

УДК 577.18.02

3.1.24 Неврология

DOI: 10.37903/vsgma.2025.4.13 EDN: FUNKXF

**АНТИБИОТИК-ИНДУЦИРОВАННЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ:
ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ****© Лысых Е.А.^{1,2}, Яценко Е.А.^{1,2}, Губарев Ю.Д.¹, Кривошапова Д.А.¹, Жердева А.А.¹**¹*Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 308015, Белгород,
ул. Победы, 85*²*ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Россия, 308007, Белгород,
ул. Некрасова, 8/9**Резюме*

Цель. Систематизация данных о клинических проявлениях нейротоксических эффектов, вызванных антибиотиками, изучение лежащих в их основе механизмов и разработка путей решения данной проблемы.

Методика. Систематический обзор научной литературы с использованием баз данных PubMed, Scopus и Cochrane Library.

Результаты. Нейротоксические побочные эффекты могут проявляться в различных неврологических формах, включая энцефалопатию, судороги, миоклонус, периферическую нейропатию. Пациенты с предшествующими заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС), почечной недостаточностью и пожилые люди подвержены повышенному риску развития этих осложнений. Лечение обычно включает отмену причинного антибиотика, симптоматическую терапию.

Заключение. Обзор систематизирует данные о нейротоксичности аминогликозидов, цефалоспоринов, пенициллинов, карбапенемов, тетрацикличес, триметоприма/сульфаметоксазола, макролидов, хинолонов, оксазолидинонов, стрептограминов, полимиксинов, метронидазола и других антибиотиков, вызывающих энцефалопатию, судороги, миоклонус, периферическую нейропатию и другие неврологические нарушения. Особенно подвержены риску пациенты с заболеваниями ЦНС, почек, пожилые и тяжелобольные. Рекомендуется отмена антибиотика, симптоматическое лечение и коррекция дозы. Важна осведомленность врачей и ранняя диагностика. Предлагается алгоритм действий: коррекция дозы, отмена препарата, противосудорожная терапия и, при необходимости, гемодиализ. Оптимизация антибиотикотерапии требует комплексного подхода, включающего участие клинических фармакологов, рациональное назначение антибиотиков на основе микробиологических данных, и внедрение протоколов. Перспективным направлением является использование чат-ботов на основе искусственного интеллекта.

Ключевые слова: антибиотики, нейротоксичность, побочные эффекты, механизмы, факторы риска, неврологические проявления, лечение

ANTIBIOTIC-INDUCED NEUROLOGICAL SYNDROMES: PROBLEMS AND SOLUTIONS**Lysykh E.A.^{1,2}, Yatsenko E.A.^{1,2}, Gubarev Yu.D.¹, Krivoshupova D.A.¹, Zherdeva A.A.¹**¹*Belgorod National Research University, 85, Pobeda St., 308015, Belgorod, Russia*²*Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph, 8/9, Nekrasova St., 308007, Belgorod, Russia**Abstract*

Objective. Systematization of data on the clinical manifestations of neurotoxic effects caused by antibiotics, the study of their underlying mechanisms and the development of ways to solve this problem.

Methods. A systematic review of scientific literature using PubMed, Scopus, and Cochrane Library databases.

Results. Neurotoxic side effects can manifest in various neurological forms, including encephalopathy, seizures, myoclonus, and peripheral neuropathy. Patients with previous diseases of the central nervous

system (CNS), renal insufficiency, and the elderly are at increased risk of developing these complications. Treatment usually includes withdrawal of the causative antibiotic and symptomatic therapy.

Conclusion. The review systematizes data on the neurotoxicity of aminoglycosides, cephalosporins, penicillins, carbapenems, tetracyclines, trimethoprim/sulfamethoxazole, macrolides, quinolones, oxazolidinones, streptogramines, polymyxins, metronidazole, and other antibiotics that cause encephalopathy, seizures, myoclonus, peripheral neuropathy, and other neurological disorders. Patients with central nervous system and kidney diseases, the elderly, and the seriously ill are particularly at risk. Withdrawal of the antibiotic, symptomatic treatment and dose adjustment are recommended. An algorithm of actions is proposed: dose adjustment, drug withdrawal, anticonvulsant therapy and, if necessary, hemodialysis. The optimization of antibiotic therapy requires an integrated approach, including the participation of clinical pharmacologists, the rational administration of antibiotics based on microbiological data, and the implementation of protocols. A promising direction is the use of chatbots based on artificial intelligence.

Keywords: antibiotics, neurotoxicity, side effects, mechanisms, risk factors, neurological manifestations, treatment

Введение

Антибиотик-индуцированные неврологические синдромы (АИНС) представляют собой широкий спектр неврологических нарушений, возникающих в результате применения антибактериальных препаратов. Несмотря на широкое использование антибиотиков в клинической практике, их способность вызывать разнообразные неврологические осложнения зачастую недооценивается [1]. В условиях растущей доступности новых антимикробных средств, возрастает актуальность изучения и систематизации данных о нейротоксических эффектах антибиотиков для оптимизации подходов к ведению пациентов.

В статье рассмотрен широкий спектр неврологических проявлений, связанных с применением различных классов антибиотиков, уделив особое внимание систематизации клинических проявлений, лежащим в их основе механизмам, а также проблемам диагностики и лечения АИНС и путем их решения. В рамках обзора будут рассмотрены аминогликозиды, цефалоспорины, пенициллины, карбапенемы, тетрациклины, trimetoprim/сульфаметоксазол, макролиды, хинолоны, оксазолидиноны, стрептограмины, полимиксины, метронидазол и другие антибиотики.

Цель исследования – систематизация данных о клинических проявлениях, механизмах развития и факторах риска АИНС, а также разработка подходов к их своевременной диагностике, лечению и профилактике.

Методика

Методика исследования представляет собой систематический обзор научной литературы с использованием баз данных PubMed, Scopus и Cochrane Library и детальный анализ механизмов возникновения нейротоксических проявлений антибиотиков.

Аминогликозиды

Аминогликозиды, такие как гентамицин, стрептомицин, амикацин, тобрамицин, неомицин и канамицин, бетта-лактамы известные своими антибактериальными свойствами, могут вызывать различные нейротоксические эффекты.

Особенности фармакокинетики. Ототоксичность является распространенным побочным эффектом этого класса препаратов. Так же отмечалась вестибулотораксичность, которая чаще встречается при использовании стрептомицина и гентамицина, развивается спустя несколько дней и даже недель от начала лечения. Проявляется головокружением, тошнотой, рвотой, нистагмом, нарушением равновесия. Помимо этого, сообщалось о случаях периферической невропатии, парестезии, энцефалопатии (в основном при применении гентамицина) и нервно-мышечной блокады.

