

ВИТАМИН В₆ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ВО ФТИЗИАТРИИ

Л.В. Мохирева^{1,2}, Н.А. Каторгин¹, Т.И. Шаркова¹

Согласно данным Института питания РАМН, даже сбалансированный рацион является дефицитным по основным группам витаминов (А, группы В, С, Е) на 20–30%, недостаток витаминов группы В выявляется у 30–40% обследуемых. Недостаток витамина В₆ развивается также на фоне различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени, при гипертиреозе, алкоголизме, инфекционных и вирусных заболеваниях, стрессе, при применении лекарственных препаратов, в том числе при использовании изониазида. По данным ряда авторов, частота нейротоксических реакций наблюдается при монотерапии изониазидом в 14,9–19,6% случаев, при комбинированной терапии в сочетании с другими ПТП первого ряда – в 29,3% случаев. В эксперименте на животных показано, что длительное (6 месяцев) применение гранул изониазида и пиридоксина гидрохлорида в дозах 50, 100, 200 мг/кг (в перерасчете на изониазид) достоверно снижает нейротоксическое действие в сравнении с введением изониазида в виде таблеток в тех же дозах. Сравнительный анализ абсолютных величин фармакокинетических параметров кривых показал, что исследуемые лекарственные формы (изониазид и изониазид с пиридоксина

гидрохлоридом) биоэквивалентны. По данным ряда авторов, с целью профилактики развития нейротоксических реакций рекомендуется пиридоксина гидрохлорид назначать в суточной дозе 25–50, 50–75, 60–100 мг на весь период приема изониазида, при развитии нейротоксических реакций – до 100–200 мг в сутки. Современные комбинированные противотуберкулезные препараты с фиксированными дозами, в том числе имеющие в состав изониазид и пиридоксина гидрохлорид, эффективны, безопасны и широко применяются в клинической практике во фтизиатрии. С учетом количественного содержания пиридоксина гидрохлорида в одной таблетке в КПФД и при приеме внутрь, в зависимости от массы больного, 3–5 таблеток в день, суточная доза пиридоксина гидрохлорида составит от 45 мг до 100 мг, что соответствует российским и международным рекомендациям.

Ключевые слова: изониазид, нейротоксические реакции, пиридоксина гидрохлорид, биоэквивалентность, комбинированные противотуберкулезные препараты с фиксированными дозами

Интерес к влиянию витаминов на состояние и функционирование органов и систем человеческого организма существует постоянно, так как, согласно данным Института питания РАМН, даже сбалансированный рацион является дефицитным по основным группам витаминов (А, группы В, С, Е) на 20–30%. Недостаток витаминов группы В выявляют у 30–40%, бета-каротина – более чем у 40%, а витамина С – у 70–90% обследуемых [20].

Витамины – незаменимые низкомолекулярные органические соединения, обладающие высокой биологической активностью и регулирующие биохимические процессы в организме, известны давно, и изучение их роли в функционировании различных систем и органов постоянно расширяется. К настоящему времени изучено более 20 витаминов и витаминоподобных веществ. Собственно незаменимых витаминов всего 13, остальные являются витаминоподобными соединениями. К незаменимым витаминам относится и витамин В₆ [14].

Витамин В₆ как самостоятельный, незаменимый пищевой фактор впервые был обнаружен А. Дьердьи в 1934 году (Albert

Szent-Györgyi), в 1939 году была установлена и подтверждена синтезом его химическая структура – 2-метил-3-окси-4,5-ди-(оксиметил)-пиридин. Витамин В₆ представляет собой вещество, имеющее три различные пространственные формы организации молекулы, получившие название витаминеры витамина В₆ – пиридоксол (пиридоксин), пиридоксаль, пиридоксамин. Термином «витамин В₆», по рекомендациям Международной комиссии по номенклатуре биологической химии, обозначают все три витаминера, обладающие одинаковой витаминной активностью. В организме человека витаминеры витамина В₆ трансформируются в печени в две активные формы (коферменты): пиридоксальфосфат и пиридоксаминфосфат, которые оказывают физиологические и биологические эффекты в организме человека – регуляцию белкового обмена, регуляцию возбудимости нервной системы, обмена железа и его доставку в костный мозг и другие органы и ткани. На уровне белкового обмена пиридоксин необходим для взаимного превращения и метаболизма аминокислот путем участия его в реакциях трансаминирования, переаминирования, дезаминирования

