



НЕФРОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Г. Н. МОЖОКИНА, А. Г. САМОЙЛОВА, З. А. ЗАНГИЕВА

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

В обзоре представлен анализ данных литературы о частоте нежелательных реакций со стороны почек при химиотерапии больных туберкулезом. Рассмотрены наиболее значимые патофизиологические механизмы развития лекарственной нефротоксичности. Показаны особенности нефротоксического действия аминогликозидов, капреомицина, рифампицина, пиразинамида, фторхинолонов, линезолида. Сделано заключение о необходимости регулярного клинико-лабораторного мониторинга функции почек для своевременного выявления нефротоксических реакций.

Ключевые слова: нежелательные побочные реакции, нефротоксичность, противотуберкулезные препараты

Для цитирования: Можоккина Г. Н., Самойлова А. Г., Зангиева З. А. Нефротоксические свойства противотуберкулезных препаратов // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 10. – С. 59-65. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-59-65>

NEPHROTOXIC CHARACTERISTICS OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS

G. N. MOZHOKINA, A. G. SAMOYLOVA, Z. A. ZANGIEVA

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

The review analyzes publications devoted to the frequency of renal adverse reactions during tuberculosis chemotherapy. The most significant pathophysiological mechanisms causing development of drug-induced nephrotoxicity are presented. The article describes the specific features of nephrotoxic effect of aminoglycosides, capreomycin, rifampicin, pyrazinamide, fluoroquinolones, and linezolid. The authors concluded that it was necessary to perform clinical and laboratory monitoring of kidney function for the timely detection of nephrotoxic reactions.

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

For citations: Mozhokina G.N., Samoylova A.G., Zangieva Z.A. Nephrotoxic characteristics of anti-tuberculosis drugs. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 10, P. 59-65. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-10-59-65>

Проблема повреждения почек на фоне длительной лекарственной терапии является актуальной и важной для оценки прогноза жизни пациентов. Изучению лекарственного поражения почек во фтизиатрии не уделяется достаточно внимания, может быть потому, что часто малые проявления медикаментозной нефропатии могут быть завуалированы более выраженными проявлениями лекарственной непереносимости [8]. В спектре нежелательных реакций (НР) при химиотерапии (ХТ) больных туберкулезом частота нефротоксических реакций варьирует от 5 до 16% [6, 14, 15]. Между тем для развития медикаментозной нефротоксичности у больных туберкулезом имеются все предпосылки: наличие тяжелого инфекционного заболевания с интоксикационным синдромом и полиорганным поражением внутренних органов, длительный прием большого количества (5-6 и более) противотуберкулезных препаратов (ПТП), наличие сопутствующей патологии (хронические заболевания почек, диабет, гепатиты) [43].

Почки играют важную роль в метаболизме лекарственных средств (ЛС) в организме. Значительная часть ЛС выводится через почки, и нередко их концентрации в моче и почечных структурах выше, чем в плазме крови. Большая часть ЛС выводится посредством клубочковой фильтрации, канальцевой секреции, экскреции и реабсорбции, при участии

сложных трансферных энзимных систем. Наряду с печенью, почки участвуют в окислении, восстановлении, расщеплении и связывании ЛС. Важна роль почек в поддержании водно-электролитного гомеостаза в организме, что отражается на активности и токсичности ЛС. При изменениях величины диуреза, относительной плотности и pH мочи концентрации ЛС могут значительно повышаться [10]. Повышенная концентрация, измененный химический состав и физические свойства ЛС и их метаболитов могут приводить к разнообразным и различным по степени поражениям почечных структур и возникновению патологических состояний.

Среди наиболее распространенных патофизиологических механизмов, посредством которых проявляется лекарственная нефротоксичность, следует упомянуть нарушения гемодинамики в клубочках, токсическое влияние на эпителий канальцев, воспаление, дисметаболические нарушения, рабдомиолиз и тромботическую микроангиопатию. Для того чтобы распознать и предотвратить ятрогенную почечную недостаточность, важно знать механизмы повреждающего действия на почки препаратов [39]. Повреждение почек может возникать в результате прямого токсического действия препаратов и их метаболитов, может быть вторичным по отношению к нефротуберкулезу [47, 48] или развиваться вследствие иммунологических процессов по типу гипер-

чувствительности замедленного типа с участием Т-лимфоцитов [23]. Клетки почечных канальцев, особенно проксимальных, чувствительны к токсическому воздействию ЛС, поскольку, будучи задействованными в процессах реабсорбции фильтрата клубочков и концентрации мочи, данные структуры контактируют с циркулирующими токсинами в высоких концентрациях. Токсические эффекты ЛС на эпителий клубочков обусловлены нарушением функции митохондрий, транспорта через стенку канальцев, повышением оксидативного стресса и образованием свободных радикалов.

Прямое токсическое воздействие на почки оказывают аминогликозиды, амфотерицин, сульфаниламиды, цефалоспорины первого поколения, особенно в сочетании с диуретиками [39].