Исследования показали, что в случаях развития периферической невропатии и энцефалопатии, связанных с применением гентамицина, биопсия нервов выявила лизосомальные аномалии,

сходные с теми, что наблюдаются при гентамицин-индуцированной нефротоксичности. Поражения головного мозга, характеризующиеся потерей аксонов, астроцитов и олигодендроглии, а также воспалительной реакцией, были зафиксированы после интракраниального введения гентамицина [30].

Эксперименты на животных подтвердили эти наблюдения, связав поражения с концентрацией гентамицина в ликворе. Нервно-мышечная блокада также является известным осложнением, связанным с аминогликозидами.

Механизм ототоксичности связывают с эксайтотоксической активацией NMDA-рецепторов во внутреннем ухе, что приводит к образованию окислительных радикалов и, как следствие, к гибели клеток. Эксперименты показали, что интракраниальное введение неомицина вызывает глиоз, который можно уменьшить с помощью антагонистов NMDA [25]. Существует теоретический риск токсичности аминогликозидов для ЦНС, особенно у лиц с повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера.

Нервно-мышечная блокада возникает из-за ингибирования высвобождения ацетилхолина в нервно-мышечном соединении и связывания лекарственного средства с рецепторами ацетилхолина. Кальций играет роль в предотвращении этого процесса, что позволяет предположить возможность истощения запасов кальция [11].

Основные неврологические синдромы индуцированные аминогликозидами: ототоксичность, вестибулотоксичность, периферическая невропатия, энцефалопатия и нервно-мышечная блокада.

Факторы риска развития нейротоксических эффектов аминогликозидов включают повышенную проницаемость ЦНС, интракраниальное введение и почечную недостаточность. Пациенты с миастенией гравис или синдромом Ламберта-Итона особенно восприимчивы к усилению нервно-мышечной слабости при применении этой группы антибиотиков.

Цефалоспорины

Цефалоспорины – антибиотики широкого спектра действия: цефазолин (первое поколение), цефуроксим (второе), цефтазидим (третье) и цефепим (четвертое).

Особенности фармакокинетики. Патогенез нейротоксичности при почечной недостаточности связан с повышенной концентрацией препарата в сыворотке крови, повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, накоплением токсичных органических кислот в спинномозговой жидкости и повышенным уровнем циркулирующего несвязанного антибиотика. Основной механизм включает снижение высвобождения гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), повышенное высвобождение возбуждающих аминокислот и высвобождение цитокинов [6]. Другие возможные механизмы включают индукцию эндотоксинов и глутаминергические механизмы. Цефалоспорины с высоким сродством к ГАМК-А рецепторам и высокой проникающей способностью через гематоэнцефалический барьер считаются более нейротоксичными. Нейротоксичность, вызванная цефалоспоринами, обычно проявляется в течение 1-10 дней после начала приема препарата и разрешается через 2-7 дней после его прекращения.

Основные неврологические синдромы, индуцированные цефалоспоринами. Цефалоспорины могут вызывать нейротоксичность, проявляющуюся в различных формах, от энцефалопатии до несудорожного эпилептического статуса [13]. Клинические проявления включают судороги, энцефалопатию, миоклонус, астериоксис туловища, судороги, несудорожный эпилептический статус (NCSE) и кому. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) часто показывает диффузное замедление с трехфазными волнами, что указывает на токсико-метаболическую энцефалопатию [7].

Некоторые цефалоспорины, такие как цефуроксим, цефиксим и цефазолин, связаны с обратимой энцефалопатией, сопровождающейся временно-пространственной дезориентацией и трехфазными волнами на ЭЭГ. Пациенты с нарушением функции почек подвергаются более высокому риску развития энцефалопатии. Цефепим (цефалоспорин четвертого поколения) часто связывают с NCSE, который может проявляться нелокализующейся энцефалопатией и требует ЭЭГ для диагностики [4]. Лечение включает противосудорожные препараты, такие как бензодиазепины, фенитоин и вальпроевая кислота, хотя эффект может быть временным. Цефепим также может быть связан с повышенным риском смертности у госпитализированных пациентов с нейтропенией [2].

Факторы риска. Риск нейротоксичности возрастает при почечной недостаточности, но наблюдается и у пациентов с нормальным клиренсом креатинина. Наличие предшествующих

заболеваний ЦНС также может снижать порог токсичности. К другим факторам риска относятся снижение клиренса креатинина, нарушение функции почек и превышение дозы лекарства.

Цефалоспорины высокого риска: цефазолин, цефесолис, цефтазидим, цефоперазон и цефепим связаны с нейротоксическими эффектами, такими как трехфазная энцефалопатия, судороги, NCSE, миоклонус и астериаксис. Механизм связан с ингибированием высвобождения ГАМК-А и характерными волнами на ЭЭГ. Факторы риска включают предшествующие заболевания ЦНС, пожилой возраст и превышение дозы.

Цефалоспорины низкого риска: цефалексин, цефатоксим и цефтриаксон связаны с энцефалопатией и тремором. Механизмы нейротоксичности включают повышенный уровень глутамата, индукцию эндотоксинов и высвобождение цитокинов. Факторы риска включают почечную недостаточность и низкую массу тела у новорожденных.

Пенициллины

Пенициллины, включая бензилпенициллин, пенициллин G, пиперациллин, тикарциллин, ампициллин, амоксациллин и оксациллин, известны своим широким спектром нейротоксических проявлений.

Особенности фармакокинетики. Механизм нейротоксичности пенициллинов связан с ингибирующим действием на передачу ГАМК из-за сходства структуры бета-лактамного кольца с ГАМК-нейротрансмиттерами [23]. Исследования показывают, что эпилептогенный потенциал теряется при ферментативном расщеплении бета-лактамного кольца. Кроме того, пенициллин может снижать количество бензодиазепиновых рецепторов, уменьшая ингибирование и изменения возбудимость нейронов.

