая ОРВИ; 4) декомпенсация сопутствующих заболеваний; 5) тяжелые побочные реакции на противотуберкулезные препараты иного характера (например, лекарственный гепатит).

Пациенту показано раннее направление на консультацию к врачу-физиотерапевту, врачу по ЛФК с целью разработки индивидуальной программы реабилитационных мероприятий.

Медикаментозное лечение ППН включает в себя [2]:

- восполнение дефицита витаминов;
- назначение нейрометаболических средств;
- адекватное лечение болевого синдрома;
- по показаниям – коррекцию вегетативной дисфункции.

Учитывая ведущую роль дефицита витамина B_6 в развитии ППН на фоне противотуберкулезной химиотерапии, в первую очередь целесообразно его восполнение. Назначение пиридоксина является первым в списке лечебных мероприятий при установлении диагноза ППН.

Пиридоксин (витамин B_6) назначают в суточной дозе 100 мг/сут (2 мл 5% раствора внутримышечно один раз в сутки), не сочетая с инъекциями других витаминов группы В в этот день. Если до появления симптомов полиневропатии пациент уже получал витамин B_6 в дозе 200 мг/сут и более, необходимо уменьшить дозу до 100 мг/сут (симптомы ППН по сенсорному типу могут быть побочным действием пиридоксина, назнача-

емого в высоких суточных дозах – 200 мг и более). В качестве побочных эффектов также возможны аллергические реакции, желудочно-кишечные расстройства. Пациентам с обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки препарат назначают с осторожностью, под «прикрытием» антисекреторных препаратов, гастропротекторов. Критерием эффективности служит регрессия клинических проявлений.

Дефицит других витаминов в качестве способствующего фактора ППН может быть связан не только с нарушением их поступления с пищей, но и с патологией желудочно-кишечного тракта (как ранее имевшейся, так и развившейся на фоне приема ПТП), повышенным расходом витаминов. Поскольку дефицит витаминов может протекать скрыто или атипично, показана пробная терапия, возможные схемы которой приведены ниже.

Тиамин (витамин B_1) внутримышечно 2 мл 5% раствора в течение двух недель с последующим переходом на прием *per os* по 50-100 мг 2-3 раза в сутки.

Цианокобаламин (витамин B_{12}) 1000 мкг внутримышечно ежедневно в течение недели, затем ту же дозу вводят через день в течение недели.

Возможно назначение витаминов B_6 , B_{12} , B_{12} в составе **комплексных препаратов** (например, тиамина гидрохлорид 100 мг + пиридоксина гидрохлорид 100 мг + цианокобаламин 1,0 мг + лидокаина гидрохлорид 20 мг – внутримышечно по 2 мл при выраженных симптомах ежедневно 5-7 дней, затем по 2 мл через день в течение 5-7 дней, далее при необходимости – 2-3 раза в неделю в течение двух-трех недель).

Витамин Е – 400 мг/сут 2 раза в день внутрь, с последующим возможным увеличением.

Назначение нейрометаболических средств направлено на восстановление метаболизма нервных клеток, уменьшение окислительного стресса. Эффективность подобных препаратов подтверждена в небольших нерандомизированных когортных исследованиях (эффект оценивали по факту и скорости регрессии неврологических нарушений). Рекомендованными препаратами являются тиоктовая кислота и мексидол [4, 5].

Тиоктовую кислоту назначают однократно в сутки в дозе 600 мг внутривенно медленно. Курс – 10 инфузий с последующим приемом 600 мг/сут *per os* в течение месяца.

Мексидол назначается внутримышечно по 200 мг (4 мл) в день (ежедневно в течение 10 дней), с последующим переходом на таблетированную форму по 0,125 г три раза в сутки в течение 14 дней.

Купирование болевого синдрома является одним из важнейших компонентов лечения ППН. Нейропатический характер боли обуславливает низкую эффективность терапии обычными анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами. Для оценки противоболевого эффекта используют визуальную аналоговую шкалу боли. Эффект пре-

парата может считаться клинически значимым, если оценка по такой шкале снижается не менее чем на 30%. Для адекватного контроля болевого синдрома используют антидепрессанты, антиконвульсанты, нестероидные противовоспалительные средства, опиоидные анальгетики, местные анестетики.

Противоболевой эффект **антидепрессантов** связан с усилением активности норадренергических (в меньшей степени серотонинергических) систем, оказывающих тормозящее влияние на проведение болевых импульсов в ЦНС, а не с антидепрессивным эффектом. Дополнительными показаниями к назначению антидепрессантов при периферической невропатии являются сопутствующее депрессивное состояние больного и нарушения сна, преимущественно гичкий характер болей.

