

УДК: 616.831+616.993.192.1:616-002.5

Е.И. Юровская<sup>1</sup>, С.М. Лепшина<sup>2</sup>, А.А. Пузик<sup>2</sup>, О.В. Сердюк<sup>1</sup>, А.А. Ракитянский<sup>1</sup>**ОТОТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**<sup>1</sup> Республиканская клиническая туберкулезная больница МЗ ДНР,<sup>2</sup> Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

**Резюме.** Основным методом лечения больных туберкулезом является химиотерапия. Одним из главных принципов антимикобактериальной терапии больных мультирезистентным туберкулезом (МРТБ) является длительный и непрерывный прием противотуберкулезных препаратов (ПТП). Особенностью интенсивной фазы лечения больных мультирезистентным туберкулезом является обязательное включение в схему лечения препаратов из группы аминогликозидов или полипептидов. Одним из наиболее серьезных осложнений такой фармакотерапии является ототоксический эффект. Актуальной в медицинском и социальном плане остается проблема тугоухости, так как она нередко ведет не только к значительному ухудшению качества жизни, но и служит причиной инвалидизации больных.

**Цель исследования.** Изучение частоты и характера развития ототоксических реакций (ОТР) у больных мультирезистентным туберкулезом легких.

**Материалы и методы.** Исследовано 737 больных МРТБ легких, которые находились на лечении в отделении для мультирезистентных форм туберкулеза Республиканской клинической туберкулезной больницы в 2012–2015 гг. Лечение больных осуществляли согласно действующему клиническому протоколу. Мониторинг ототоксических реакций проводили на основании жалоб больного и данных аудиометрии. Ототоксические реакции были выявлены у 116 (15,7 ± 1,3 %) больных. 1 группу (n = 59) составили больные с впервые диагностированным МРТБ, 2 группу (n = 57) — пациенты, которые находились на повторном курсе лечения. При статистической обработке материала была использована программа «Microsoft Excel for Windows 2010».

**Результаты исследования.** Ототоксические реакции на канамицин (капреомицин) проявлялись в виде: острого неврита слухового нерва — у 39 (33,6 ± 4,4 %) больных, хронической нейросенсорной тугоухости — у 77 (66,4 ± 4,4 %) пациентов. ОТР в среднем были диагностированы после получения 60 ± 5,38 доз. В 1 группе удельный вес больных с ОТР составил 14,9 ± 1,8 % (59 пациентов), во второй — 16,8 ± 2,0 % (57 больных) ( $\varphi^* = 0,71$ ). Нарушение слуха 1–2 степени чаще диагностировали у впервые выявленных больных — 35 (59,3 ± 6,4 %) человек, чем у «повторных» — у 15 (26,3 ± 5,8 %) пациентов ( $\varphi^* = 3,67$ ). Статистически значимого различия между группами не выявили, при нарушении слуха 2–3 степени ( $\varphi^* = 1,49$ ). В группе «повторных» у большего количества пациентов установили 3–4 степень тугоухости — у 16 (28,1 ± 6,0 %) против 5 (8,5 ± 3,6 %) впервые выявленных больных МРТБ ( $\varphi^* = 2,83$ ).

**Выводы.** Ототоксические реакции выявили у 15,7 ± 1,3 % больных МРТБ. Медиана развития ОТР составила 60 ± 5,38 доз. Статистически значимого различия по частоте развития ОТР у впервые выявленных и повторных больных не выявили ( $p > 0,05$ ). В группе «повторных» больных МРТБ ототоксические реакции преимущественно развивались в виде нарушения слуха 2–4 степени — у 42 (73,7 ± 5,8 %) больных ( $\varphi^* = 2,83$ ), а у впервые выявленных больных в виде 1–2 степени — у 35 (59,3 ± 6,4 %) человек ( $\varphi^* = 3,67$ ).

**Ключевые слова:** ототоксические реакции, мультирезистентный туберкулез.

Основным методом лечения больных туберкулезом является химиотерапия [1, 2, 3, 4]. Одним из главных принципов антимикобактериальной терапии больных мультирезистентным туберкулезом (МРТБ) является длительный и непрерывный прием противотуберкулезных препаратов (ПТП). Лечение проводят стандартными или индивидуализованными режимами химиотерапии, согласно профилю медикаментозной чувствительности микобактерий туберкулеза [5]. Особенностью интенсивной фазы лечения больных мультирезистентным туберкулезом является обязательное включение в схему лечения препаратов из группы аминогликозидов (канамицин, амикацин) или полипептидов (капреомицин).

При проведении химиотерапии, включающей ПТП I ряда, частота нежелательных реакций колеблется от 8 до 61 %, при использовании резервных препаратов достигает 92 % [6,7,8,9]. По данным ВОЗ наиболее часто ПТП вызывают ПР со стороны желудочно-кишечного тракта (32,8 %), реже — со стороны нервной системы (21,5 %), органов слуха (17,1 %), причем у 12 % больных в виде снижения слуха и у 5,1 % — в виде шума в ушах, опорно-двигательного аппарата (16,4 %), обмена электролитов (10,8 %), щитовидной железы (3,5 %), патологии почек (1,2 %). Реакции гиперчувствительности возникают в 5,1 % случаев [10, 11].