При проведении терапии с использованием антибиотиков из группы аминогликозидов поражение почек возникает у 8-26% больных. Аминогликозиды накапливаются в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек, вызывая разрушение лизосом, нарушение функции ферментных систем ($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{АТФ-азы}$, простагландинсинтетазы, дыхательных ферментов) [11]. Повреждающим почки действием обладают аминогликозидные антибиотики всех поколений. О нефротоксических проявлениях при лечении стрептомицином были сообщения уже в первые годы его применения. Поражения почек обнаруживали у 20% пациентов, леченных стрептомицином. Особенно тяжелые нефротоксические проявления наблюдали у больных с предшествовавшими заболеваниями почек. Механизм нефротоксического действия стрептомицина связывают с непосредственным действием на ряд энзимных систем в канальцевых клетках. В опытах на лабораторных животных установлено достоверное повышение величин лейцинаминопептидазы, щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы, а также количества слущенных канальцевых клеток в моче, которые являются показателями нарушения канальцевой деятельности. Патоморфологически у подопытных животных были обнаружены множественные некрозы клеток проксимального извитого мочевого канальца, изменения в ядрах, а нередко и фрагментация базальной мембраны. Подобные изменения выявлены и у людей в материалах пункционной биопсии [10].

Нефротоксичность аминогликозидов возрастает с увеличением количества свободных аминогрупп (6 – у высокотоксичного неомидина, 5 – у гентамицина, канамицина, 2 – у малотоксичного нетилмицина) [3]. В клинических исследованиях было показано, что частота развития нефротоксических явлений при применении нетилмицина составляет 2,8%, амикацина – 8,5%, гентамицина – 11,1% и тобрамицина – 11,5% [5]. Нефротоксичность канамицина и амикацина проявляется в виде микрогематурии, микроальбуминемии, снижения скорости клубочковой фильтрации, концентрационной

способности почек. В ряде случаев может быть тубулярный некроз с развитием острого почечного повреждения (ОПП) [11].

Риск нефротоксичности, связанной с аминогликозидами, повышается с увеличением концентрации препарата [20], при сочетании терапии с тиазидовыми или петлевыми диуретиками, нестероидными противовоспалительными средствами и зависит от возраста пациента. Нефротоксические реакции сравнительно чаще встречаются и протекают тяжелее у детей по причине еще неполного развития органа [4], а среди пациентов пожилого возраста частота медикаментозной нефротоксичности достигает 66% [10, 39]. Пациенты с заболеваниями почек, сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией также подвержены высокому риску развития нефротоксических реакций на прием инъекционного препарата [7].

Однако поражение почек, при прочих равных условиях, развивается не у всех больных. Существуют внутренние, генетически обусловленные факторы предрасположенности к нефротоксическим реакциям на аминогликозиды. К ним относятся: малый диаметр канальцев и клеток эпителия, выстилающих их просвет; высокая активность лактатдегидрогеназы, энзимопатии сукцинатдегидрогеназы и кислой фосфатазы, низкое содержание рибонуклеопротеинов; сниженная дыхательная способность митохондрий; активизированная система перекисного окисления липидов (ПОЛ), низкий антиоксидантный потенциал. Наибольший вклад в реализацию нефротоксичности вносит низкий уровень восстановленного глутатиона [3].

Сходный с аминогликозидами по механизму токсического действия полипептид капреомицин вызывает снижение клиренса креатинина, изменения в мочевом осадке. Редко в результате токсического поражения развивается некроз почечных канальцев с возникновением клинической картины ОПП [2, 14].

Нефротоксические реакции у больных туберкулезом, связанные с приемом инъекционных ПТП, характеризуются нарушением функционального состояния почек, определяемого по повышению и росту в динамике содержания креатинина в сыворотке крови, скорости экскреции креатинина (СКФ). По данным Д. Ю. Щегерцова и др. [15], лекарственная нефротоксичность отмечалась у 12,8% пациентов. Повышение уровня креатинина более чем 133 мкмоль/л регистрировалось в среднем через 4,8 мес. лечения. Только у одного пациента была отмена терапии с исключением аминогликозидов. По данным А. Arnold et al. [19], повышение содержания креатинина в плазме крови до полутора раз наблюдалась у 25% пациентов, у 3,5% пациентов отмечалось повышение уровня креатинина более чем в 3 раза. Концентрация креатинина вернулась к исходному уровню у 19 из 21 пациента: у 16 – до окончания лечения инъекционными препаратами

ми, у 3 – до окончания лечения туберкулеза легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ).

Причиной лекарственного поражения почек может быть аллергическая реакция, которая усугубляет токсическое и субтоксическое действие препаратов. В исследовании Т. А. Колпаковой [8] показано, что лекарственное поражение почек у больных туберкулезом с отягощенным аллергологическим анамнезом развивается в 92% случаев и может иметь разные проявления: от микрогематурии до значительного расстройства азотовыделительной, фильтрационной, реабсорбционной функций почек, приводящих к развитию острой, а в ряде случаев хронической почечной недостаточности в сочетании с кожно-аллергическим синдромом. «Виновником» развития аллергической реакции обычно является рифампицин или рифампицин в сочетании с другими ПТП [8, 49]. Острый тубулоинтерстициальный нефрит или острый тубулярный некроз чаще появляется у пациентов, получающих прерывистую терапию рифампицином [18, 32]. Острая почечная недостаточность, вызванная введением рифампицина, протекает по типу олигурии. Считается, что механизм повреждения почек связан с аллергическими реакциями на рифампицин или один из его метаболитов, вызывающих аллергический интерстициальный нефрит [21, 24]. Иммуногенность рифампицина установлена благодаря присутствию рифампицин-зависимых антител в сыворотке, особенно иммуноглобулина М [33, 50]. Развитие у больного туберкулезом тубулоинтерстициального нефрита и приобретенного синдрома Фанкони, обусловленных приемом рифампицина, описали Hong Ki Min et al. [30]. Лабораторные тесты показали протеинурию, генерализованную аминокислотурию, гипофосфатемию, гипоурикемию, глубокую гипокалиемию, гиперхлоремический метаболический ацидоз. Биопсия почек выявила изменения, типичные для тубулоинтерстициального нефрита, и фокальные гранулярные отложения иммуноглобулина А и С3 компонента комплемента в клубочках и канальцах. По данным ряда авторов, случаи острой почечной недостаточности, ассоциированные с рифампицином, встречаются нечасто [18, 25, 38, 45], причем пациенты в возрасте 40-45 лет восстанавливаются в 83-96% случаев. Пожилые пациенты более уязвимы для лекарственно-индуцированной острой почечной недостаточности и хуже восстанавливаются [22].

