

АМИНОГЛИКОЗИДЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ ВОЗБУДИТЕЛЯ: НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

СОЛОХА АНГЕЛИНА АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0009–0004–4979–5358, научный сотрудник отдела прикладных научных исследований ФГБУ «Новосибирского научно–исследовательского института туберкулеза» Минздрава России, Россия, Новосибирская область, 630040, город Новосибирск, ул. Охотская 81а. Тел. +7 (913) 0690582.

E–mail: angelinka_89@inbox.ru

ГОРДЕЕВА ЕЛИЗАВЕТА ИГОРЕВНА, ORCID ID: 0000–0002–3288–5259, соискатель ученой степени канд. биол. наук, биолог бактериологической лаборатории ФГБУ «Новосибирского научно–исследовательского института туберкулеза» Минздрава России, Россия, Новосибирская область, 630040, город Новосибирск, ул. Охотская 81а. Тел. +7 (913) 0690582. E–mail: mbtnniit20@gmail.com

E–mail: mbtnniit20@gmail.com

ТУРСУНОВА НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000–0003–3051–2632; канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Новосибирский научно–исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Российская Федерация, 630040, г. Новосибирск, ул. Охотская 81А. E–mail: us–nniit@mail.ru

Реферат. Введение. Некоторые химиопрепараты в лечении туберкулеза, назначаемые в соответствии с лекарственной чувствительностью штаммов возбудителя, обладают ототоксическим действием, например, аминогликозиды. Однако, в соответствии с чувствительностью возбудителя, аминогликозиды являются единственным препаратами выбора. Основным профилактическим мероприятием развития ототоксичности является выявление факторов риска и мониторинг нарушений слуха с последующей отменой или снижением дозы ототоксичных препаратов, что недостаточно для решения проблемы. В настоящее время ведется поиск новых способов профилактики ототоксичности у больных туберкулезом с сохранением существующих режимов химиотерапии. **Цель исследования** – оценка частоты развития побочных ототоксических реакций после применения амикацина и возможность коррекции этих реакций с применением препарата метаболического типа действия. **Материалы и методы.** Производился статистический учет сведений в регионах Сибирского и Дальневосточного федеральных округов. Лекарственную устойчивость микобактерий туберкулеза в образцах мокроты пациентов определяли стандартными бактериологическими и молекулярно–генетическими методами. Клиническое двунаправленное когортное рандомизированное исследование включало 60 больных туберкулезом, 2 группы: одна группа получала амикацин на фоне стандартной противотуберкулезной химиотерапии, а другая – то же самое с включением в схему цитофлавина. Анализировали наличие жалоб, анамнез заболевания, результаты осмотра оториноларингологом, оценку слуха на аудиометре AD226. **Результаты и их обсуждение.** Анализ лекарственной устойчивости штаммов микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда у больных стационара по нашим данным за 2023 год показал высокую степень их чувствительности к амикацину (71%). Частота проявления нежелательных реакций применения аминогликозидов в учреждении в период с 2021 по 2023 год составила 70%. В противотуберкулезных диспансерах регионов Сибири и Дальнего Востока в 2021 году сенсорная тугоухость разной степени была выявлена у 14–220 человек, причем представленные данные являются сильно заниженными вследствие недостатка специалистов и необходимой приборной базы на местах. Отмена аминогликозидов при появлении нежелательной ототоксической реакции в соответствии с клиническими рекомендациями не является эффективным, так как снижение слуха прогрессирует даже после своевременной отмены токсичного препарата. Показано, что при назначении пациентам аминогликозидов одновременное включение в схему лечения препарата с нейрометаболическим действием цитофлавина позволяет предотвратить развитие ототоксичности. **Выводы.** К аминогликозидным антибиотикам сохраняется достаточно высокая доля чувствительности штаммов микобактерий туберкулеза, и их применение широко у больных туберкулезом. Также широко распространены нежелательные явления ототоксичности в этом контингенте. Результаты проведенных нами исследований демонстрируют эффективность нового подхода с применением нейрометаболических в профилактике развития нежелательной ототоксичности аминогликозидов.

Ключевые слова: туберкулез, аминогликозиды, нежелательные ото– и вестибулотоксические реакции, нейрометаболики, алгоритм профилактики.

Для ссылки: Солоха А.А., Гордеева Е.И., Турсунова Н.В. Аминогликозиды в лечении больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя: нежелательные явления и пути их коррекции // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 5. – С.106–112. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).106-112.