Основные неврологические синдромы, индуцированные пенициллинами. К нейротоксическим проявлениям относятся энцефалопатия, изменения в поведении, миоклонус, судороги и NCSE. В некоторых случаях применение пиперациллина было связано с поздними судорогами. В частности, у пациентов, получавших пиперациллин во время курса электросудорожной терапии (ЭСТ) по поводу шизофрении, наблюдались рецидивы заболеваний вскоре после сеансов ЭСТ. Хотя пиперациллин считается менее нейротоксичным по сравнению с бензилпенициллином, он также был ассоциирован с энцефалопатией, характеризующейся дизартрией, тремором, изменениями поведения, прогрессирующей спутанностью сознания и генерализованными тонико-клоническими припадками, особенно у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности [16]. Это явление получило название пиперациллин-индуцированная энцефалопатия (PIPE).

Ампициллин-индуцированная нейротоксичность также была описана у новорожденных с очень низкой массой тела при рождении. Эта группа пациентов особенно уязвима из-за повышенного содержания лекарств в сыворотке крови, приводящего к высоким концентрациям в ликворе, а также повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера. Выявление судорог у новорожденных затруднено, так как клинические проявления могут быть неявными.

Бензилпенициллин обладает наибольшим эпилептогенным потенциалом по сравнению с оксациллином или ампициллином, независимо от концентрации антибиотика в ликворе. Клоксациллин может вызывать раздражительные паттерны на ЭЭГ.

Факторы риска. Наличие заболеваний ЦНС в анамнезе может являться фактором риска развития энцефалопатии, связанной с применением бета-лактамных антибиотиков. Новорожденные с очень низкой массой тела при рождении подвержены ампициллин-индуцированной нейротоксичности.

Карбапенемы

Карбапенемы, являясь частью бета-лактамных антибиотиков, могут вызывать судороги с частотой около 3%.

Особенности фармакокинетики. Карбапенемы связаны с судорогами, преимущественно генерализованными тонико-клоническими, хотя отмечались и простые, и сложные парциальные судороги. Механизм провокации судорог карбапенемами, вероятно, связан с ингибированием ГАМК-А рецепторов и, возможно, связыванием с глутаматом. Различия в склонности эртапенема и меропенема вызывать судороги по сравнению с имипенемом/циластатином могут быть обусловлены различиями в их химической структуре. Дорипенем, по-видимому, обладает меньшим нейротоксическим действием, что подтверждается исследованиями *in vitro*, показывающими сниженное сродство к ГАМК-А рецепторам по сравнению с меропенемом,

имипенемом и панипенемом. В качестве альтернативного механизма эпилептогенности рассматриваются комплексные взаимодействия с рецепторами N-метил-D-аспартата (NMDA) и альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазолпропионата. Эпилептогенный потенциал карбапенема тем выше, чем больше основных боковых цепей в его молекуле, что связано с повышенным сродством к ГАМК-А рецептору. Меропенем имеет значительно меньшую C2 боковую цепь, чем имипенем и панипенем, поэтому он меньше ассоциируется с нейротоксическим действием, чем последние [27].

В ряде случаев сообщалось об энцефалопатии у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности или умеренной почечной дисфункцией после внутривенного введения имипенема [20]. В некоторых случаях концентрации имипенема в сыворотке крови были повышены, что указывает на связь токсичности со сниженным клиренсом на фоне почечной недостаточности.

Нейротоксический потенциал карбапенемов имеет серьезные последствия при лечении бактериального менингита. В одном из исследований применения имипенема-циластатина при бактериальном менингите у детей (в возрасте 3-48 месяцев) у семи из 25 пациентов развились острые судороги, что привело к преждевременному прекращению исследования. Предполагается, что высокая частота судорог в этом исследовании связана с высоким проникновением тетрацикличес в ликвор.

К новым бета-лактамным антибиотикам относятся дорипенем, цефтобипрол и цефтаролин. Исследования показывают, что дорипенем может быть связан с эпилептогенным потенциалом, аналогичным другим карбапенемам. Однако в исследованиях на животных не наблюдалось развития судорог при введении дорипенема как внутривенно, так и внутрисуставно. Распространенным побочным эффектом как дорипенема, так и цефтаролина является головная боль [3].

Основные неврологические синдромы, индуцированные карбапенемами: судороги преимущественно генерализованные тонико-клонические, а также простые и сложные парциальные, энцефалопатия у пациентов с почечной недостаточностью, головная боль как побочный эффект дорипенема и цефтаролина.

Факторы риска развития этой нейротоксичности включают пожилой возраст, наличие заболеваний центральной нервной системы в анамнезе, почечную недостаточность и низкую массу тела.

Тетрациклины

Тетрациклины представляют собой группу антибиотиков широкого спектра действия, обладающих бактериостатическим эффектом.

Особенности фармакокинетики. Важным аспектом фармакокинетики тетрацикличес является их способность проникать через гематоэнцефалический барьер, хотя и в ограниченной степени. Это проникновение обуславливает возможность нейротоксического воздействия, проявляющегося в токсичности для черепных нервов и нервно-мышечной блокаде [29]. Механизм нейротоксичности тетрацикличес до конца не изучен, однако предполагается, что он может быть связан с нарушением кальциевого гомеостаза в нейронах и ингибированием нейротрансмиссии.

Основные неврологические синдромы, индуцированные тетрацикличесами. Одним из наиболее известных неврологических осложнений, связанных с применением тетрацикличес, является доброкачественная внутричерепная гипертензия (псевдоопухоль мозга) [14]. Данное состояние характеризуется повышением внутричерепного давления, головной болью, тошнотой, рвотой, нарушениями зрения (включая диплопию и преходящую потерю зрения) и папиллоэдемой. Другие неврологические проявления нейротоксичности тетрацикличес могут включать головокружение, шум в ушах, атаксию и периферическую нейропатию. В редких случаях сообщалось о развитии судорог и психотических реакций.

Факторы риска: высокие дозы и длительное применение, почечная недостаточность, детский и подростковый возраст, неврологические заболевания, женский пол.

Триметоприм/сульфаметоксазол (TMP-SMX).

Особенности фармакокинетики. Нейротоксические эффекты, предположительно, частично связаны с хорошим проникновением TMP-SMX в ЦНС, однако точный механизм нейротоксичности остается неясным. Механизм возникновения трепора, ассоциированного с

применением TMP/SMX, на данный момент окончательно не установлен. Предполагается, что патогенез может быть связан с нейротоксическим воздействием метаболитов SMX и дисрегуляцией нейротрансмиссии биогенных аминов под влиянием TMP.

В отношении асептического менингита, индуцированного TMP/SMX, рассматриваются следующие потенциальные механизмы: реакции гиперчувствительности, прямое цитотоксическое воздействие лекарственного средства и формирование с последующей депозицией иммунных комплексов.