В спектре НР часто встречаются метаболические нарушения: повышение уровня мочевой кислоты (МК) в крови и электролитный дисбаланс.

МК является основным продуктом катаболизма пуринов в организме человека. Образуется в печени с участием фермента ксантиоксидазы, расщепляющего ксантины, и выводится почками. Концентрация МК в сыворотке крови особой жесткостью не отличается. Минимальное и максимальное значения нормы отличаются примерно в 2,5 раза –

200-450 мкмоль/л у мужчин и 160-400 мкмоль/л у женщин [16]. Повышение уровня МК в крови (гиперурикемия) может быть связано с усилением ее синтеза в печени или замедлением выведения почками. Гиперурикемия является фактором риска артериальной гипертензии и повреждения почек [27, 44, 54].

Прием пиразинамида и этамбутола может вызывать гиперурикемию из-за нарушения выведения МК почками [31, 46]. По данным разных авторов, повышение уровня МК в крови при применении пиразинамида наблюдается у 43-100% больных в период от 2 до 8 нед. применения препарата. Снижение уровня МК наблюдалось только после окончания приема пиразинамида или его отмены [28, 36, 51]. По данным [6], гиперурикемия в ходе ХТ выявлена у 61,6% больных. Медиана срока лечения до выявления гиперурикемии составила 36 дней. У большинства пациентов уровень МК составил $677,4 \pm 392,5$ мкмоль/л. У пациентов с гиперурикемией более 720 мкмоль/л отмечена прямая взаимосвязь между уровнем МК крови и частотой нефротоксических реакций, что свидетельствует о роли мочекислой нефропатии в спектре причин ОПП. Основным виновником гиперурикемии у большинства больных являлся пиразинамид; препарат отменяли в 35,5% случаев гиперурикемии. Однако в исследовании [1] показано, что при длительном применении пиразинамида (8 мес.) в интенсивной фазе лечения впервые выявленного туберкулеза легких с МЛУ возбудителя повышение уровня МК имело 2 пика. Первый пик – через 1-2 мес. от начала лечения; второй пик – через 7-8 мес. терапии. Результаты ежемесячного определения уровня МК свидетельствовали о преходящем повышении уровня МК на фоне длительной ХТ, включающей пиразинамид, в основном не вызывающим значимых клинических изменений и не требующим коррекции. Только у 1 пациента отменен пиразинамид из-за сильных суставных болей. У большинства пациентов на протяжении 8 мес. лечения пиразинамидом уровень МК находился в пределах нормы.

Электролитные нарушения чаще всего отмечались при лечении инъекционными аминогликозидами и капреомицином. По данным A. Arnold et al. [19], гипокалиемия была обнаружена у 44% пациентов, причем из них 61% получали капреомицин и 39% – амикацин. В 18 из 38 случаев содержание калия восстановилось самостоятельно; 17 пациентам, большинство из которых получали капреомицин, потребовалось назначение калия внутрь, а 7 пациентам калий вводили инфузионно; 4 пациентам введение капреомицина было урежено до 3 раз в неделю, а у 3 потребовалась замена капреомицина амикацином. У 13 из 15 пациентов, получавших капреомицин, также было снижено содержание магния (ниже 0,5 ммоль/л), что потребовало назначения магния перорально или инфузионно. Среди больных, получавших амикацин, случаев гипомаг-

ниемии не было. Замена капреомицина амикацином или раннее прекращение лечения капреомицином из-за электролитных нарушений произошли у 5 из 37 пациентов в среднем на 132-й день. С применением капреомицина в схемах лечения больных туберкулезом с МЛУ возбудителя связывают электролитные нарушения в 8,7% случаев [14]. В исследованиях [9] показано, что у 47,6% пациентов нарушение электролитного баланса было без клинических проявлений, а у 23,8% пациентов отмечались судороги икроножных мышц, выраженная слабость мышечного тонуса по типу паралича конечностей, причем у 2 из них эти явления протекали особенно тяжело, что потребовало отмены всех ПТП сроком на 3-7 дней и проведения симптоматической терапии. Авторы считают, что выраженные клинические проявления НР могут быть обусловлены сочетанным приемом нескольких препаратов со сходным профилем безопасности.

В современных схемах ХТ для лечения больных с МЛУ- и особенно ШЛУ-туберкулезом, помимо аминогликозидов и капреомицина, механизм токсического действия которых известен, используется ряд других эффективных резервных препаратов (фторхинолоны, линезолид, бедаквилин), среди которых есть малоизученные с точки зрения их потенциальной нефротоксичности.

В спектре НР, обусловленных фторхинолонами (ФХ), преобладают реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы; нефротоксичность встречается редко [29, 34, 52]. В основе механизма повреждающего действия ФХ, очевидно, ключевую роль играет окислительный стресс и, как следствие, митохондриальная дисфункция. Глубокий энергетический дефицит, переживаемый клетками нефрона, не позволяет им эффективно выполнять свои функции и может приводить к их некрозу. Одновременно активируются сигнальные пути апоптотической программы [17, 26]. С применением ципрофлоксацина связывают острый интерстициальный нефрит и кристаллическую нефропатию [39]. R. Matsubara et al. [37] сообщают о развитии кристаллической нефропатии при применении тосуфлоксацина, подтвержденной анализом мочи (кристаллы) и УЗИ почек.