AMINOGLYCOSIDES IN THE TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS PATIENTS: ADVERSE EVENTS AND WAYS TO CORRECT THEM

SOLOKHA ANGELINA A., ORCID ID: 0009–0004–4979–5358, Researcher at the Department of Applied Scientific Research, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel. +7(913)957–64–99.

E–mail: angelinka_89@inbox.ru

GORDEEVA ELIZAVETA I., ORCID ID: 0000–0002–3288–5259, Applicant for the Cand. sc. biol. degree, Biologist, Bacteriological Laboratory, Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, 81a Okhotskaya str., 630040 Novosibirsk, Russia. Tel. +7 (913) 0690582. E–mail: mbtnniit20@gmail.com

E–mail: mbtnniit20@gmail.com

Abstract. Introduction. Some chemotherapy drugs, such as aminoglycosides, prescribed according to the drug sensitivity of the pathogen strains in the treatment of tuberculosis, have an ototoxic effect. However, according to the pathogen sensitivity, aminoglycosides are the only drugs of choice. The main measure to prevent the development of ototoxicity is to identify risk factors and monitor hearing impairment, followed by the discontinuation or down-titration of ototoxic drugs, which is not enough to solve the problem. Currently, a search is underway for new ways to prevent ototoxicity in tuberculosis patients while maintaining existing chemotherapy regimens. **Aim** of the study was to assess the frequency of the development of adverse ototoxic reactions after the use of amikacin and the correctness of these reactions using a drug with a metabolic type of action. **Materials and Methods.** Information was recorded statistically in the regions of the Siberian and the Far Eastern Federal Districts of Russia. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in patients' sputum samples was detected using standard bacteriological and molecular genetic methods. A clinical bidirectional cohort randomized study included 60 tuberculosis patients divided into 2 groups: One group received amikacin along with standard anti-tuberculosis chemotherapy, and the other received the same with cytoflavin included in the regimen. Presence of complaints, medical history, results of examination by an otorhinolaryngologist, and hearing assessment using an AD226 audiometer were analyzed. **Results and Discussion.** Analysis of the drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* strains to first- and second-line anti-tuberculosis drugs in hospital patients according to our data for 2023 showed a high degree of their sensitivity to amikacin (71%). The incidence of adverse reactions to aminoglycosides was 70% in the institution in 2021–2023. In TB dispensaries in the regions of Siberia and the Far East in 2021, sensorineural hearing impairment of varying degrees was detected in 14–220 people, and the data presented are greatly underestimated due to the lack of specialists and necessary equipment on site. Discontinuation of aminoglycosides when an undesirable ototoxic reaction occurs is not effective in accordance with relevant clinical recommendations, since hearing impairment progresses even after timely discontinuation of the toxic drug. It is shown that, when prescribing aminoglycosides to patients, simultaneously including in the treatment regimen a drug with the neurometabolic effect of cytoflavin helps prevent the development of ototoxicity. **Conclusions.** A reasonably high percentage of *Mycobacterium tuberculosis* strains are susceptible to aminoglycoside antibiotics, and their use is widespread in tuberculosis patients. Adverse events of ototoxicity are also common in this population. The findings of our studies demonstrate the efficacy of a new approach using neurometabolites in preventing the development of unwanted aminoglycoside-induced ototoxicity.

Keywords: tuberculosis, aminoglycosides, unwanted oto- and vestibulotoxic reactions, neurometabolites, prevention algorithm.

For reference: Solokha AA, Gordeeva EI, Tursunova NV. Aminoglycosides in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients: Adverse events and ways to correct them. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (5): 106-112. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(5).106-112.

Введение. Одной из основных проблем современной фтизиатрии является лечение туберкулеза, вызванного штаммами возбудителя, резистентными к полихимиотерапии. Резистентный туберкулез представляет собой наиболее опасный источник инфекции, плохо поддается лечению и в значительной степени обуславливает уровень инвалидности и смертности [1,2]. В Российской Федерации распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя за последние 5 лет составила 21,4–15,1 на 100 тысяч населения. Доля больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя среди впервые выявленных бактериовыделителей в 2022 году составила 31,5%, у ранее леченых пациентов – 56,9% [3].