Наиболее выраженной противоболевой активностью обладают **трициклические антидепрессанты (ТЦА)** – препараты первого выбора, эффективные примерно у 70% больных с ППН. **Амитриптилин** обычно назначают в дозе 10-25 мг *per os* на ночь (возможно постепенное увеличение дозы на 10-25 мг каждые 7 дней, максимально 75 мг на ночь. Стартовая доза **имипрамина** – 10 мг/сут, с возможностью постепенного увеличения дозы на 10 мг в неделю. При лечении ТЦА требуется строгий контроль побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (возможны аритмия, расширение комплекса QRS и удлинение интервала QT на ЭКГ, снижение вариабельности сердечного ритма, ортостатическая гипотензия). Всем пациентам, особенно старше 40 лет, до начала терапии данными препаратами рекомендуют сделать ЭКГ. Применение ТЦА ограничено при наличии задержки мочи, закрытоугольной глаукомы, когнитивных и вестибулярных нарушений, при совместном назначении с фторхинолонами, макролидами (кларитромицином, азитромицином), противогрибковыми препаратами (группа азолов), антиаритмическими препаратами IA и III класса, антигистаминными второго поколения и другими препаратами, удлиняющими интервал QT.

Антидепрессанты из группы **селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС)** вызывают меньше побочных действий, но дают менее выраженный противоболевой эффект. Показаны в случаях плохой переносимости ТЦА. При назначении препаратов этой группы необходим контроль интервала QT, симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. Препараты этой группы: **флуоксетин (прозак)** начальная доза 20 мг *per os*, один раз в день; **сертралин** – *per os* в дозе 25-50 мг/сут (однократно на ночь). Не рекомендуется сочетать ТЦА и СИОЗС с линезолидом и S-аденозилметионином (гептралом) в связи с высоким риском серотонинового синдрома.

Противоболевой эффект **антиконвульсантов** (снижение интенсивности болевых ощущений более чем наполовину) отмечается более чем у 50% больных с ППН. Эти препараты показаны при любом «невропатическом» болевом синдроме, оптимально – пароксизмального характера. В неврологиче-

ской практике чаще всего применяют габапентин (прегабалин) и карбамазепин. **Прегабалин** назначают в дозе 75 мг *per os* на ночь с повышением дозы каждые 2-4 дня до 150 мг/сут в два приема. Препарат хорошо переносится, не усугубляет имеющуюся патологию печени и не взаимодействует с другими лекарствами. **Карбамазепин** назначают в стартовой дозе 100 мг/сут, с последующим повышением максимально до 400 мг/сут. Обязателен мониторинг клинического анализа крови и печеночных тестов; появление симптомов идиосинкразии (цитопенического синдрома, поражения печени, атриовентрикулярной блокады, кожных высыпаний) обычно требует отмены препарата.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) применяют в качестве дополнения к терапии антидепрессантами. Дозу подбирают индивидуально, в зависимости от характера заболевания, выраженности болевого синдрома, состояния пациента. Возможные схемы: **диклофенак** 3,0 мл раствора внутримышечно один раз в сутки 3-5 дней, с последующим переходом на прием 100 мг/сут *per os*; **кеторолак** внутримышечно 30 мг 1-2 раза в день до 5 дней; **ибупрофен** внутрь по 200 мг 2-3 раза в день; **кетопрофен** внутримышечно по 100 мг 1-2 раза в сутки 3-5 дней, далее возможен пероральный прием либо использование суппозиторий в дозах 100-200 мг/сут.

Опиоидные анальгетики (трамадол 50 мг на ночь или 25 мг 2 раза в день, с последующим увеличением дозы) применяют при выраженном болевом синдроме. Нельзя сочетать их с ингибиторами моноаминоксидазы, СИОЗС (возможен серотониновый синдром), у лиц с низким порогом судорожной готовности, пожилых пациентов (старше 75 лет).

При поверхностной, ограниченной по площади боли возможно **местное лечение** с использованием кожных пластин с лидокаином, препаратов стручкового перца (0,025%-0,075% капсаициновый крем).

Общий алгоритм медикаментозного купирования ППН включает следующие этапы:

Первый этап. Коррекция дозы пиридоксина. Назначение нейрометаболических средств.

Второй этап. При отсутствии улучшения – назначение ТЦА в малых дозах (при отсутствии противопоказаний).

Третий этап. При отсутствии улучшения, сохранении болевого синдрома – дополнительное назначение НПВС.

Четвертый этап. При отсутствии улучшения – назначение прегабалина или карбамазепина.

Профилактика ППН при лечении больных туберкулезом заключается в предупреждении и коррекции дефицита питания и гиповитаминоза, лечении сопутствующих заболеваний – факторов риска и конкурентных виновников полиневропатии (сахарный диабет, ВИЧ-инфекция, гипотиреоз, заболевания печени и т. п.). Медикаментозная профилактика предусматривает назначение витамина B₆ параллельно проведению курса

противотуберкулезной химиотерапии. Возможные варианты:

1. *Первый вариант:* витамин В₆ назначают только лицам из групп риска: имеющим дефицит питания, страдающим сахарным диабетом, хроническими заболеваниями печени, почечной недостаточностью, алкоголизмом, ВИЧ-инфекцией, беременным женщинам. Суточная дозировка составляет 10-25 мг *per os* (рекомендации ВОЗ 2011 г., [3]).