Основные неврологические синдромы, индуцированные TMP-SMX. TMP-SMX связывают с развитием энцефалопатии, трепора и психозов. В частности, зафиксирован случай транзиторного психоза, вызванного приемом TMP-SMX, когда у пациента наблюдался острый бред с возбуждением, зрительными и слуховыми галлюцинациями. После отмены препарата психоз постепенно разрешился. У пожилых пациентов и лиц с ослабленным иммунитетом описаны случаи энцефалопатии и асептического менингита [21]. Также сообщалось о преходящем трепоре у иммунокомпетентного пациента, принимавшего TMP-SMX. Триметоприм может вызывать транзиторный психоз, энцефалопатию и асептический менингит. Сульфаметоксазол связывают с ототоксичностью, вызванной повреждением улитки. Нейротоксические эффекты тетрацикличес могут проявляться как токсичность для черепно-мозговых нервов, нервно-мышечная блокада и внутричерепная гипотензия.

Факторы риска. Факторами риска нейротоксичности тетрацикличес являются пожилой возраст и ослабленный иммунитет. Факторы риска нейротоксичности триметоприма включают пожилой возраст и нарушение функции почек. Факторами риска ототоксичности сульфаметоксазола являются нарушение функции почек и повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Макролиды и азалиды

Макролиды и азалиды широко применяемые в терапии инфекций верхних дыхательных путей.

Особенности фармакокинетики. Макролиды и азалиды потенциально связаны с ототоксичностью, возникающей вследствие повреждения улитки внутреннего уха [19]. Данное повреждение может приводить не только к ухудшению слуха, но и к нарушению равновесия. В связи с этим, раннее выявление ототоксичности, которое может быть затруднено у тяжелобольных пациентов, играет ключевую роль в минимизации риска необратимого повреждения вестибулокохлеарной системы [19].

Некоторые макролиды, такие как эритромицин, кларитромицин, азитромицин и диритромицин, в ряде случаев были ассоциированы с развитием психоза. Предполагаемый механизм нейротоксичности включает ингибирование ГАМК-А рецепторов и активацию NMDA-рецепторов.

Основные неврологические синдромы, индуцированные макролидами и азалидами: ототоксичность, психоз.

Факторы риска. Факторы риска ототоксичности: болезни почек, почечная недостаточность, дети до пяти лет, пожилые люди, генетическая предрасположенность, наличие тугоухости в анамнезе, иммунодефицит.

Хинолоны

Хинолоны, включая ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, гемифлоксацин, левофлоксацин и гатифлоксацин, а также новые производные хинолона, такие как левофлоксацин, спарфлоксацин, грепофлоксацин, тровафлоксацин, гатифлоксацин и моксифлоксацин, также могут вызывать нейротоксические проявления.

Особенности фармакокинетики. Важно отметить, что проникновение фторхинолонов в ЦНС не всегда связано с их эпилептогенным потенциалом. Например, офлоксацин обладает более высокой проницаемостью в ЦНС по сравнению с ципрофлоксацином, однако случаи нейротоксичности при его применении регистрируются реже.

Гемифлоксацин также может вызывать нейротоксичность, проявляющуюся в виде энцефалопатии. Фармакодинамика препарата играет важную роль, поскольку его концентрация в плазме крови достигает максимума после приема однократной дозы. В крупном анализе, охватившем 6775 пациентов, реакции со стороны ЦНС наблюдались примерно у 2,8% пациентов, получавших гемифлоксацин, с жалобами на головную боль и головокружение [17].

Предполагаемые механизмы нейротоксичности, опосредованной фторхинолонами, включают ингибирование ГАМК-А рецепторов и активацию возбуждающих NMDA-рецепторов. Исследования на крысах с использованием норфлоксацина показали дозозависимые нейротоксические эффекты, такие как усиление эпилептических разрядов.

Нарушение ГАМК-ergicеской системы может играть роль в развитии фторхинолон-индукционной орофациальной дискинезии. Различная способность хинолонов связываться с ГАМК-А рецепторами может объяснять вариабельность нейротоксических эффектов. Предполагается, что механизм нейротоксичности связан с высокой аффинностью связывания с ЦНС.

Основные неврологические синдромы, индуцированные хинолонами. Клинические случаи и серии наблюдений указывают на связь данной группы антибиотиков с развитием энцефалопатии, судорог, NCSE, орофациальной дискинезии, миоклонуса действия, атаксии, дизартрии и хореи [24]. Нейротоксические эффекты хинолонов могут включать судороги, спутанность сознания, энцефалопатию, миоклонус и токсический психоз. В отдельных случаях сообщалось о развитии NCSE, подтвержденного данными ЭЭГ, на фоне приема ципрофлоксацина. Также описаны случаи генерализованного миоклонуса с делирием при применении ципрофлоксацина. ЭЭГ-проявления делирия, вызванного фторхинолонами, могут варьироваться от нормальных показателей до диффузного замедления.

Левофлоксацин, активный левостереоизомер офлоксацина, связывают с развитием острого бреда и психотических проявлений, а также с приступами депрессии.

Постмаркетинговые исследования показывают, что частота токсических эффектов ингибиторов гиразы на ЦНС составляет около 0,89%, при этом наиболее распространенными симптомами являются головная боль, бессонница, головокружение и беспокойство, а более редкими – бредовые идеи и галлюцинации.

Сообщалось о случаях орофациальной дискинезии, связанной с применением ципрофлоксацина и офлоксацина, особенно у пожилых пациентов и при отсутствии метаболических нарушений. В одном клиническом случае у пациента, принимавшего офлоксацин, наблюдались симптомы, напоминающие синдром Туремта, что может указывать на взаимодействие антибиотика с центральной дофаминергической системой.

Фактором риска развития нейротоксических эффектов является одновременный прием наркотических средств, анестетиков и миорелаксантов.

Оксазолидиноны

Оксазолидиноны, к которым относится линезолид, представляют собой антибиотики широкого спектра действия, которые обычно используются для лечения инфекций, вызванных ванкомицин-резистентными энтерококками.

Особенности фармакокинетики. Нейротоксический эффект линезолида обусловлен ингибированиемmonoаминооксидазы (MAO), фермента, играющего ключевую роль в метаболизме monoаминовых нейромедиаторов, включая дофамин, норадреналин и серотонин. Ингибирование MAO под действием линезолида приводит к снижению деградации серотонина, что влечет за собой увеличение его концентрации в центральной нервной системе (ЦНС).