В исследованиях [42] показано, что при 7-дневном введении крысам линии Вистар моксифлоксацина в дозах 4, 8, 16 мг/кг наблюдали повышение уровня мочевины в плазме на 25; 35; 39% соответственно по сравнению с интактными. Уровень плазменного креатинина повышался на 46; 78; 137%. Отмечали повышение содержания ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ и показателей липидного профиля, в частности молекул диальдегида (МДА). В клетках печени были значительно снижены уровни содержания ферментных антиоксидантов (СОД, глутатион-S-трансфераза) и неферментных антиоксидантов (восстановленного глутатиона, аскорбиновой кислоты).

Сходные результаты по оценке нефротоксичности получены в отношении левофлоксацина [40]. При 7-дневном введении крысам левофлоксацина в дозах от 5 до 20 мг/кг установлены дозозависимое повышение уровня креатинина и мочевины в крови, повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ЩФ) и билирубина, уровня МДА в ткани печени, снижение ферментных (СОД, каталаза, глутатион-S-трансфераза) и неферментных (витамины С, Е, восстановленный глутатион) антиоксидантов. Истощение антиоксидантной системы клеточной мембраны предрасполагает мембранные липиды к окислению, что приводит к накоплению продуктов перекисного окисления. Высокий уровень ПОЛ в печени является характерной особенностью многих ФХ и приводит к повреждению клеточных структур [41].

Данных о нефротоксических свойствах линезолида немного. Р. Liu et al. [35] сравнили частоту нефротоксических реакций при лечении пациентов с метициллин-резистентной пневмонией, вызванной *Staphylococcus aureus* (MRSA), линезолидом или ванкомицином. Нефротоксичность реже наблюдалась в группе линезолида (8,4%), чем ванкомицина (18,2%), причем исходная почечная функция не влияла на различия в эффективности или нефротоксичности линезолида, в отличие от ванкомицина. Ранее установлено, что концентрации линезолида в плазме не изменяются у пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью [53].

Проведен анализ эффективности и безопасности 20 схем ХТ для лечения больных с МЛУ/ШЛУ-туберкулезом, состоящих из 5-8 компонентов, включая бедаквилин и линезолид, который показал, что нарушения функции почек вошли в число частых НР [12]. Нарушения функционального состояния почек в виде повышения уровня сывороточного креатинина (45,8%) и снижения СКФ (34,6%) носили преимущественно легкий характер, причем в 42 и 31,1% (соответственно показателям) схема ХТ не содержала аминогликозидных антибиотиков. Однако в случаях развития токсической нефропатии (у 3,7% пациентов) схема ХТ содержала канамицин или капреомицин. Зависимости степени тяжести гипокалиемии и наличия в схеме лечения аминогликозидного антибиотика не выявлено. Развитие гипомagneмии, которая зафиксирована у 46,1% пациентов, в 45,3% случаев не было связано с аминогликозидными антибиотиками. Однако во всех случаях умеренной, тяжелой и жизнеугрожающей гипомagneмии схемы лечения содержали канамицин или капреомицин. Данных за нефротоксичность непосредственно бедаквилина авторами не приводится [13].

Заключение

В многокомпонентных схемах ХТ туберкулеза сложно четко идентифицировать препарат – «вино-

вник» НР. Для некоторых препаратов (аминогликозиды, капреомицин, рифампицин, пиразинамид, этамбутол) известны механизмы нефротоксического действия и НР прогнозируемы. На результирующей

профиль безопасности схем ХТ с включением новых и малоизученных ЛС существенное влияние может оказать регулярный клинико-лабораторный мониторинг параметров безопасности.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Р. Ю., Комиссарова О. Г., Чумакова Е. С., Одинец В. С. Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови у больных впервые выявленным туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 4. – С. 31-36.
2. Абдусаломова М. И. Частота и характер побочных реакций от химиотерапии у больных с лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // Молодой ученый. – 2018. – Т. 10, № 1 (196.1).
3. Бушма К. М., Спас В. В., Шапель И. А., Герасимчик П. А., Григорук А. В. К вопросу о нефротоксичности аминогликозидов // Новости хирургии. – 2009. – Т. 17, № 1. – С. 157-162.
4. Григорьева О. П., Савенкова Н. Д., Лозовская М. Э. Патология почек у детей с туберкулезной инфекцией // Нефрология. – 2013. – Т. 17, № 6. – С. 46-54.
5. Зайцев А. А., Синопальников А. И. Аминогликозиды с позиций современной практики лечения инфекций дыхательных путей // Лечащий врач. – 2009. – № 9.
6. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 22-29.
7. Клиническое и программное руководство по лечению туберкулеза с применением новых противотуберкулезных препаратов. – Версия 4, 2018 г., 69 с.
8. Колпакова Т. А. Лекарственные нефропатии у больных туберкулезом легких с отягощенным аллергологическим анамнезом // Туб. и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 10. – С. 40-43.
9. Коновалова Н. М., Одинец В. С., Василенко Т. И., Задремайлова Т. А. Опыт применения препарата бедыквилина в лечении больных туберкулезом легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 12. – С. 49-53.
10. Лекарственные поражения почек: уч. пособие / под общ. ред. А. Б. Бакирова – Уфа: Вагант, 2016. – 71 с.
11. Лозинский Е. Ю. Клиническая нефрология. – Владивосток: изд. Дальневосточного университета, 2007. – 292 с.
12. Скрыгина Е. М., Гуревич Г. Л., Солодовникова В. В., Дюсмиевеева М. И., Сеткина С. Б., Журкин Д. М. Опыт применения новых режимов лечения туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя в Республике Беларусь // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 5-14.
13. Тихонова Л. Ю., Соколова В. В., Тарасюк И. А., Екименко А. М., Черенкова М. А., Кудлай Д. А. Опыт применения препарата бедыквилина у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя в Амурской области // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 6. – С. 45-50.
14. Токтогонова А. А. Частота и характер побочных реакций на противотуберкулезные препараты второго ряда у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 10. – С. 63-67.
15. Шегерцов Д. Ю., Филинук О. В., Буйнова Л. Н., Земляная Н. А., Кабанец Н. Н., Аллилуев А. С. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя // Туб. и болезни легких. – 2018 – Т. 96, № 3. – С. 35-43.
16. Яровой С. К., Максудов Р. Р. Медикаментозная терапия поражений почек, обусловленных нарушениями обмена пуринов // Лечащий врач. – 2013. – № 8.
17. Afolabi O. K., Oyewo E. B. Effects of ciprofloxacin and levofloxacin administration on some oxidative stress markers in therapy // Intern. J. Biol. Veter. Agricult. Food Engineering. – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 80-84.
18. Aminiafshar S., Alimaghham M., Abbasi F., Fard-Khani S. K. Acute interstitial nephritis associated with rifampicin therapy // Saudi J. Kidney Dis. Transl. – 2009. – Vol. 20. – P. 1079-1080.