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

² БУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

и декарбоксилирования. Кроме того, витамин В₆ улучшает всасывание аминокислот из кишечника в кровоток и их последующую транспортировку в другие органы и ткани. Пиридоксин поддерживает, активизирует и ускоряет превращения дофамина в норадреналин, глютаминовой и аспарагиновой кислоты – в янтарную кислоту, которая существенно повышает энергетические обменные процессы в клетках. В ходе реакции дезаминирования происходит образование ацетилкоэнзима А, который является ключевым веществом цикла Кребса. Пиридоксальфосфат обеспечивает протекание реакций цикла Кребса и синтеза универсальной энергетической молекулы АТФ (аденозинтрифосфорной кислоты). В ходе реакций декарбоксилирования происходит образование гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) из глютаминовой кислоты и серотонина – из триптофана, которые являются основными тормозными медиаторами в центральной нервной системе, под действием которых происходит процесс торможения и подавления возбуждения. Реакция декарбоксилирования, в ходе которой образуются ГАМК и серотонин, регулируется и запускается витамином В₆. Поэтому при дефиците пиридоксина появляются признаки чрезмерного возбуждения центральной нервной системы. Витамин В₆ участвует также в синтезе иммуноглобулинов, инсулина. Кроме того, коферменты витамина В₆ принимают участие в синтезе белка сидерофилина, который осуществляет перенос железа из кишечника в ткани, в том числе в костный мозг. Поэтому при дефиците витамина В₆ развивается анемия [4, 14, 15].

Чаще всего недостаток витамина В₆ развивается на фоне различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, при которых нарушается его всасывание в кровь, заболеваний печени (нарушение трансформации витамина В₆ в активные формы (коферменты) – пиридоксальфосфат и пиридоксаминфосфат), а также при патологиях, сопряженных с ускоренным распадом белка, таких как гипертиреоз, алкоголизм, лихорадка любого генеза, инфекционные и вирусные заболевания, стресс. В качестве причины развития дефицита витамина В₆ может выступать применение лекарственных препаратов, препятствующих всасыванию пиридоксина из кишечника. К данным препаратам относят эстрогены, иммуносупрессоры, леводопа, антибиотики (пеницилламин, хлорамфеникол), противотуберкулезные препараты – изониазид и его производные, циклосерин, этионамид [19].

Изониазид – гидразид изоникотиновой кислоты или гидразид 4-пиридинкарбоновой кислоты – до сих пор остается одним из наиболее активных противотуберкулезных препаратов первого ряда в отношении микобактерий туберкулеза с сохраненной лекарственной чувствительностью и входит в современные режимы химиотерапии [23]. Бактерицидное действие изониазида связано с подавлением синтеза миколовых кислот и фосфолипидов в клеточной стенке микобакте-

рий туберкулеза, а также с образованием соединения с вне- и внутриклеточными двухвалентными катионами железа (которые являются жизненно важными для микобактерий туберкулеза), что блокирует окислительные процессы микроорганизма. Препарат действует на медленно и особенно активно – на быстро размножающиеся микобактерии туберкулеза, в том числе расположенные внутриклеточно. Внутриклеточная концентрация изониазида в 40–50 раз превышает внеклеточную [25]. Изониазид способен взаимодействовать с пиридоксальфосфатом, в результате чего образуется соединение, неактивное в качестве кофермента [13]. Изониазид также подавляет активность трансфераз, декарбоксилазы, пираминоксидазы и гистаминазы, не исключается и прямое действие на ДНК [8]. Препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Принятый *per os* изониазид быстро проникает в кровь и через 30 минут достигает бактериостатической концентрации, через 1,5 часа наблюдается его максимальная концентрация в крови [2].

В исследованиях было показано, что концентрация изониазида в крови и тканях зависит от характера метаболизма, который определяется главным образом индивидуальными свойствами организма, связанными с особенностями процесса ацетилирования. Всех больных различают по степени ацетилирования, в зависимости от генетически кодируемого признака активности фермента N-ацетилтрансферазы, и делят на три группы – сильные, средние и слабые ацетилаторы. Сильными инактиваторами следует считать тех, у кого через три часа после приема 0,25 г изониазида его концентрация в крови составляет 0,05–0,2 мкг/мл, средними – 0,4 мкг/мл и слабыми – 0,8 мкг/мл. При этом установлено, что при расщеплении других одновременно принимаемых медикаментов, подвергающихся ацетилированию, инактивация изониазида замедляется [2].