Основные неврологические синдромы, индуцированные линезолидом. В литературе описан случай развития энцефалопатии, предположительно связанной с применением данного антибиотика. Также сообщалось о случае паралича Белла, который возник во время лечения линезолидом остеомиелита и повторно проявился при повторном назначении препарата в связи с рецидивом инфекции.

Кроме того, длительное применение линезолида, особенно в сочетании с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), может приводить к стойкой и болезненной периферической невропатии [28]. Описаны случаи развития оптической нейропатии, связанной с применением линезолида. В одном из клинических случаев сообщается о связи этого антибиотика с энцефалопатией, параличом Белла, оптической нейропатией, головной болью и химическим арахноидитом.

Факторы риска. Тяжелая миастения может являться фактором риска развития нейротоксических эффектов. Сочетанное применение линезолида с другими серотонинергическими агентами может потенцировать риск развития серотонинового синдрома. Факторы, повышающие восприимчивость к линезолид-ассоциированной нейропатии, включают в себя предшествующие неврологические

расстройства, анамнез злоупотребления этанолом, сахарный диабет, а также предшествующее или сопутствующее проведение химиотерапии или антиретровирусной терапии.

Стрептограмины

Стрептограмины, включая комбинацию далфорпистин-хинупристин, применяются в терапии инфекций, вызванных ванкомицин-резистентными энтерококками.

Особенности фармакокинетики. Использование стрептограминов может сопровождаться побочными эффектами, такими как головная боль, артрит и миалгия. В медицинской литературе зафиксированы случаи, серии случаев и ретроспективные обзоры, связывающие применение данных антибиотиков с развитием неврологических нарушений, таких как судороги, диплопия, атаксия и парестезии. Механизм нейротоксического действия стрептограминов может быть обусловлен блокированием рецепторов ацетилхолина и длительной деполяризацией, вызванной истощением запасов кальция.

Основные неврологические синдромы, индуцированные стрептограминами: судороги, диплопия, атаксия и парестезии.

Факторы риска. Наличие почечной недостаточности может являться фактором риска развития подобных осложнений. [8].

Полимиксины

В связи с опасениями относительно нейротоксичности и нефротоксичности, полимиксины на некоторое время утратили свою популярность. Однако, в связи с распространением грамотрицательных бактерий, обладающих множественной устойчивостью к лекарственным препаратам, полимиксины вновь стали актуальны, особенно в контексте лечения внутрибольничных инфекций.

Особенности фармакокинетики. Нейротоксичность, связанная с полимиксинами, считается дозозависимой и напрямую коррелирует с концентрацией активного метаболита в крови. Высокое связывание полимиксинов с тканью головного мозга и их взаимодействие с нейронами на основе высокого содержания липидов также могут играть роль [15].

Механизмы нейромышечной блокады, вызванной полимиксинами, включают пресинаптическую блокаду высвобождения ацетилхолина и длительную фазу деполяризации, вторичную по отношению к истощению кальция. Эффективность ингибиторов холинэстеразы для лечения нервно-мышечной блокады остается противоречивой.

Основные неврологические синдромы, индуцированные полимиксинами. Неврологические побочные эффекты, связанные с применением полимиксинов, отмечаются с частотой от 7% до 27%. К ним относятся парестезии, атаксия, а в редких случаях – диплопия, птоз и нистагм. При интрапекальном или внутрижелудочковом введении полимиксина В и колистиметата сообщалось о случаях химического арахноидита, который может проявляться клиническими признаками менингита и судорогами.

Предполагается, что сульфатные формы полимиксинов (полимиксин В) более токсичны при низких дозах, чем несульфатированные формы (колистин). Однако, при более высоких дозах эта разница в токсичности нивелируется. Более поздние исследования выявили парестезии и полинейропатию, возникающие у 7% пациентов, принимающих полимиксин В. Важно отметить, что в связи с применением полимиксинов у тяжелобольных пациентов, некоторые неврологические эффекты (например, парестезии) могут оставаться незамеченными. Парестезии чаще возникают при внутривенном введении полимиксина (27%), чем при внутримышечном (7,3%) [31]. В редких случаях сообщалось о вентиляционно-зависимой дыхательной недостаточности или апноэ после внутримышечных инъекций полимиксина, предположительно связанной с миастениеподобным синдромом [12]. Также отмечались другие неврологические побочные эффекты, включая нарушения зрения, головокружение, спутанность сознания, галлюцинации, атаксию, судороги и частичную глухоту.

В литературе имеются сообщения о случаях полиневропатии, миастениеподобного синдрома, поздней дискинезии, экстрапирамидного синдрома и вентрикулита, связанных с применением полимиксина В и колистина. Механизм нейротоксичности связывают с воспалительной реакцией ликвора, а фактором риска является муковисцидоз.

Факторы риска развития нейротоксических эффектов включают одновременное применение полимиксинов с наркотическими средствами, седативными средствами, анестетиками,

кортикоидами и/или миорелаксантами. Пациенты с миастенией в анамнезе или с нарушением функции почек также подвержены повышенному риску развития дыхательной недостаточности или нервно-мышечной блокады. Нейротоксические эффекты чаще наблюдаются у женщин, в то время как нефротоксические эффекты одинаковы для обоих полов.

Метронидазол

Метронидазол, широко используемый препарат, может вызывать ряд нейротоксических эффектов. Одним из самых серьезных является мозжечковая токсичность, проявляющаяся атаксией конечностей и походки, а также дизартрией. Признаком данного состояния являются характерные изменения на МРТ головного мозга, а именно высокointенсивные поражения в области мозжечка и ствола мозга.

Особенности фармакокинетики. Нейротоксичность, связанная с метронидазолом, чаще всего возникает при длительном применении препарата, однако симптомы обычно обратимы и исчезают в течение нескольких дней после прекращения приема. Механизмы нейротоксичности связаны с поражением мозжечка и ствола головного мозга, а также повреждением аксонов. Последующие МРТ-исследования также демонстрируют регресс поражений мозжечка. Механизм нейротоксичности до конца не изучен, но предполагается, что он связан с аксональным отеком, вызванным вазогенным отеком, индуцированным метронидазолом.

Основные неврологические синдромы, индуцированные метронидазолом. Помимо мозжечковой токсичности, метронидазол может вызывать периферическую невропатию [22]. В клинической практике описаны случаи развития энцефалопатии, дизартрии, атаксии и периферической невропатии у пациентов, получавших длительную терапию метронидазолом. Биопсия кожи в таких случаях подтверждала наличие мелковолокнистой сенсорной нейропатии. Электрофизиологические исследования выявляли замедление моторной проводимости в дистальных отделах конечностей, снижение амплитуды потенциалов действия мышц и сенсорных нервов, вовлекающих задний большеберцовый и малоберцовый нервы.