REFERENCES

1. Abdullaev R.Yu., Komissarova O.G., Chumakova E.S., Odinets V.S. The level of uric acid in blood serum new patients suffering from multiple drug resistant pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 4, pp. 31-36. (In Russ.)
2. Abdusalomova M.I. Frequency and character of adverse reactions in the patients with drug resistant pulmonary tuberculosis. *Moloday Ucheny*, 2018, vol. 10, no. 1 (196.1). (In Russ.)
3. Bushma K.M., Spas V.V., Shapel I.A., Gerasimchik P.A., Grigoruk A.V. About the nephrotoxicity of aminoglycosides. *Novosti Khirurgii*. 2009, vol. 17, no. 1, pp. 157-162. (In Russ.)
4. Grigorieva O.P., Savenkova N.D., Lozovskaya M.E. Kidney disorders in children with tuberculous infection. *Nephrologiya*, 2013, vol. 17, no. 6, pp. 46-54. (In Russ.)
5. Zaytsev A.A., Sinopalnikov A.I. Aminoglycosides from the position of current practice of respiratory infections treatment. *Lechaschy Vrach*, 2009, no. 9. (In Russ.)
6. Ivanova D.A., Borisov S.E. Profile and risk factors of adverse reactions in new tuberculosis cases receiving treatment. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 6, pp. 22-29. (In Russ.)
7. *Klinicheskoe i programnoye rukovodstvo po lecheniyu tuberkuleza s primeneniem novykh protivotuberkuleznykh preparatov*. [Clinical and programmatic management for treatment of tuberculosis with new anti-tuberculosis drugs]. Version 4, 2018, 69p.
8. Kolpakova T.A. Drug-induced nephropathy in pulmonary tuberculosis patients with burdened allergic history. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2016, vol. 94, no. 10, pp. 40-43. (In Russ.)
9. Konovalova N.M., Odinets V.S., Vasilenko T.I., Zadremaylova T.A. Experience of using bedaquiline in the treatment of pulmonary tuberculosis patients with multiple and extensive drug resistance. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 12, pp. 49-53. (In Russ.)
10. *Lekarstvennyye porazheniya pochk: uch. posobie*. [Drug-induced kidney disorders. Handbook]. A.B. Bakirova, eds., Ufa, Vagant Publ., 2016, 71 p.
11. Lozinskiy E.Yu. *Klinicheskaya nefrologiya*. [Clinical nephrology]. Vladivostok, Izd. Dalnevostochnogo Universiteta Publ., 2007, 292 p.
12. Skryagina E.M., Gurevich G.L., Solodovnikova V.V., Dyusmikeeva M.I., Setkina S.B., Zhurkin D.M. Experience of treating multiple/extensive drug resistant tuberculosis with new regimens in Belarus Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 5-14. (In Russ.)
13. Tikhonova L.Yu., Sokolova V.V., Tarasyuk I.A., Ekimenko A.M., Cherenkova M.A., Kudlay D.A. Experience of treatment of multiple drug resistant tuberculosis patients with bedaquiline in Amur Region. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 6, pp. 45-50. (In Russ.)
14. Toktogonova A.A. Frequency and characteristics of adverse reactions to second line anti-tuberculosis drugs in those ill with multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 10, pp. 63-67. (In Russ.)
15. Schegertsov D.Yu., Filinyuk O.V., Buynova L.N., Zemlyanaya N.A., Kabanets N.N., Alliluev A.S. Adverse events during treatment of patients suffering from multiple drug resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 3, pp. 35-43. (In Russ.)
16. Yarovoy S.K., Maksudov R.R. Medicamentous therapy of kidney disorders caused by purine exchange disorders. *Lechaschy Vrach*, 2013, no. 8. (In Russ.)
17. Afolabi O.K., Oyewo E.B. Effects of ciprofloxacin and levofloxacin administration on some oxidative stress markers in therapy. *Intern. J. Biol. Veter. Agricult. Food Engineering*, 2014, vol. 8, no. 1, pp. 80-84.
18. Aminiafshar S., Alimaghham M., Abbasi F., Fard-Khani S.K. Acute interstitial nephritis associated with rifampicin therapy. *Saudi J. Kidney Dis. Transl.*, 2009, vol. 20, pp. 1079-1080.