В литературе имеется достаточное количество публикаций по токсическому действию изониазида и других препаратов ГИНК на организм человека при монотерапии. Наиболее изучен нейротоксический эффект изониазида. По данным ряда авторов, нейротоксические реакции наблюдают при монотерапии изониазидом в 14,9–19,6% случаев, при комбинированной терапии в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами первого ряда – в 29,3% случаев [1, 3, 6, 26]. Проявления нейротоксических эффектов изониазида являются дозозависимыми и реализуются при развитии дефицита пиридоксина (витамин В₆) и гамма-аминомасляной кислоты в нервной ткани [34]. Установлено, что при лечении изониазидом наиболее существенные сдвиги наступают в балансе витамина В₆, который содержится в организме в виде пиридоксола, пиридоксала и пиридоксамина, с которыми у изониазида образуются отчетливые антагонистические отношения, в результате чего наблюдается прямая инактивация производных

пиридоксина метаболитами изониазида с образованием пиридоксальзоникотинилгидразона, а также ингибирование пиридоксинфосфокиназы, фермента, ответственного за превращение пиридоксина в пиридоксаль-5-фосфат. Последний является кофактором множества биохимических реакций, в том числе и обеспечивающих процессы передачи нервного импульса и жизнедеятельности нервных клеток [14, 15, 30]. Именно поэтому у больных при терапии изониазидом в течение первых 2–4 недель отмечаются признаки дефицита витамина В₆ в виде экскреции ксантуреновой кислоты. Описаны также случаи токсического действия изониазида на эндокринную систему с развитием «кушингоида», гипергликемии, на печень (вплоть до развития изониазид-ассоциированного гепатита), замедления ритма сердечных сокращений, уменьшения количества тромбоцитов в периферической крови, но при этом не происходит существенного влияния на уровень протромбина в крови и на скорость свертывания крови [12, 16, 27, 28, 29, 31].

Для коррекции нейротоксических реакций в период лечения изониазидом назначают пиридоксина гидрохлорид [3, 9, 10, 17, 12, 32].

В литературе представлены данные по сравнительной фармакокинетической и общетоксической, токсикологической оценке применения изониазида и изониазида в сочетании с пиридоксина гидрохлоридом, а также данные по исследованию биохимических процессов нарушения метаболизма триптофана при воздействии изониазидом и изониазидом в комбинации с витамином В₆ в условиях эксперимента [7, 21, 22].

В исследовании, целью которого явилось изучение общетоксического действия и некоторых фармакокинетических показателей нового лекарственного препарата – гранулы изониазида с пиридоксина гидрохлоридом – в сравнении с таблетками изониазида, выпускаемыми отечественной фармацевтической промышленностью [7], в эксперименте определяли острую токсичность лекарственных средств на беспородных белых мышах с массой тела 19–20 г, хроническую токсичность – на беспородных белых крысах с массой тела 250–300 г. Препараты вводили в течение 6 месяцев. Фармакокинетику изониазида и препарата, в состав которого входит изониазид и пиридоксина гидрохлорид, после перорального введения препаратов изучали на беспородных крысах с массой тела 250–300 г. В данном исследовании основные фармакокинетические параметры лекарственного вещества (ЛВ) рассчитывали модельно-независимым методом: AUC ∞ – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация ЛВ – время»; C_{max} – максимальная концентрация ЛВ в сыворотке крови; MRT – среднее время пребывания ЛВ в организме; T_{1/2} – период, за который выводится половина введенной дозы ЛВ; Kel – константа скорости элиминации, характеризует скорость выведения препарата; Cl – общий клиренс, определяет

объем тест-ткани, освободившейся от ЛВ в единицу времени; F – относительная биодоступность [24].

Для определения острой токсичности изониазида и гранулы изониазида и пиридоксина гидрохлорида формировали шесть групп животных по 10 мышей в каждой. Препарат вводили однократно с помощью зонда в желудок в дозах 200, 225, 250, 275, 300 мг/кг в 0,5 мл воды. Шестая группа была контрольной. Наблюдение за состоянием, поведением, выживаемостью животных осуществляли в течение 14 дней. По полученным данным рассчитывали LD50. Данные, полученные в эксперименте, свидетельствовали о более низкой токсичности изониазида в сочетании с пиридоксина гидрохлоридом (значение дозы 250 мг/кг было ниже LD50 изониазида – 270 мг/кг).