В лечении больных туберкулезом, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, химиотерапия занимает ведущее место как этиотропный метод, направленный на уничтожение микобактериальной популяции (бактерицидность) или подавлении её размножения (бактериостатичность). При элиминации возбудителя запуск адаптационных механизмов, направленных на активацию репаративных процессов и создание в организме пациента условий для полноценного клинического излечения становится более эффективным. В настоящее время в схемах химиотерапии используется одновременно от 4 до 7 противоту-

беркулезных препаратов. При этом длительность их применения составляет не менее 4 (у пациентов с впервые выявленным лекарственно-чувствительным туберкулезом) – 20 (при режимах лечения туберкулеза с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя) месяцев [4].

Противотуберкулезные средства, подавляя жизнедеятельность микобактерий туберкулеза, оказывают также неблагоприятное действие и на макроорганизм, не обладая абсолютной избирательностью, что может проявляться определенными клиническими симптомами, может влиять на разные органы и системы организма, вызывая нежелательные побочные эффекты и неблагоприятные побочные реакции [5]. Развитие побочного действия противотуберкулезных препаратов зависит от ряда причин: вид препарата, форма его применения, доза и длительность лечения, сочетание с другими лекарственными средствами, а также от возраста пациента, функционального состояния внутренних органов и систем, индивидуальной реактивности, аллергической настроенности и т.п. По данным многочисленных авторов, частота побочных реакций на химиотерапию туберкулеза колеблется в широких пределах – от 16,9 до 97,0% [6, 7].

На фоне лечения у пациентов с туберкулезом возникают нарушения функции органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, печени, выделительной, нервной, иммунной, сердечно-сосудистой систем,

кровотворения [8]. Нарушения периферической нервной системы в виде полиневритов, полинейропатий и связанные с ними парестезии конечностей, атаксии, мышечная слабость и т.д., выявляются у 1,2–12,9% заболевших [9,10]. Одним из серьезных побочных эффектов противотуберкулезной химиотерапии являются ото- и вестибулотоксические нежелательные реакции [11–13].

Ототоксическим действием обладают аминогликозиды (амикацин, канамицин), полипептидные антибиотики (капреомицин), некоторые фторхинолоны, широко применяющиеся в терапии туберкулеза, а кроме них – цитостатики, нестероидные противовоспалительные средства, блокаторы кальциевых каналов, петлевые диуретики и др. лекарственные препараты, которые могут назначаться больным туберкулезом при сопутствующих заболеваниях [14].

Антибиотики–аминогликозиды амикацин и канамицин широко применяются в современных режимах лечения туберкулеза, стрептомицин – в режимах лечения лекарственно-чувствительного туберкулеза (рис. 1).

Они являются антибиотиками широкого спектра действия, высокоактивны в отношении *Mycobacterium tuberculosis*, грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*; грамположительных кокков: *Staphylococcus* spp. (в т.ч. штаммы, продуцирующие пенициллиназу), малочувствительны или устойчивы в отношении

Pseudomonas spp., *Streptococcus* spp. В низких концентрациях оказывают бактериостатическое действие, а в более высоких – бактерицидный эффект. В основе механизма действия лежит нарушение синтеза белка микробной клеткой.

Аминогликозиды оказывают токсическое влияние на волосковые клетки слухового анализатора, обуславливая нарушения слуха и вестибулярные расстройства [15]. Нарушения слуха чаще двустороннее, начинаются с восприятия звуков высоких частот, что хорошо прослеживается при тональной пороговой аудиометрии, при этом жалобы пациентов на снижение слуха и звон в ушах могут отсутствовать. При прогрессировании процесса теряется слух на низких частотах, тогда пациент отмечает жалобы на снижение слуха и плохую разборчивость речи, в дальнейшем может развиваться полная глухота. Вестибулотоксичность проявляется головокружением, тошнотой, рвотой, нистагмом, нарушением равновесия. Амикацин, канамицин и стрептомицин могут одновременно вызывать повреждение как улитки, так и вестибулярного аппарата. Кохлеотоксичность наиболее характерна для канамицина и амикацина, вестибулотоксичность чаще встречается при использовании стрептомицина.

В процессе химиотерапии ототоксические реакции возникают у 7–90% пациентов [15]. Однако очень часто аминогликозиды назначаются по жизненным показаниям или являются единственным препаратами выбора при множественной лекарственной устойчивости возбудителя.