19. Arnold A., Cooke G. S., Kon O. M., Dedicoat M., Lipman M. et al. Adverse effects and choice between the injectable agents amikacin and capreomycin in multidrug-resistant tuberculosis // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2017. – Vol. 61. – P. e02586-16.
20. Awdishu L., Mehta R. L. The 6R's of drug induced nephrotoxicity // *BMC Nephrology*. – 2017. – Vol. 18. – P. 124.
21. Beebeab A., Seaworthc B., Patil N. Rifampicin-induced nephrotoxicity in a tuberculosis patient // *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.* – 2015. – Vol. 1. – P. 13-15.
22. Chen D., Luo C., Tang Z., Zhou Y. et al. Delayed renal function recovery from drug-induced acute interstitial nephritis // *Am. J. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 343, № 1. – P. 36-39.
23. Clinical relevance // *Clinical nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals*, 2nd ed. [Eds M. E. DeBroe, G. A. Porter, W. M. Bennett, G. A. Verpooten]. Dordrecht: Kluwer Academic, 2003. – P. 3-20.
24. Costiniuk C. T., McCarthy A. E., Talreja H. et al. Acute renal failure and disseminated intravascular coagulation associated with rifampin in tuberculosis treatment // *Intern. J. Tub. Lung Dis.* – 2011. – Vol. 5, № 3. – P. 421.
25. Covic A., Goldsmith D. J. A., Segall L., Stoicescu C., Lungu S., Volovat C., Covic M. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – Vol. 13. – P. 924-929.
26. Dharnidharka V. R., Nadeau K., Cannon C. L., Harris H. W., Rosen S. Ciprofloxacin overdose: acute renal failure with prominent apoptotic changes // *Am. J. Kidney Diseases.* – 1998. – Vol. 31, № 4. – P. 710-712.
27. Feig D. I. Serum uric acid and the risk of hypertension and chronic kidney disease // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 26, № 2. – P. 176-185.
28. Gerdan G., Nurullah A., Ucan E. S. et al. Paradoxical increase in uric acid level with allopurinol use in pyrazinamide induced hyperuricemia // *Singapore Med. J.* – 2013. – Vol. 54, № 6. – P. 125-128.
29. Harding I., Simpson I. Levofloxacin: low potential for hepatobiliary adverse reactions // *Clin. Bacter. Infect.* – 2001. – Vol. 7. – P. 164. Abstract P. 851.
30. Hong K. M., Eun O. K., Sang J. L. Rifampin-associated tubulointerstitial nephritis and Fanconi syndrome presenting as hypokalemic paralysis // *BMC Nephrology*. – 2013. – Vol. 14. – P. 13.
31. Inoue T., Ikeda N., Kurasawa T. et al. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide treatment // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi.* – 1999. – Vol. 37. – P. 115-118.
32. Jover-Saenz A., Porcel-Perez J. M., Madrona A. B., Bielsa-Martin S. Acute interstitial nephritis due to rifampicin // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* – 2006. – Vol. 24. – P. 64.
33. Kruger B., Benck U., Singer T., Kramer B. K. Drug-induced impairment of renal function // *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*. – 2012. – Vol. 137, № 38. – P. 1873-1877.
34. Lipsky B. A., Baker C. A. Fluoroquinolone toxicity profiles: A review focusing on newer agents // *Clin. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 28, № 2. – P. 352-364.
35. Liu P., Capitano B., Stein A., El-Solh A. A. Clinical outcomes of linezolid and vancomycin in patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* stratified by baseline renal function: a retrospective, cohort analysis // *BMC Nephrology*. – 2017. – Vol. 18. – P. 168.
36. Louthrenoo W., Hongsongkiet S., Kasitanon N., Wangkaew S., Jatuworapruk K. Effect of antituberculous drugs on serum uric acid and urine uric acid excretion // *J. Clin. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 21, № 7. – P. 346-348.
37. Matsubara R., Kibe T., Nomura T. Crystalline nephropathy caused by tosufloxacin // *Pediatrics International*. – 2016. – Vol. 58, № 11. – P. 1219-1221.
38. Muthukumar T., Jayakumar M., Fernando E. M., Muthusethupathi M. A. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 40. – P. 690-696.
39. Naughton C. A. Drug-induced nephrotoxicity // *Am. Fam. Physician.* – 2008. – Vol. 78, № 6. – P. 743-750.
40. Olayinka E. T., Ore A., Ola O. S. Influence of different doses of levofloxacin on antioxidant defense systems and markers of renal and hepatic dysfunctions in rats // *Hindawi Publ. Corpor. Adv. Toxicology*. – 2015. – Article ID 385023. – 7 p.
41. Olayinka E., Ore A., Adeyemo O. Alterations in biochemical indices and antioxidant status in rats following treatment with gatifloxacin // *Brit. J. Pharmaceut. Res.* – 2015. – Vol. 6, № 5. – P. 293-305.