Хроническую токсичность препарата определяли на восьми группах животных, по 10 в каждой. В процессе эксперимента наблюдали за поведением животных, определяли некоторые биохимические и клинические показатели крови, проводили также гистологические исследования внутренних органов. Полученные данные свидетельствовали о том, что при введении животным гранул изониазида с пиридоксина гидрохлоридом в трех дозах наблюдалось понижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы в сравнении с аналогичными показателями крови животных, получавших только изониазид. Гематологические исследования свидетельствовали об отсутствии грубых отклонений данных показателей при применении токсических доз изониазида в сочетании с пиридоксина гидрохлоридом. При макро- и микроскопическом исследовании внутренних органов животных, получавших изониазид, отмечены грубые деструктивные изменения печени. Во внутренних органах животных, получавших гранулы изониазида с пиридоксина гидрохлоридом, деструктивные изменения в печени отсутствовали. Сравнительное изучение влияния исследуемого препарата и таблеток изониазида на центральную нервную систему крыс методом «открытого поля» свидетельствовало о снижении нейротоксичности изониазида в присутствии пиридоксина гидрохлорида. Таким образом, длительное (6 месяцев) применение гранул изониазида и пиридоксина гидрохлорида в дозах 50, 100, 200 мг/кг (в перерасчете на изониазид) снижает нейротоксическое, гепатотоксическое и холестатическое действие в сравнении с введением изониазида в виде таблеток в тех же дозах.

Для определения фармакокинетических показателей животным перорально вводили изучаемый препарат и таблетки изониазида в дозе 100 мг/кг в перерасчете на изониазид. В пробах сыворотки крови, отобранных через 15, 30, 60 мин и 2, 4, 6, 12 ч после введения препаратов, определяли содержание изониазида и по полученным данным строили концентрационные кривые, рассчитывали фармакокинетические параметры. Сравнительный анализ абсолютных величин

фармакокинетических параметров кривых показал, что они достоверно не отличаются. Авторами были сделаны выводы, что исследуемые лекарственные формы биоэквивалентны.

В эксперименте на линейных белых крысах, в условиях субхронического исследования [22] проведена оценка изменения некоторых биохимических показателей в сыворотке крови при введении препаратов изониазида и изониазида с витамином В₆ (комбинированный препарат Изовит) в дозе 100 мг/кг в расчете на содержание основных компонентов. При введении изониазида в данной дозировке со второго месяца отмечалось повышение уровня общего белка в сыворотке крови, АЛТ. Пиковые изменения были отмечены через три месяца в виде еще большего повышения общего белка, АЛТ, АСТ, билирубина, мочевины. При введении изониазида с витамином В₆ большинство биохимических показателей имело ту же направленность изменений, однако степень их количественных проявлений была несколько ниже. К третьему месяцу введения изовита показатель АЛТ понизился на 12% по сравнению с изониазидом, а активность АСТ, содержание общего белка, билирубина, мочевины практически не изменилось. В данном эксперименте авторами также установлено менее выраженное влияние комбинированного препарата, содержащего изониазид и витамин В₆, на метаболизм триптофана.

Таким образом, учитывая ведущую роль дефицита витамина В₆ в развитии нейротоксических реакций на фоне противотуберкулезной терапии, включающей изониазид, в первую очередь целесообразно его восполнение [6]. Назначение пиридоксина гидрохлорида с целью профилактики и лечения нейротоксических нежелательных реакций является первым в списке лечебных мероприятий. С целью профилактики ряд авторов и руководств рекомендуют пиридоксина гидрохлорид назначать в суточной дозе 60–100 мг на весь период приема противотуберкулезного препарата, при развитии нейротоксических реакций – 100–200 мг в сутки [6, 12]. По данным

американских авторов и по рекомендациям Американского торакального общества [32, 33, 35], всем пациентам, получающим изониазид и имеющим риск развития нейротоксических нежелательных реакций, с профилактической целью рекомендовано назначение пиридоксина гидрохлорида в суточной дозе 25–50 мг, при развитии нейротоксических реакций – до 100 мг в день. По рекомендациям ВОЗ [9], больные туберкулезом должны наряду с противотуберкулезными препаратами получать с профилактической целью пиридоксин в суточной дозе 10–25 мг, с лечебной целью при развитии симптомов нейротоксического действия изониазида – 50–75 мг ежедневно.