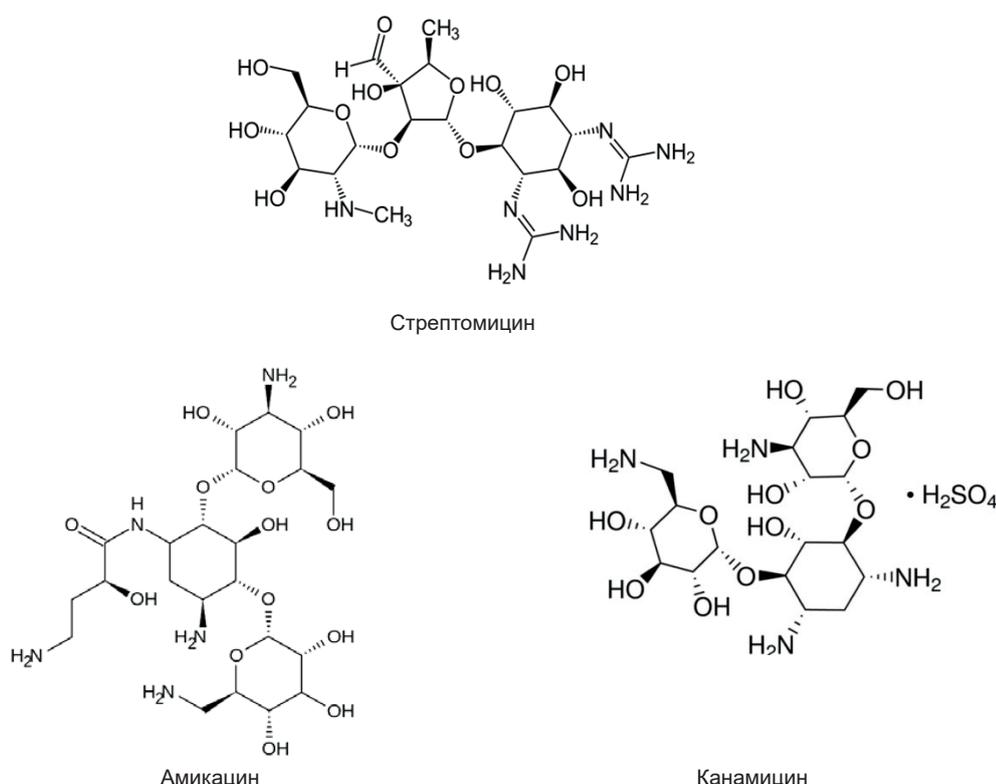


Рисунок 1. Структурные формулы антибиотиков–аминогликозидов, применяющихся в лечении туберкулеза
Fig.1. Structural formulas of aminoglycoside antibiotics used in the treatment of tuberculosis

Токсические эффекты химиотерапии влияют на качество жизни больных, способствуют росту случаев отрывов от лечения и диктуют необходимость использования специальных методов коррекции [16,17]. Существует алгоритм действий по предупреждению ототоксичности. Основным профилактическим мероприятием является выявление факторов риска и мониторинг нарушений слуха с последующей отменой или снижением дозы ототоксичных препаратов при возникновении нарушений [4, 18, 19]. К сожалению, вышеперечисленные мероприятия происходят с большим запозданием, и известные способы предупреждения и нивелирования нежелательных ототоксических явлений нуждаются в оптимизации.

Цель исследования – оценка эффективности аминогликозидов в схемах лечения больных туберкулезом, частоты развития побочных ототоксических реакций после применения амикацина и возможность коррекции этих реакций.

Материалы и методы. Для оценки распространенности нежелательных побочных ототоксических реакций производился статистический учет сведений в регионах Сибирского и Дальневосточного федеральных округов.

Для определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, полученных из образцов мокроты пациентов, использовались стандартные бактериологические и молекулярно–генетические методы лабораторных исследований. Культивирование микобактерий туберкулеза осуществляли методом посева на плотные и жидкие питательные среды с последующей видовой идентификацией в соответствии с стандартными протоколами проведения исследований. Определение лекарственной чувствительности клинических изолятов проводили методом абсолютных концентраций и методом пропорций на среде Левенштейна–Йенсена, методом пропорций в жидких питательных средах в бульоне M7H9 на автоматизированной системе VactecMGIT960 и на агаровой среде M7H11 [20].