2. *Второй вариант:*

а) у больных туберкулезом без лекарственной устойчивости

микобактерий доза витамина В₆ составляет 50 мг/сут (при появлении симптомов увеличивается до 100-150 мг/сут);

б) у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью микобактерий, получающих изониазид, циклосерин, протинамид, линезолид, суточная доза витамина В₆ составляет 100 мг, или 50 мг на каждые 250 мг циклосерина в сутки (рекомендации Центров по контролю и профилактике заболеваний, США, [10]).

Прогноз при большинстве случаев ППН благоприятный.

Литература

- Иванова Д. А., Борисов С. Е., Рыжов А. М. Частота и риск развития тяжелых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких. – 2012. – № 12. – С. 15-22.
- Левин О. С. Полиневропатии: клиническое руководство. – М.: «Медицинское информационное агентство», 2011. – 496 с.
- Лечение туберкулеза: рекомендации: [перевод] / Всемир. орг. здравоохранения. - 4-е изд. – М., 2011. – 185 с.
- Лихачев С. А., Гуревич Г. Л., Кривошеева Ж. И., Ивашинко А. В. Метод лечения и профилактики полиневропатии у пациентов с туберкулезом: инструкция по применению // Современные методы диагностики, лечения и профилактики заболеваний: сб. инструктив.-метод. док. – Минск, 2010. – Вып. 11, Т. 2. – С. 168.
- Лысов А.В., Мордов А. В., Затворнический В.А., Кондря А.В. О побочных нейротоксических реакциях химиотерапии туберкулеза // Пробл. туберкулеза. – 2006. – № 9. – С. 45-48.
- Рачин А. П., Анисимова С.Ю. Полинейропатии в практике врача семейной медицины: диагностика и лечение // Рус. мед. журн. – 2012. – Т. 20. – № 29. – С. 1470-1473.
- Руководство по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью / под ред. Пасечникова А.Д., Рича М.Л. – Партнеры во имя здоровья, 2003. – 102 с.
- Bayulkem F., Unluturk C. Polyneuritis of probable tubercular origin treated by streptomycin // Turk. Tip. Cemiy Mecm. – 1950. – Vol. 16. – N. 11. – P. 561-568.
- Conradie F., Mabiletsa T., Sefoka M. et al. Prevalence and incidence of symmetrical symptomatic peripheral neuropathy in patients with multidrug-resistant TB // S. Afr. Med. J. – 2013. – Vol. 104. – N. 1. – P. 24-26.
- Drug-resistant tuberculosis: a survival guide for clinicians, 2nd ed. / Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health. – The University of California, San Francisco, 2011. – P. 158-159.
- Grant A. D., Mngadi K. T., van Halsema C. L. et al. Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial // AIDS. – 2010. – Vol. 24. – Suppl. 5. – P. 29-36.
- Holdiness M. R. Neurological manifestations and toxicities of the antituberculosis drugs: a review // Med. Toxicol. – 1987. – Vol. 2. – N. 1. – P. 33-51.
- Jones W. A, Jones G. P. Peripheral neuropathy due to isoniazid; report of two cases // Lancet. – 1953. – Vol. 1. – P. 1073-1074.
- Kass J. S., Shandera W. X. Nervous system effects of antituberculosis therapy // CNS Drugs. – 2010. – Vol. 24. – N. 8. – P. 655-67.
- Lubing H. N. Peripheral neuropathy in tuberculosis patients treated with isoniazid // Am. Rev. Tuberc. – 1953. – Vol. 68. – N. 3. – P. 458-461.
- The prevention and treatment of isoniazid toxicity in the therapy of pulmonary tuberculosis: an assessment of two vitamin B preparations and glutamic acid // Bull. World Health Organ. – 1963. – Vol. 28. – N. 4. – P. 455-475.
- Textbook of Peripheral Neuropathy / ed. by Donofrio P.D. – NY: Demos Medical Publishing LLC, 2012. – 475 p.

Сведения об авторах

Иванова Диана Александровна – ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (499) 269-14-10
Факс +7 (495) 964-86-37
e-mail: info@cbt.mosgorzdrav.ru, d-ivanova@list.ru

Заруди Жанна Хаимовна – врач-невролог лечебно-диагностического отделения легочного туберкулеза Клиники № 1 ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел.: +7 (499) 268-08-61, +7 (909) 931-52
e-mail: info@cbt.mosgorzdrav.ru

Иванова Татьяна Илларионовна – врач-физиотерапевт Клиники № 1 ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», кандидат медицинских наук
Адрес: 107014, г. Москва, ул. Стромынка, д. 10
Тел. +7 (499) 268-50-10
e-mail: info@cbt.mosgorzdrav.ru