42. Ore A., Olayinka E. T. Influence of moxifloxacin on hepatic redox status and plasma biomarkers of hepatotoxicity and nephrotoxicity in rat // *Biochem. Research Internat.* – 2015. – Article ID 192724. – 8 p.
19. Arnold A., Cooke G.S., Kon O.M., Dedicoat M., Lipman M. et al. Adverse effects and choice between the injectable agents amikacin and capreomycin in multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2017, vol. 61, pp. e02586-16.
20. Awdishu L., Mehta R.L. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrology*, 2017, vol. 18, pp. 124.
21. Beebeab A., Seaworthc B., Patil N. Rifampicin-induced nephrotoxicity in a tuberculosis patient. *J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis.*, 2015, vol. 1, pp. 13-15.
22. Chen D., Luo C., Tang Z., Zhou Y. et al. Delayed renal function recovery from drug-induced acute interstitial nephritis. *Am. J. Med. Sci.*, 2012, vol. 343, no. 1, pp. 36-39.
23. *Clinical relevance. Clinical nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals*, 2nd ed. [Eds M.E. DeBroe, G.A. Porter, W.M. Bennett, G.A. Verpooten]. Dordrecht, Kluwer Academic, 2003, pp. 3-20.
24. Costiniuk C.T., McCarthy A.E., Talreja H. et al. Acute renal failure and disseminated intravascular coagulation associated with rifampin in tuberculosis treatment. *Intern. J. Tub. Lung Dis.*, 2011, vol. 5, no. 3, pp. 421.
25. Covic A., Goldsmith D.J.A., Segall L., Stoicescu C., Lungu S., Volovat C., Covic M. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998, vol. 13, pp. 924-929.
26. Dharnidharka V.R., Nadeau K., Cannon C.L., Harris H.W., Rosen S. Ciprofloxacin overdose: acute renal failure with prominent apoptotic changes. *Am. J. Kidney Diseases*, 1998, vol. 31, no. 4, pp. 710-712.
27. Feig D.I. Serum uric acid and the risk of hypertension and chronic kidney disease. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2014, vol. 26, no. 2, pp. 176-185.
28. Gerdan G., Nurullah A., Ucan E.S. et al. Paradoxical increase in uric acid level with allopurinol use in pyrazinamide induced hyperuricemia. *Singapore Med. J.*, 2013, vol. 54, no. 6, pp. 125-128.
29. Harding I., Simpson I. Levofloxacin: low potential for hepatobiliary adverse reactions. *Clin. Bacter. Infect.*, 2001, vol. 7, pp. 164. Abstract P851.
30. Hong K.M., Eun O.K., Sang J.L. Rifampin-associated tubulointerstitial nephritis and Fanconi syndrome presenting as hypokalemic paralysis. *BMC Nephrology*, 2013, vol. 14, pp. 13.
31. Inoue T., Ikeda N., Kurasawa T. et al. Hyperuricemia and arthralgia during pyrazinamide treatment. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*, 1999, vol. 37, pp. 115-118.
32. Jover-Saenz A., Porcel-Perez J.M., Madrona A.B., Bielsa-Martin S. Acute interstitial nephritis due to rifampicin. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 2006, vol. 24, pp. 64.
33. Kruger B., Benck U., Singer T., Kramer B. K. Drug-induced impairment of renal function. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)*, 2012, vol. 137, no. 38, pp. 1873-1877.
34. Lipsky B.A., Baker C.A. Fluoroquinolone toxicity profiles: A review focusing on newer agents. *Clin. Infect. Dis.*, 1999, vol. 28, no. 2, pp. 352-364.
35. Liu P., Capitano B., Stein A., El-Solh A.A. Clinical outcomes of linezolid and vancomycin in patients with nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* stratified by baseline renal function: a retrospective, cohort analysis. *BMC Nephrology*, 2017, vol. 18, pp. 168.
36. Louthrenoo W., Hongsongkiet S., Kasitanon N., Wangkaew S., Jatuworapruk K. Effect of antituberculous drugs on serum uric acid and urine uric acid excretion. *J. Clin. Rheumatol.*, 2015, vol. 21, no. 7, pp. 346-348.
37. Matsubara R., Kibe T., Nomura T. Crystalline nephropathy caused by tosufloxacin. *Pediatrics International*, 2016, vol. 58, no. 11, pp. 1219-1221.
38. Muthukumar T., Jayakumar M., Fernando E.M., Muthusethupathi M.A. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002, vol. 40, pp. 690-696.
39. Naughton C.A. Drug-induced nephrotoxicity. *Am. Fam. Physician.*, 2008, vol. 78, no. 6, pp. 743-750.
40. Olayinka E.T., Ore A., Ola O.S. Influence of different doses of levofloxacin on antioxidant defense systems and markers of renal and hepatic dysfunctions in rats. *Hindawi Publ. Corpor. Adv. Toxicology*, 2015, Article ID 385023, 7 p.
41. Olayinka E., Ore A., Adeyemo O. Alterations in biochemical indices and antioxidant status in rats following treatment with gatifloxacin. *Brit. J. Pharmaceut. Res.*, 2015, vol. 6, no. 5, pp. 293-305.
42. Ore A., Olayinka E.T. Influence of moxifloxacin on hepatic redox status and plasma biomarkers of hepatotoxicity and nephrotoxicity in rat. *Biochem. Research Internat.* 2015, Article ID 192724, 8 p.