Клиническое двунаправленное когортное рандомизированное исследование включало 60 больных туберкулезом легких, проходившим лечение в клинике Новосибирского научно–исследовательского института туберкулеза. Критериями включения являлось планируемое использование аминогликозидов или полипептида у пациентов, кому эти препараты ранее не назначались, возраст 20–50 лет. Критериями исключения стали возраст моложе 20 и старше 50 лет, отказ от подписания информированного согласия, беременность или период лактации, противопоказания к назначению аминогликозидов, противопоказание к назначению антиоксидантов. Пациентов разделили на 2 группы (по 30 человек): одна группа получала амикацин (внутривенно капельно, 1,0 мл на 200,0 мл 0,9% раствора NaCl ежедневно, 60 дней) на фоне стандартной противотуберкулезной химиотерапии, а другая – амикацин (в той же дозировке) с цитофлавином (по 2 таблетки 2 раза в день после еды, ежедневно, 60 дней). Оценка эффективности лечения проводилась трехкратно: первый контрольный, до приема препаратов, второй – через 1 месяц

от начала исследования, третий – в конце лечения, через 2 месяца от начала исследования. Анализировали следующие показатели: сбор жалоб, анамнез жизни и заболевания, осмотр оториноларингологом, оценка слуха путем тональной пороговой аудиометрии на аудиометре AD226.

Результаты и их обсуждение.

Анализ лекарственной устойчивости штаммов микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам первого и второго ряда у больных стационара по нашим данным за 2023 г. показал высокую степень их чувствительности к амикацину (выше чувствительность была только к новым препаратам бедаквилину и линезолиду), а также (несколько ниже – к канамицину), что служило основанием для частого назначения этих препаратов пациентам (табл. 1).

Оценка частоты проявления нежелательных реакций в учреждении в период с 2021 по 2023 год показала, что среди 1087 пациентов, у которых применялись аминогликозиды, наличие лиц с выявленной ототоксичностью на фоне приема амикацина составляли 70% (761 человек).

Если рассматривать проблему распространенности проявления ототоксических нежелательных реакций, возникающих при лечении больных туберкулезом аминогликозидами и некоторыми другими антибиотиков в масштабе регионов Сибири и Дальнего Востока, то, например, в 2021 г. сенсоневральная тугоухость разной степени, острая и хроническая, в противотуберкулезном диспансере Томской области была выявлена у 14 человек, Магаданской области – у 19 человек, Томской области – у 29 человек, Новосибирска – у 41 человек, Тывы – у 45 человек, Приморского края – у 67 человек, Амурской области – у 75 человек, Бурятии – у 106 человек, Красноярского края – у 130 человек, Иркутской области – у 220 человек. При этом следует учитывать тот факт, что представленные данные являются сильно заниженными вследствие недостатка или отсутствия специалистов (врачей оториноларингологов), ЛОР–кабинетов или оборудования и приборной базы, необходимых для осмотра больных. О некачественном мониторинге свидетельствует несоответствие количества осмотренных пациентов с выявленным осложнением и количеством проведенных аудиометрий.

В настоящее время для лечения и снижения степени проявления ото– и вестибулотоксических реакций фтизиатры придерживаются алгоритма, прописанного в клинических рекомендациях: определение факторов риска (подробный сбор анамнеза), направление на консультацию к врачу–оториноларингологу для исходной оценки слуха (аудиометрия перед назначением аминогликозидов и полипептидов обязательна). При первых, малейших проявлениях ототоксичности рекомендовано отменить препарат и начать проводить слухоулучшающую терапию. Для улучшения микроциркуляции во внутреннем ухе применяют вазодилататоры курсом 14 дней, для усиления нейропротективного эффекта во внутреннем ухе назначают препарат, улучшающий кровообращение. [4, 18, 19].

**Сравнительная лекарственная чувствительность/устойчивость *M.tuberculosis*
к противотуберкулезным препаратам в образцах мокроты пациентов противотуберкулезного учреждения**

Table 1

**Comparative *M.tuberculosis* sensitivity/resistance to anti-tuberculosis drugs
in sputum samples from inpatients at an anti-tuberculosis facility**

Наименование препарата	Общее количество исследований (n)	Чувствительность		Устойчивость	
		Абс.	%	Абс.	%
Изониазид	735	152	21	583	79
Рифампицин	658	200	30	458	70
Этамбутол	383	130	34	253	66
Левифлоксацин	513	272	53	241	47
Моксифлоксацин	398	246	62	152	38
Амикацин	515	366	71	149	29
Канамицин	687	447	65	240	35
Капреомицин	540	324	60	216	40
Пиразинамид	537	232	43	305	57
Этинамид/протинамид	537	230	42,7	307	57,3
ПАСК	537	379	70,4	158	29,6
Бедаквилин	267	244	91,2	23	8,9
Линезолид	267	247	92,5	20	7,5

Однако этого способа недостаточно, так как снижение слуха прогрессирует, даже после своевременной отмены токсичного препарата.