Данные о сроках развития побочных эффектов разноречивы [9,10,11], но наиболее часто они возникают в период интенсивной фазы химиотерапии. В отличие от лекарственной аллергии, токсические побочные реакции возникают на более поздних этапах химиотерапии после двух-трех, иногда 4-х месяцев лечения, так как для их появления необходим так называемый «эффект накопления» [12]. Одним из наиболее серьезных осложнений фармакотерапии является ототоксический эффект, выражающийся в слуховых или вестибулярных расстройствах [13, 14, 15]. Начальные формы ототоксических осложнений обычно обратимы. У части больных постепенно заканчиваются спонтанным улучшением (через 6–12 месяцев после отмены антибиотика). Но полная глухота чаще всего необратима, а лечение обычно малоэффективно.

Актуальной в медицинском и социальном плане остается проблема тугоухости, так как она нередко ведет не только к значительному ухудшению качества жизни, но и служит причиной инвалидизации больных.

**Цель исследования:** изучение частоты и характера развития ототоксических реакций (ОТР) у больных мультирезистентным туберкулезом легких.

**Материалы и методы.** Исследовано 737 больных МРТБ легких, которые находились на лечении в отделении для мультирезистентных форм туберкулеза Республиканской клинической туберкулезной больницы (РКТБ) в 2012–2015 гг. Лечение больных осуществляли противотуберкулезными препаратами I и II ряда, согласно Унифицированному клиническому протоколу №1091. Мониторинг ототоксических реакций проводили на основании жалоб больного и данных аудиометрии. Ототоксические реакции были выявлены у 116 (15,7 ± 1,3 %) больных. Возраст исследуемых был от 19 до 87 лет, среднее значение составило 42,8 ± 1,27. Мужчин было 81, женщин — 35. 1 группу (n = 59) составили больные с впервые диагностированным МРТБ, 2 группу (n = 57) — пациенты, которые находились на повторном курсе лечения. При статистической обработке материала была использована программа «Microsoft Excel for Windows 2010». При анализе материала рассчитывали доли (P) в % и их ошибки репрезентативности (m). При сравнении структуры групп в процентах (P % ± m %) применяли  $\varphi^*$  критерий Фишера. Критическим значением  $\varphi^*$  считается 1,64, то есть при  $\varphi^* > 1,63$ ,  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Ототоксические реакции на канамицин (капреомицин) проявлялись в виде: острогневрита слухового нерва у 39 (33,6 ± 4,4 %) больных, хронической нейросенсорной тугоухости — у 77 (66,4 ± 4,4 %) пациентов. ОТР в среднем были диагностированы после получения 60 ± 5,38 доз. В 1 группе удельный вес больных с ОТР составил 14,9 ± 1,8 % (59 пациентов), во второй — 16,8 ± 2,0 % (57 больных) ( $\varphi^* = 0,71$ ). В таблице представлены данные о степени нарушения слуха у больных МРТБ с ототоксическими реакциями.

Из таблицы видно, что нарушение слуха 1–2 степени чаще диагностировали у впервые выявленных больных — 35 (59,3 ± 6,4 %) человек, чем у «повторных» — у 15 (26,3 ± 5,8 %) пациентов ( $\varphi^* = 3,67$ ). Статистически значимого различия между группами не выявили, при нарушении слуха 2–3 степени ( $\varphi^* = 1,49$ ). В группе «повторных» у большего количества пациентов установили 3–4 степень тугоухости — у 16 (28,1 ± 6,0 %) против 5 (8,5 ± 3,6 %) впервые выявленных больных МРТБ ( $\varphi^* = 2,83$ ).

Приводим клинические примеры больных с ототоксическими реакциями на аминогликозиды.

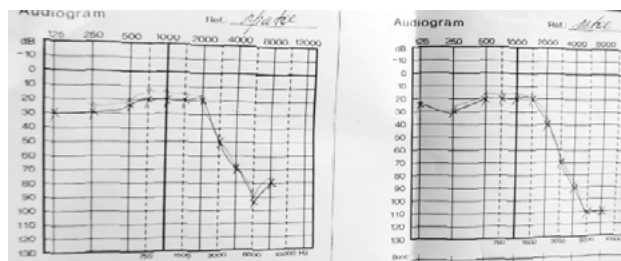


Рис. 1. Аудиограмма б-го Ш., 43 лет при поступлении

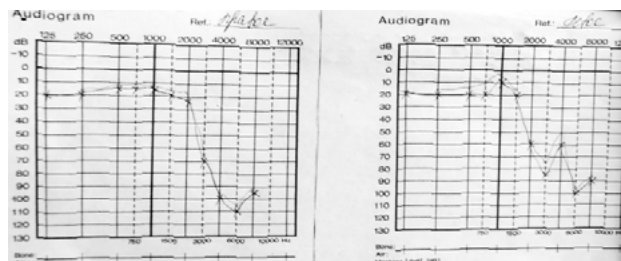


Рис. 2. Аудиограмма б-го Ш., 43 лет через 4 мес лечения

Клинический случай №1. Больной Ш., 43 г, находился на стационарном лечении в ТО № 4 Республиканской клинической туберкулезной больницы с ДЗ: ВИЧ 4 кл.ст: МРТБ (02.11) ЛПП (01.13) ЛПП (10.14) легких (ФКТ) Дестр+ МБТ+ М+ К+ Резист I+ (HRSE) II+(Et Ofx) Гист 0 Кат 4.1А (ДТБ) Кор 4 (2014)