В литературе также имеются сообщения о развитии оптической и вегетативной невропатии, связанных с применением метронидазола. К другим неврологическим побочным эффектам препарата относят головокружение, головную боль и спутанность сознания [10].

В целом, полиневропатия, доброкачественная внутричерепная гипертензия, неврит зрительного нерва, атаксия, дисфагия и периферическая невропатия – это спектр неврологических осложнений, ассоциированных с применением различных препаратов, включая метронидазол.

Факторы риска. Нарушение функции почек может являться фактором риска развития данных осложнений.

Другие антибиотики

Особенности фармакокинетики. Клиндамицин, как правило, не вызывает серьезных нейротоксических эффектов. Однако, в одном клиническом случае у ребенка наблюдались аномальные движения, напоминающие икоту или подергивания в области живота, которые затем распространились на плечи и челюсть. Эти симптомы исчезли после прекращения приема клиндамицина. Механизм нейротоксичности в описанном клиническом случае неясен. Предполагается, что препарат может оказывать прямое или косвенное воздействие на центральную нервную систему, вызывая аномальные движения.

Ванкомицин связывают с местными нейротоксическими эффектами при лечении вентрикулита. В одном случае у новорожденного развился вентрикулит с плеоцитозом ликвора и эозинофилией после внутрижелудочкового введения ванкомицина для лечения *Enterococcus faecalis*. Предполагается, что это связано с воспалительным процессом, вызванным ванкомицином в ликворе. При внутрижелудочковом введении ванкомицина рекомендуется корректировать дозу до 5 мг в день.

Нитрофурантоин у детей может вызывать сенсомоторную полиневропатию, проявляющуюся дизестезиями и парестезиями, начинающимися в дистальных отделах нижних конечностей. В литературе описано пятнадцать случаев у детей, большинство из которых имели почечную дисфункцию. Частота полиневропатии оценивается в 0,0007% [9]. Также сообщалось о случае доброкачественной внутричерепной гипертензии у 10-месячного ребенка, связанной с приемом нитрофурантоина. Механизм, вероятно, связан с накоплением препарата или его метаболитов в нервной ткани, что приводит к повреждению нервных волокон.

Хлорамфеникол, антибиотик широкого спектра действия, был связан со случаями двустороннего неврита зрительного нерва. Механизм этого эффекта до конца не изучен, но предполагается, что он может быть связан с прямым токсическим воздействием хлорамфеникола на зрительный нерв или с нарушением метаболических процессов в нервных клетках.

Основные неврологические синдромы, индуцированные антибиотиками: аномальные движения (клиндамицин), вентрикулит с плеоцитозом и эозинофилией ликвора (ванкомицин), сенсомоторная полиневропатия (нитрофурантоин), доброкачественная внутричерепная гипертензия (нитрофурантоин), неврит зрительного нерва (хлорамфеникол).

Важно отметить, что неврологические побочные эффекты, как правило, обратимы и исчезают после отмены соответствующего препарата.

К факторам риска развития нейротоксических эффектов антибиотиков относятся: недоношенность и новорожденный возраст (повышенная проницаемость ГЭБ), почечная дисфункция (снижение элиминации препарата), высокие дозы антибиотиков, длительная терапия, сопутствующая терапия другими нейротоксичными препаратами.

Диагностики и лечения АИНС: проблемы и пути их решения

Первостепенным шагом в решении проблемы АИНС является выявление факторов риска нейротоксичности. К таким факторам относятся возраст от 75 лет, нарушение функции почек, наличие в анамнезе заболеваний центральной нервной системы и/или повреждение гематоэнцефалического барьера. Важно учитывать размер тела пациента (объем распределения), сопутствующее применение других лекарственных средств с нейротоксическим или нефротоксическим действием, а также эпилептогенный потенциал назначаемых препаратов. Необходимо помнить, что нефротоксичность, вызываемая некоторыми антибиотиками, сама по себе может приводить к энцефалопатии.

Трудности диагностики АИНС связаны с тем, что изменения в психическом статусе пациента могут быть ошибочно отнесены к основному инфекционному процессу или метаболическим нарушениям, таким как почечная недостаточность. В связи с этим, ЭЭГ может быть полезным инструментом, позволяющим выявить NCSE. Учитывая потенциально летальный исход NCSE, клиницистам следует рассмотреть возможность проведения ЭЭГ или мониторинга ЭЭГ у пациентов с развивающейся энцефалопатией после приема потенциально нейротоксичных антибиотиков. ЭЭГ также помогает дифференцировать медикаментозно-индуцированный NCSE от медикаментозно-индуцированной энцефалопатии [1]. При выявлении АИНС необходимо немедленно прекратить прием вызвавшего его препарата и заменить его не нейротоксичным антибиотиком. В случаях судорог или NCSE может потребоваться временное назначение противосудорожных препаратов. При развитии миастенического синдрома, вызванного полимиксинами, может возникнуть необходимость в вентиляционной поддержке.

У пациентов с нарушением функции почек, если установлена связь нейротоксичности с антибиотиками, может потребоваться гемодиализ или гемофильтрация для адекватного выведения препарата [5]. Высокообъемная непрерывная вено-венозная гемофильтрация (CVVHF) может быть использована для оптимизации клиренса цефепима, благодаря его низкому сродству к связыванию с белками. Важность разумной коррекции дозы лекарств при нарушении метаболизма, особенно при почечной недостаточности, не должна недооцениваться [18].

Не всегда возможно полностью избежать применения антибиотиков, связанных с нейротоксичностью. Однако знание о наиболее часто задействованных препаратах и клинических проявлениях позволяет своевременно оказать необходимую помощь. Выявление групп пациентов с повышенным риском развития АИНС позволяет улучшить качество лечения. Интенсивный мониторинг в стационаре является эффективным способом выявления связи между применением лекарственного средства и последующими побочными реакциями. Необходима тщательная оценка состояния пациентов для своевременного выявления потенциальных нейротоксических эффектов и эффективного лечения, а также для обучения других врачей.

Процесс лечения пациентов из групп риска должен включать несколько последовательных этапов: Первый этап предполагает обязательную коррекцию дозы антибиотика с учетом функционального состояния почек и возраста пациента. Крайне важно избегать назначения препаратов, обладающих потенциальной нейротоксичностью.