Российское общество фтизиатров и ВОЗ по-прежнему рекомендуют применение комбинированных препаратов с фиксированными дозами в профилактике и лечении туберкулеза [9, 23]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано более 20 комбинированных противотуберкулезных препаратов с фиксированными дозами (КПФД), в том числе и с включением пиридоксина гидрохлорида (витамин В₆). Проведенные клинические и фармакоэпидемиологические исследования КПФД, имеющих в своем составе пиридоксина гидрохлорид – Изокомб (рифампицин – 120 мг, изониазид – 60 мг, пиразинамид – 300 мг, этамбутол – 225 мг, пиридоксина гидрохлорид – 20 мг), Фтизопирам В₆ (изониазид – 150 мг, пиразинамид – 500 мг, пиридоксина гидрохлорид – 15 мг), Фтизоэтам В₆ (изониазид – 150 мг, этамбутол – 400 мг, пиридоксина гидрохлорид – 15 мг) подтвердили их эффективность, безопасность в лечении больных туберкулезом, широкое их применение в клинической практике врача-фтизиатра [5, 11, 18]. С учетом количественного содержания пиридоксина гидрохлорида в одной таблетке в данных КПФД и при приеме внутрь в зависимости от массы больного 3–5 таблеток в день, суточная доза пиридоксина гидрохлорида составит от 45 мг до 100 мг, что соответствует российским и международным рекомендациям.

Литература

1. Бальцева Л.Б. Частота нейротоксических реакций при комплексной химиотерапии больных туберкулезом легких и способ их устранения // *Материалы 11-го съезда фтизиатров*. – СПб, 1992. – С. 26.
2. Биохимия гидразинов: монография / под ред. Н.И. Портяной, Г.Г. Юшкова. – Ангарск, Ангарская государственная техническая академия, 2005. – С. 73–81.
3. Визель А.А., Гурылева М.Э. Туберкулез. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. – 208 с.
4. Громова О.А. Школа по витаминам и микроэлементам // *Практика педиатра*. – М. – 2004. – С. 3–54.
5. Зуев А.П., Мохирева Л.В., Юрченко Н.И. и др. Фтизоэтам В₆ и Фтизопирам В₆ при лечении впервые выявленных больных туберкулезом легких с выделением микобактерий // *Туберкулез и болезни легких*. – 2012. – № 5. – С. 44–52.
6. Иванова Д.А., Заруди Ж.Х. Иванова Т.И. Периферическая полиневропатия на фоне противотуберкулезной химиотерапии // *Туберкулез и социально значимые заболевания*. – 2014. – № 3. – С. 58–64.
7. Компанцева Е.В., Овчаренко Л.П., Халата А.В. и др. Фармакинетическая и общетоксическая оценка гранул изониазида и пиридоксина гидрохлорида // *Экология человека*. – 2007. – № 2. – С. 7–10.
8. Коферменты / под ред. В.А. Яковлева. – М.: Медицина, 1979. – С. 219–223.
9. Лечение туберкулеза: рекомендации, четвертое издание, ВОЗ. – М., 2010. – 183 с.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства / 14-е изд. перераб. и доп. – М.: Новая волна, 2000. – Т. 2. – С. 423.
11. Мохирева Л.В., Хосева Е.Н., Каркач О.О. и др. Фармакоэпидемиологическое исследование воспроизводимых комбинированных противотуберкулезных препаратов и приверженности к ним врачей-фтизиатров в широкой клинической практике // *Биомедицина*. – 2011. – № 3. – С. 141–148.

12. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
13. Ремберг Л.А., Элперт // Серия: экспериментальная медицина. – 1983. – № 15. – С.79-83.
14. Северин Е.С., Алейникова Т.Л., Осипов Е.В., Силаева С.А. Биологическая химия. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 364 с.
15. Строев Е.А. Биологическая химия. – М.: Высшая школа, 2008. – 265 с.
16. Сергеев И.С., Игнатова А.В. Клиника, диагностика и классификация побочных явлений при антибактериальной терапии у больных туберкулезом легких / Побочные реакции от антибактериальных препаратов в клинике легочного туберкулеза. – М., 1970. – С. 61-70.
17. Соколова Г.Б. Эффективные и щадящие режимы химиотерапии больных туберкулезом. – М.: Медицина, 1998. – 315 с.
18. Соколова Г.Б., Зуев А.П., Мохирева Л.В., Дубинский Р.Д. Клиническая эффективность и фармакоэкономика комбинированных противотуберкулезных препаратов // Главврач. – 2005. – № 9. – С. 26-33.
19. Тутельян В.А., Кукес В.К. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. – М.: Палей, 2001. – 465 с.
20. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. – М.: Колос, 2002. – 423 с.
21. Усов К.И., Юшков Г.Г., Гущина А.А., Гуцин А.С. Токсикологическая оценка изониазида и изовита в условиях эксперимента // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 5 (75). – С. 205-208.
22. Усов К.И., Юшков Г.Г., Шульгина Н.А., Седых Е.О. Сравнительное исследование биохимических процессов нарушения метаболизма триптофана при воздействии изониазидом и изониазидом в комбинации с витамином В₆ в условиях эксперимента // Вестник АГТА. – 2009. – Т. 3. – № 1. – С. 140-143.
23. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. – ООО НЬЮ ТЕРРА, 2016. – 52 с.
24. Фирсов А.А., Жердев Е.Ю., Гхарманова Е.Ю. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2000. – С.106-112.
25. Фтизиатрия: национальное руководство / под ред. М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
26. Alao Adekola O., Yolles J.C. Isoniazid-induced psychosis // Ann. Phasmacother. – 1998. – Vol. 32. – N. 9. – P. 889-891.
27. Brande P. Aging and hepatotoxicity of isoniazid and rifampin in pulmonary tuberculosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 152. – N. 5. – P. 1705-1708.
28. Dutt A.K., Moers D., Stead W.W. Undesirable side effects of isoniazid and rifampicin in largely twice-weekly short-course chemotherapy for tuberculosis // Amer. Rev. Respir. Dis. – 1982. – Vol. 128. – N. 3. – P. 419-424.
29. Gottlieb J.E. Perspective: preventive isoniazid therapy and the liver // Chest. – 1992. – Vol. 101. – N. 3. – P. 1298-1301.
30. Grant A.D., Mngodi K.T., Van Halsema C.L. et al. Adverse events with isoniazid preventive therapy from a large trial // AIDS. – 2010. – Vol. 24. – Supl. S. – P. 29-36.
31. Madan A. Attempted suicide following treatment with isoniazid // Tubercle. – 1989. – Vol. 70. – N. 2. – P.147-149.
32. Official American Thoracic / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis / Clinical Infectious Diseases. Advance Access published August 10, 2016, <http://cid.oxfordjournals.org/by Paul Edelstein on August 11, 2016>.
33. Snider D.E. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy // Tubercle. – 1980. – Vol. 61. – P. 191-196.
34. The prevention and treatment of isoniazid toxicity in the therapy of pulmonary tuberculosis assessment of two vitamin B preparations and glutamic acid // Bull. World Health Organ. – 1963. – Vol. 28. – N. 4. – P. 455-475.
35. Visser M.E., Texeira-Swiegelaar C., Maartens G. The short-term effects of anti-tuberculosis therapy on plasma pyridoxine levels in patients with pulmonary tuberculosis // Int. J. Tubec. Lung Dis. – 2004. – Vol. 8. – P. 260-262.

Сведения об авторах

Мохирева Людмила Викентьевна – заведующая филиалом ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» по ЮЗАО, доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, доктор медицинских наук

Адрес: 117209, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 26
Тел. +7 (499) 120-41-09, факс +7 (499) 128-33-45
e-mail: uzao1@mnpbcbt.ru

Каторгин Николай Арсеньевич – доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 117209, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 26
Тел. + 7 (926) 821-81-05, факс + 7 (499) 128-33-45
e-mail: Katorgin4419@mail.ru

Шаркова Татьяна Ивановна – доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, кандидат медицинских наук

Адрес: 117209, г. Москва, Севастопольский пр-т, д. 26
Тел. + 7 (903) 765-45-13, факс + 7 (499) 128-33-45
e-mail: tisharkova@mail.ru