43. Ormerod L.P., Horsfield N. Frequency and type of reactions to anti-tuberculosis drugs: observations in routine treatment // *Tub. Lung Dis.* - 1996. - Vol. 77. - P. 37-42.
44. Ouppatham S., Bancha S., Choovichian P. The relationship of hyperuricemia and blood pressure in the Thai army population // *J. Postgrad. Med.* - 2008. - Vol. 54, № 4. - P. 259-262.
45. Paydas S., Balal M., Karayaylali I., Seyrek N. Severe acute renal failure due to tubulointerstitial nephritis, pancreatitis, and hyperthyroidism in a patient during rifampicin therapy // *Adv. Ther.* - 2005. - Vol. 22. - P. 241-243.
46. Postlethwaite A. E., Bartel A. G., Kelley W. N. Hyperuricemia due to ethambutol // *N. Engl. J. Med.* - 1972. - Vol. 286. - P. 761-762.
47. Quantrill S. J., Woodhead M. A., Bell C. E., Hardy C. C., Hutchison A. J., Gokal R. Side-effects of anti-tuberculosis drug treatment in patients with chronic renal failure // *Eur. Respir. J.* - 2002. - Vol. 20. - P. 440-443.
48. Saeed I. K., Hong K. K., Limy W., Anthony M. D., Walsh J. J. Acute renal failure secondary to tuberculosis: a diagnostic challenge case // *Nephrology*. - 2012. - Article ID 510179. - 3 p.
49. Schaberg T., Rebhan K., Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis // *Eur. Respir. J.* - 1996. - Vol. 9. - P. 2026-2030.
50. Schubert C., Bates W. D., Moosa M. R. Acute tubulointerstitial nephritis related to antituberculous drug therapy // *Clin. Nephrol.* - 2010. - Vol. 73, № 6. - P. 413-419.
51. Solangi G. A., Zuberi B. F., Shaikh S., Shaikh W. M. Pyrazinamide induced hyperuricemia in patients taking anti-tuberculous therapy // *J. Coll Physicians Surg. Pak.* - 2004. - Vol. 14, № 3. - P. 136-138.
52. Sousa J., Alves G., Fortuna A., Falcao A. Third and fourth generation fluoroquinolone antibacterials: a systematic review of safety and toxicity profiles // *Current Drug Safety*. - 2014. - Vol. 9, № 2. - P. 89-105.
53. Stalker D. J., Jungbluth G. L. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial // *Clin. Pharmacokinet.* - 2003. - Vol. 42, № 13. - P. 1129-1140.
54. Zhang L., Wang F., Wang X., Liu L., Wang H. The association between plasma uric acid and renal function decline in a Chinese population-based cohort // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2012. - Vol. 27, № 5. - P. 1836-1839.
43. Ormerod L.P., Horsfield N. Frequency and type of reactions to anti-tuberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tub. Lung Dis.*, 1996, vol. 77, pp. 37-42.
44. Ouppatham S., Bancha S., Choovichian P. The relationship of hyperuricemia and blood pressure in the Thai army population. *J. Postgrad. Med.*, 2008, vol. 54, no. 4, pp. 259-262.
45. Paydas S., Balal M., Karayaylali I., Seyrek N. Severe acute renal failure due to tubulointerstitial nephritis, pancreatitis, and hyperthyroidism in a patient during rifampicin therapy. *Adv. Ther.*, 2005, vol. 22, pp. 241-243.
46. Postlethwaite A.E., Bartel A.G., Kelley W.N. Hyperuricemia due to ethambutol. *N. Engl. J. Med.*, 1972, vol. 286, pp. 761-762.
47. Quantrill S.J., Woodhead M.A., Bell C.E., Hardy C.C., Hutchison A.J., Gokal R. Side-effects of anti-tuberculosis drug treatment in patients with chronic renal failure. *Eur. Respir. J.*, 2002, vol. 20, pp. 440-443.
48. Saeed I.K., Hong K.K., Limy W., Anthony M.D., Walsh J.J. Acute renal failure secondary to tuberculosis: a diagnostic challenge case. *Nephrology*, 2012, Article ID 510179, 3 p.
49. Schaberg T., Rebhan K., Lode H. Risk factors for side-effects of isoniazid, rifampin and pyrazinamide in patients hospitalized for pulmonary tuberculosis. *Eur. Respir. J.*, 1996, vol. 9, pp. 2026-2030.
50. Schubert C., Bates W.D., Moosa M.R. Acute tubulointerstitial nephritis related to antituberculous drug therapy. *Clin. Nephrol.*, 2010, vol. 73, no. 6, pp. 413-419.
51. Solangi G.A., Zuberi B.F., Shaikh S., Shaikh W.M. Pyrazinamide induced hyperuricemia in patients taking anti-tuberculous therapy. *J. Coll Physicians Surg. Pak.*, 2004, vol. 14, no. 3, pp. 136-138.
52. Sousa J., Alves G., Fortuna A., Falcao A. Third and fourth generation fluoroquinolone antibacterials: a systematic review of safety and toxicity profiles. *Current Drug Safety*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. 89-105.
53. Stalker D.J., Jungbluth G.L. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin. Pharmacokinet.*, 2003, vol. 42, no. 13, pp. 1129-1140.
54. Zhang L., Wang F., Wang X., Liu L., Wang H. The association between plasma uric acid and renal function decline in a Chinese population-based cohort. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2012, vol. 27, no. 5, pp. 1836-1839.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

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

Можокина Галина Николаевна

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

Самойлова Анастасия Геннадьевна

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

Зангиева Залина Аланбековна

кандидат медицинских наук, врач-уролог высшей
категории амбулаторно-консультативного отделения.
E-mail: zangieva.z@mail.ru

FOR CORRESPONDENCE:

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

Galina N. Mozhokina

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

Anastasiya G. Samoylova

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

Zalina A. Zangieva

Candidate of Medical Sciences, Urologist of Superior Merritt
of Out-Patient Consulting Department.
Email: zangieva.z@mail.ru