Нами в ходе клинического двунаправленного когортного рандомизированного исследования показано, что при назначении пациентам с туберкулезом препаратов из группы аминогликозидов одновременное включение в схему лечения в профилактическом режиме препарата с нейрометаболическим действием цитофлавина позволяет предотвратить развитие ототоксического побочного эффекта химиотерапии. В группе, получавшей цитофлавин на фоне приема амикацина, ни у одного пациента не развились проявления сенсо-невральной тугоухости, тогда как у пациентов, в схему лечения которых не включали нейрометаболик, у 40% больных проявились нарушения слуха в той или иной степени при соблюдении требований официальных клинических рекомендаций.

В результате нами предложен новый алгоритм предупреждения развития нежелательной побочной ототоксической реакции. В соответствии с ним рекомендуется при стандартном осмотре оториноларинголога и проведении первичной аудиометрии, повторный аудиологический мониторинг назначить спустя 72 часа после применения ототоксического лекарственного средства даже при отсутствии жалоб. Следующее измерение слуха надо проводить через 1 неделю, 3 и 6 месяцев. Аминогликозиды назначаются не более 60 доз (60 дней). Параллельно назначается профилактический прием цитофлавина по схеме 2 таблетки 2 раза в день в течение 60 дней.

Выводы.

К аминогликозидным антибиотикам сохраняется достаточно высокая доля чувствительности у штаммов микобактерий туберкулеза, что нами показано

на примере наиболее тяжелого контингента больных туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя, проходящих лечение в рамках специализированной и высокотехнологической помощи в клинике противотуберкулезного учреждения. Однако очень часто аминогликозиды назначаются по жизненным показаниям или являются единственным препаратом выбора.

2. Нежелательные ото- и вестибулотоксические эффекты аминогликозидов, и степень их проявления достаточно велики, часто служат причиной отмены этих препаратов в схеме лечения больных туберкулезом или способствуют увеличению числа отрывов от лечения, а следовательно, прогрессированию развития лекарственно-устойчивых форм туберкулеза.

3. Существующие меры предотвращения развития нежелательных ототоксических реакций на применение аминогликозидов у больных туберкулезом являются недостаточными.

4. Результаты проведенных нами исследований демонстрируют эффективность нового подхода с применением нейрометаболиков в профилактике развития нежелательной ототоксичности аминогликозидов.

5. Полученные нами данные свидетельствуют о возможности сохранения аминогликозида амикацина в схемах лечения больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью возбудителя, чувствительного к данному препарату.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в

разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2023. World health organization. 2023; 75 p.
2. Перельман М.И. О концепции Национальной Российской программы борьбы с туберкулезом // Проблемы туберкулеза. – № 3. – 2000. – С.51 – 55. [Perelman MI. O koncepcii Nacional'noj Rossijskoj programmy bor'by s tuberkulezom [On the concept of the National Russian Tuberculosis Control Program]. Problemy tuberkuleza [Problems of tuberculosis]. 2000; 3: 51–55. (in Russ.)].
3. Павленок И.В., Турсунова Н.В., Лацких И.В., [и др.]. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе (статистические материалы). – Новосибирск: ИПЦ НГМУ, 2023. – 120 с. [Pavlenok IV, Tursunova NV, Latskikh IV. Osnovnyye pokazateli protivotuberkuleznoj deyatel'nosti v Sibirskom i Dal'nevostochnom federal'nom okruge (statisticheskie materialy) [Key indicators of anti-tuberculosis activity in the Siberian and Far Eastern Federal District (statistical materials)]. Novosibirsk: IPC NGMU [Novosibirsk: IPC NGMU]. 2023; 120 p. (in Russ.)].
4. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров», «Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». Туберкулез у взрослых. Клинические рекомендации. – Москва, 2024. – 167 с. [Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya «Rossiyskoye obshchestvo ftiziatrov», «Natsional'naya assotsiatsiya nekommercheskikh organizatsiy ftiziatrov «Assotsiatsiya ftiziatrov» [All-Russian public organization “Russian Society of Phthisiologists”, “National Association of non-profit organizations of phthisiologists “Association of Phthisiologists”]. Tuberkulez u vzroslykh: Klinicheskie rekomendacii [Tuberculosis in adults: Clinical recommendations]. Moskva [Moscow]. 2024; 167 p. (In Russ.)].
5. Литусов Н.В. Микобактерии туберкулеза. Иллюстрированное пособие. – Екатеринбург: Изд-во ГБОУ ВПО УГМУ, 2015. – 52 с. [Litsov NV. Mikobakterii tuberkuleza: Illyustrirovannoe posobie [Mycobacterium tuberculosis: An illustrated manual]. Yekaterinburg: Izdatel'stvo GBOU VPO UGMU [Ekaterinburg: Publishing house of GBOU VPO UGMU]. 2015; 52 p. (in Russ.)].
6. Вольф С.Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 3. – С.141–146. [Wolf SB. Nezhelatel'nye pobochnye reakcii na himioterapiyu tuberkuleza [Undesirable adverse reactions to tuberculosis chemotherapy]. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universitet [Journal of Grodno State Medical University]. 2016; 3: 141–146. (in Russ.)].
7. Суханов Д.С., Тимофеев Е.В., Алексеева Ю.С., Азовцев Д.Ю. Лекарственные поражения печени при туберкулезе. Механизмы развития и методы диагностики // Juvenis scientia. – 2023. – Т.9., № 1. – С.24–42. [Sukhanov DS, Timofeev EV, Alekseeva YS, Azovtsev DY. Lekarstvennyye porazheniya pecheni pri tuberkuleze: Mekhanizmy razvitiya i metody diagnostiki [Medicinal liver lesions in tuberculosis: Mechanisms of development and diagnostic methods]. Juvenis scientia [Juvenis scientia]. 2023; 9 (1): 24–42. (in Russ.)]. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_24–42
8. Гусейнов Н.М., Фисенко В.Р., Асланов П.Р. Влияние ототоксических лекарственных средств на биоэлектрические реакции в коре головного мозга и улитке // Вестник Украинской медицинской стоматологической академии. – 2020. – Т.20. – №2 (70). – С.124–128. [Huseynov NM, Fisenko VR, Aslanov PR. Vliyaniye ototoksicheskikh lekarstvennykh sredstv na bioelektricheskie reakcii v kore golovnogo mozga i ulitke [The effect of ototoxic drugs on bioelectric reactions in the cerebral cortex and cochlea]. Vestnik ukrainskoj medicinskoj stomatologicheskoy akademii [Bulletin of the Ukrainian Medical Dental Academy]. 2020; 20 (2 (70)): 124–128. (in Russ.)].
9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская А.В. Опыт применения мексидола в неврологической практике // Журнал неврологии и психиатрии. – 2018. – Т.118, № 10. – С.97–107. [Gromova OA, Torshin IYu, Stakhovskaya AV. Opyt primeneniya meksidola v neurologicheskoy praktike [Experience of using Mexidol in neurological practice]. Zhurnal nevrologii i psichiatrii [Journal of Neurology and psychopathry]. 2018; 118 (10): 97–107. (in Russ.)].
10. Бахадирова И.Б., Арифов С.С. Ототоксический эффект цитостатических препаратов, содержащих платину // Российская оториноларингология. – 2021. – Т.20, №2. – С.78–84. [Bakhadirova IB, Arifov SS. Ototoksicheskij effekt citostaticeskikh preparatov, sodержashchih platinu [Ototoxic effect of cytostatic drugs containing platinum]. Rossijskaya otorinolaringologiya [Russian otorhinolaryngology]. 2021; 20 (2): 78–84. (in Russ.)].
11. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с. [Strachunsky LS, Belousov YuB, Kozlov SN. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii. [Practical guide to anti-infectious chemotherapy]. Smolensk: MAKMAKH [Smolensk: MAKMAKH]. 2007; 464 p. (in Russ.)].
12. Шубникова Е.В., Вельц Н.Ю. Ототоксичность аминогликозидов: современные представления // Антибиотики и химиотерапия. – 2022. – Т. 67, № 11–12. – С.79–90. [Shubnikova EV, Velts NY. Ototoksichnost' aminoglikozidov sovremennye predstavleniya [Ototoxicity of aminoglycosides: modern concepts]. Antibiotiki i himioterapiya [Antibiotics and chemotherapy]. 2022; 67 (11–12): 79–90. (in Russ.)]. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-79-90
13. Махонько М.Н. Ототоксичные лекарственные препараты в современной клинической фармакологии // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 4. – С.1–13. [Makhonko MN. Ototoksichnyye lekarstvennyye preparaty v sovremennoj klinicheskoy farmakologii [Ototoxic drugs in modern clinical pharmacology]. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]. 2023; 4: 1–13. (in Russ.)].
14. Белогурова М.Б., Гарбарук Е.С., Субора Н.В. Исследование эффекта ототоксичности у детей, получавших химиотерапию препаратами платины // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2018. – Т.17, № 3. – С.22–27. [Belogurova MB, Garbaruk ES, Subora NV. Issledovanie effekta ototoksichnosti u detej, poluchavshih himioterapiyu preparatami platiny [Investigation of the effect of ototoxicity in children receiving chemotherapy with platinum preparations]. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii [Issues of hematology/oncology and immunopathology in pediatrics]. 2018; 17 (3): 22–27 (in Russ.)].
15. Богомилский М.Р., Ишанова Ю.С., Рахманова И.В., [и др.]. Скрининговый аудиологический контроль детей разного возраста после приема ототоксических препаратов // Вестник оториноларингологии. – 2020. –