Второй этап наступает при выявлении в процессе лечения признаков нейротоксического эффекта, таких как энцефалопатия или нервно-мышечная слабость. Требуется немедленная отмена препарата, вызвавшего нейротоксическую реакцию.

Третий этап определяет дальнейшие действия в зависимости от динамики состояния пациента: Если проблема решена, необходимо заменить исходный антибиотик на препарат, не обладающий нейротоксическими свойствами, чтобы избежать повторного развития АИНС. Если сохраняется энцефалопатия (сохраняется энцефалопатия), необходимо проведение ЭЭГ или непрерывного ЭЭГ-мониторинга. При выявлении на ЭЭГ неспецифического замедления следует заменить антибиотик на препарат с минимальным риском нейротоксичности и продолжить тщательное наблюдение за пациентом. В случае обнаружения на ЭЭГ судорог или NCSE необходимо незамедлительно начать терапию антиэpileптическими препаратами (АЭП), такими как лоразепам, фенитоин или валпроат, и также перейти на не нейротоксичный антибиотик. Если, несмотря на предпринятые меры, сохраняются стойкие изменения психического статуса, следует рассмотреть возможность проведения гемодиализа или CVVHDF, особенно если нейротоксичность связана с применением цефалоспоринов, хинолонов или полимиксинов.

Предложенный алгоритм позволяет оптимизировать процесс диагностики и лечения АИНС у пациентов высокого риска, минимизируя потенциальные негативные последствия антибиотикотерапии.

В контексте растущей проблемы антибиотикорезистентности и увеличения числа АИНС возрастает роль клинических фармакологов в стационарах. Компетенция этих специалистов необходима для всесторонней оценки влияния антибактериальных препаратов на организм пациента, особенно в случаях коморбидности и полипрагмазии. Назначение антибиотиков должно основываться на результатах микробиологического исследования (посева) с определением чувствительности возбудителя, что соответствует принципам рациональной антибиотикотерапии, закрепленным в российских нормативных актах, таких как Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года (Распоряжение Правительства РФ от 25.09.2017 N 2045-р).

Внедрение локальных нормативных актов, регламентирующих порядок назначения и мониторинга антибиотиков, является обязательным условием эффективного контроля антимикробной резистентности в каждом медицинском учреждении. Необходимо отметить, что в настоящее время в клиническую практику активно внедряются цифровые продукты, такие как чат-боты, предназначенные для оказания помощи врачам в выборе оптимального антибиотика на основе клинических рекомендаций и данных о резистентности.

Чат-бот на основе искусственного интеллекта успешно применяется в ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». Разработанная система поддержки принятия врачебных решений по антибиотикотерапии позволяет врачам оперативно определять оптимальные схемы лечения, учитывая стандарты и клинические рекомендации. Чат-бот обеспечивает доступ к нормативной документации, предупреждает о необходимых процедурах и предоставляет информацию о дозировках, противопоказаниях и взаимодействии лекарств, что способствует принятию обоснованных решений и повышению безопасности антибактериальной терапии. Для повышения эффективности антибиотикотерапии и минимизации риска развития АИНС необходимо: 1) Обеспечить наличие клинических фармакологов в каждом стационаре. 2) Стого соблюдать принципы рациональной антибиотикотерапии, основанные на результатах микробиологических исследований. 3) Внедрять и совершенствовать локальные нормативные акты, регламентирующие порядок назначения и мониторинга антибиотиков. 4) Рационально использовать цифровые инструменты поддержки принятия врачебных решений, обеспечивая контроль со стороны клинических фармакологов.

Только комплексный подход, включающий активное участие клинических фармакологов, соблюдение нормативных требований и рациональное использование цифровых технологий, позволит снизить частоту развития АИНС и повысить эффективность антибиотикотерапии в целом.

Заключение

Обзор систематизирует данные о нейротоксических эффектах, вызванных применением различных классов антибиотиков, включая аминогликозиды, цефалоспорины, пенициллины, карбапенемы, тетрациклины, триметоприм/сульфаметоксазол, макролиды, хинолоны, оксазолидиноны, стрептограмины, полимиксины, метронидазол и другие. Обзор выявляет разнообразные неврологические проявления, такие как энцефалопатия, судороги, миоклонус, периферическая нейропатия и другие нарушения, связанные с применением этих препаратов. Пациенты с предшествующими заболеваниями ЦНС, почечной недостаточностью, пожилые и

критически больные пациенты подвержены повышенному риску развития осложнений. Для лечения рекомендуется отмена причинного антибиотика, симптоматическая терапия, коррекция дозы антибиотиков у пациентов из групп риска. Высокая осведомленность врачей о возможных нейротоксических эффектах и своевременная диагностика, включая использование ЭЭГ, являются ключевыми для эффективного ведения пациентов. Предложенный алгоритм действий, включающий коррекцию дозы, отмену препарата и, при необходимости, применение противосудорожной терапии и гемодиализа, позволяет оптимизировать лечение и профилактику антибиотик-индуцированных неврологических синдромов. Критически важным является комплексный подход к оптимизации антибиотикотерапии. Этот подход подразумевает активное участие клинических фармакологов в стационарах, строгое соблюдение принципов рационального назначения антибиотиков, основанных на результатах микробиологических исследований, а также внедрение локальных нормативных актов, регламентирующих порядок назначения и мониторинга антибактериальных препаратов. Перспективным направлением является рациональное использование цифровых инструментов поддержки принятия врачебных решений, таких как чат-боты на основе искусственного интеллекта. Только скоординированное применение вышеуказанных мер позволит эффективно противостоять АИНС и повысить качество оказания медицинской помощи.