- Т. 85, № 1. – С.40–44. [Bogomil'skij MR, Ishanova YuS, Rahmanova IV, et al. Skriningovyj audiologicheskij kontrol' detej raznogo vozrasta posle priema ototoksicheskijh preparatov [Screening audiological control of children of different ages after taking ototoxic drugs]. Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of otorhinolaryngology]. 2020; 85 (1): 40–44 (in Russ.)].
16. Бурд С.Г., Лебедева А.В., Рублева Ю.В., [и др.]. Эпилептические синдромы, ассоциированные со снижением слуха // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т.123 (1). – С.28–33. [Burd SG, Lebedeva AV, Rubleva YuV, et al. Epilepticheskie sindromy, associirovannye so snizheniem sluha [Epileptic syndromes associated with hearing loss]. Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni SS Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry named after SS Korsakov]. 2023; 123 (1): 28–33 (in Russ.)].
17. Бурчинский С.Г. Возможности антиоксидантной фармакотерапии при хронической ишемии головного мозга // Международный неврологический журнал. – 2019. – Т. 106(4). – С. 58–62. [Burchinsky SG. Vozmozhnosti antioksidantnoj farmakoterapii pri hronicheskoi ishemii golovnogo mozga [The possibilities of antioxidant pharmacotherapy in chronic cerebral ischemia]. Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal [International Neurological Journal]. 2019; 106 (4): 58–62. (in Russ.)].
18. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Нейросенсорная тугоухость у взрослых. Клинические рекомендации. – Москва, 2022. – 47 с. [Nacional'naya medicinskaya associaciya otorinolaringologov [National Medical Association of Otorhinolaryngologists]. Nejrosensornaya tugoouhost' u vzroslyh: Klinicheskie rekomendacii [Sensorineural hearing loss in adults: Clinical recommendations]. Moskva [Moscow]. 2022: 47p (in Russ.)].
19. Солоха А.А., Ставицкая Н.В., Петренко Т.И., Шварц Я.Ш. Ототоксичность противотуберкулезных препаратов: профилактика, диагностика, алгоритм действий: учебное пособие. – Новосибирск: ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, 2022 – 40 с. [Soloха AA, Stavickaya NV, Petrenko TI, Shvarc YaSh. Ototoksichnost' protivotuberkuleznyh preparatov: profilaktika, diagnostika, algoritm dejstvij: uchebnoe posobie [Otototoxicity of anti-tuberculosis drugs: prevention, diagnosis, algorithm of actions: a textbook]. Novosibirsk: FGBU «NNIIT» Minzdrava Rossii [Novosibirsk: FSBI «NNIIT» of the Ministry of Health of Russia]. 2022; 40 p. (in Russ.)].
20. Российское общество фтизиатров. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. – Москва, 2014. – 29 с. [Rossijskoe obshchestvo ftiziatrov [Russian Society of Phthisiologists]. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po organizacii i provedeniyu mikrobiologicheskoi i molekulyarno-geneticheskoi diagnostiki tuberkuleza [Federal clinical guidelines for the organization and conduct of microbiological and molecular genetic diagnosis of tuberculosis]. Moskva [Moscow]. 2014; 29 p. (in Russ.)].