Литература (references)

1. Архипенко И. В., Гуляев С. А., Гуляева С. Е. Патологические электроэнцефалографические симптомы и синдромы // Тюменский медицинский журнал. – 2024. – Т.4, №54. – С. 36-49. [Arkipenko I. V., Gulyaev S. A., Gulyaeva S. E. Tyumen Medical Journal. – 2024. – V.4, N54. – C. 36-49. (in Russian)]
2. Пушкарь Т.Н., Власов П.Н., Белякова-Бодина А.И., Брутян А.Г. Цефепим-индуцированная энцефалопатия // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2023. – Т. 15, №3. – С. 76-81. [Pushkar' T.N., Vlasov P.N., Belyakova-Bodina A.I., Brutyan A.G. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. – 2023. – V.15, N3. – P. 76-81. (in Russian)]
3. Bazan J.A., Martin S.I., Kaye K.M. Newer beta-lactam antibiotics: doripenem, ceftobiprole, ceftaroline, and cefepime // Infect Dis Clin North Am. – 2024. – V.23. – P. 983-996.
4. Capparelli F.J., Diaz M.F., Hiavnika A. et al. Cefepime- and cefixime-induced encephalopathy in a patient with normal renal function // Neurology. – 2022. – V.65, N11. – P. 1840.
5. Chow K., Szeto C.C., Hui A.C., Li P.K. Mechanisms of Antibiotic Neurotoxicity in Renal Failure // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2023. – V.23. – P. 213-217.
6. Chow K.M., Hui A.C., Szeto C.C. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside // European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2022. – V.24, N10. – P. 649-653.
7. Chow K.M., Szeto C.C., Hui A.C., Wong T.Y., Li P.K. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and cetafzidime // Pharmacotherapy. – 2023. – V.23, N3. – P. 369-373.
8. Conte J.E. Manual of Antibiotics and Infectious Diseases: Treatment and Prevention, 9th edn. – Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2022. – P. 34-35.
9. D'Arcy P.F. Nitrofurantoin // Drug Intelligence & Clinical Pharmacy. – 2021. – V.19. – P. 540.
10. Fekety F.R. Jr, Norman P.S., Cluff L.E. The treatment of gram-negative bacillary infections with colistin. The toxicity and efficacy of large doses in forty-eight patients // Annals of Internal Medicine. – 2021. – V.57, N2. – P. 214-229.
11. Fiekers J.F. Effects of the aminoglycoside antibiotics, streptomycin and neomycin, on neuromuscular transmission. II. Postsynaptic considerations // Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2021. – V.225, N2. – P. 496-502.
12. Frytak S., Moertel C.H., Childs D.S., Albers J.W. Neurologic Toxicity Associated with High-Dose Metronidazole Therapy // Annals of Internal Medicine. – 2021. – V.88, N3. – P. 361-362.
13. Grill M.F., Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring // Annals of Pharmacotherapy. – 2023. – V.42, N12. – P. 1843-1850.
14. Kesler A., Goldhammer Y., Hadayer A., Pianka P. The outcome of pseudotumor cerebri induced by tetracycline therapy // Acta Neurologica Scandinavica. – 2022. – V.110, N6. – P. 408-411.
15. Kunin C.M., Bugg A. Binding of polymyxin antibiotics to tissues: the major determinant of distribution and persistence in the body // J. Infect. Dis. – 2021. – V.124. – P. 394-400.
16. Lin C.S., Cheng C.J., Chou C.H., Lin S.H. Piperacillin/tazobactam-induced seizure rapidly reversed by high flux hemodialysis in a patient on peritoneal dialysis // American Journal of the Medical Sciences. – 2023. – V. 333, N3. – P. 181-184.

17. MacLeod W. Case Report: Severe Neurologic Reaction to Ciprofloxacin // Canadian Family Physician. – 2021. – V.47. – P. 553-555.
18. Mazzeo F., Capuano A., Avolio A., Filippelli A., Rossi F. Hospital-Based Intensive Monitoring of Antibiotic Induced Adverse Events // Pharmacological Research. – 2024. – V.51, N3. – P. 269-274.
19. Principi N, Esposito S. Comparative Tolerability of Erythromycin and Newer Macrolides in Pediatric Patients // Drug Safety. – 2022. – V.20, N1. – P. 25-41.
20. Rivera M., Cresp M., Teruel J.L. et al. Neurotoxicity due to imipenem/cilastatin in patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2021. – V. 14, N 1. – P. 258-259.
21. Saidinejad M., Ewald M.B., Shannon M.W. Transient Psychosis in an Immune-Competent Patient After Oral Trimethoprim-Sulfamethoxazole Administration // Pediatrics. – 2023. – V.115, N5. – P. 739-741.
22. Sarma G.R., Kamath V. Acute painful neuropathy due to metronidazole // Neurol India. – 2024. – V.53. – P. 372-3.
23. Schliamser S.E., Cars O., Norrby S.R. Neurotoxicity of beta-lactam antibiotics: predisposing factors and pathogenesis // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2021. – V. 27, N 4. – P. 405-425.
24. Schwartz M.T., Calvert J.F. Potential Neurologic Toxicity Related to Ciprofloxacin // Drug Intelligence and Clinical Pharmacy. – 2021. – V.24, N2. – P. 138-140.
25. Segal J.A., Harris B.D., Kustova Y., Basile A., Skolnick P. Aminoglycoside neurotoxicity involves NMDA receptor activation // Brain Research. – 2023. – V.815, N1. – P. 270-277.
26. Snavely S., Hodges G. The Neurotoxicity of Antibacterial Agents // Annals of Internal Medicine. – 2021. – V.101. – P. 92-104.
27. Sunagawa M., Matsumura H., Sumita Y., Nouda H. Structural features resulting in convulsive activity of carbapenem compounds: effect of C-2 side chain // The Journal of Antibiotics. – 2021. – V.48, N5. – P. 408-416.
28. Thai X.C., Bruno-Murtha L.A. Bell's Palsy Associated with Linezolid Therapy: Case Report and Review of Neuropathic Adverse Events // Pharmacotherapy. – 2022. – V.26, N8. – P. 1183-1189.
29. Thomas R.J. Neurotoxicity of antibacterial therapy // Southern Medical Journal. – 2022. – V.87, N8. – P. 869-874.
30. Watanabe I., Hodges G.R., Dworzack D.L., Kepes J.J., Duensing G.F. Neurotoxicity of intrathecal gentamicin: a case report and experimental study // Annals of Neurology. – 2022. – V.4, N6. – P. 564-572.
31. Wolinsky E., Hines J.D. Neurotoxic and Nephrotoxic Effects of Colistin in Patients with Renal Disease // The New England Journal of Medicine. – 2021. – V.266, N15. – P. 759-762.

Информация об авторах

Лысых Екатерина Алексеевна – старший преподаватель кафедры неврологических болезней и восстановительной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Врач-невролог Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». E-mail: lysykh_e@bsu.edu.ru

Яценко Евгений Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологических болезней и восстановительной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Врач-методист Областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа». E-mail:yatsenko_ea@bsuedu.ru

Губарев Юрий Дмитриевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологических болезней и восстановительной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: gubarev@bsuedu.ru

Кривошапова Дарья Алексеевна – студент Медицинского колледжа ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: dasha_krivoshapova14@mail.ru

Жердева Арина Александровна – студент Медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: arinazherdeva2001@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.04.2025

Принята к печати 28.11.2025