Туберкулезом болел с 1996 г. Неоднократно лечился противотуберкулезными препаратами 1 ряда с применением стрептомицина (S) и 2 ряда с использованием канамицина (Km). 30.10.2014 г. больной приступил к лечению по 4 категории по схеме Z 2,0 Cm 1,0 Mfx 0,4 Pt 0,75 Cs 0,75 PAS 8,0.

При поступлении жалобы на шум, звон в ушах, снижение слуха. На рис. 1 аудиограмма при поступлении в стационар. Консультирован ЛОР врачом ДЗ: двусторонняя сенсоневральная тугоухость II ст.

Назначено лечение сроком на 4 недели: витамин B6 300 мг/сут, винпоцетин 10,0 в/в, препараты липоевой кислоты (диалипон 600 мг), никотиновая кислота 2 мл в/м, реосорбилакт 200,0 в/в кап.

Через 4 месяца провели контрольную аудиометрию (рис.2). Заключение ЛОР врача: двусторонняя сенсоневральная тугоухость II ст., однако после проведенного лечения состояние больного улучшилось: увеличилось восприятие высоких частот слева.

Клинический случай №2. Больной Ж., 67 лет, находился на стационарном лечении в ТО № 4 РКТБ с ДЗ МРТБ (05.16) легких (диссеминированный) Дестр+ МБТ+ М-К+ Рез+ (HRES) Рез II (Ofx) Гист 0 Кат. 4.1.A (ВДТБ 12.15) НЛ (05.16) Кор 2 (2016).

Впервые туберкулез выявлен в декабре 2015 г. Лечился по схеме: HRZE. 12.05.16 г. получен ре-

Таблица. Степень нарушения слуха у больных МРТБ с ототоксическими реакциями

Степень нарушения слуха	1 группа (n=59)		2 группа (n=57)		$\varphi^*$ -Фишера
	абс	P ± m, %	абс	P ± m, %	
1-2	35	59,3 ± 6,4	15	26,3 ± 5,8	3,67
2-3	19	32,2 ± 6,1	26	45,6 ± 6,6	1,49
3-4	5	8,5 ± 3,6	16	28,1 ± 6,0	2,83

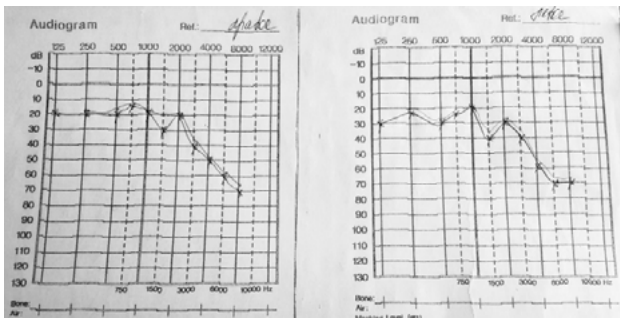


Рис. 3. Аудиограмма 6-го Ж., 67 лет при поступлении

зультат теста лекарственной чувствительности, выявлена устойчивость к HRSE Ofx. Назначено лечение по схеме: Z 2,0 Km 1,0 Mfx 0,4 Pt 0,75 Cs 0,75 PAS 8,0. В конце первого месяца лечения больной начал предъявлять жалобы на снижение слуха, шум, звон в ушах. Выполнена аудиометрия (рис.3). Консультирован ЛОР врачом: двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость II ст.

Назначено лечение сроком на 4 недели: пираретам 5,0 в/в, кавинтон 1т × 2р/день, трентал 1 т. × 2 р/день.

После проведенного лечения состояние не улучшилось. Проведена коррекция схемы лечения: Z 2,0 Km 0,7 (3 р/нед) Mfx 0,4 Pt 0,75 Cs 0,75, продолжена симптоматическая и патогенетическая терапия. На контрольной аудиографии через 3 месяца отмечено прогрессирование нарушения слуха (рис. 4). Заключение ЛОР врача: двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость III ст.

**Выводы.** Ототоксические реакции выявили у  $15,7 \pm 1,3$  % больных МРТБ. Медиана развития ОТР составила  $60 \pm 5,38$  доз. Статистически значимого различия по частоте развития ОТР у впервые выявленных и повторных больных не выявили ( $p > 0,05$ ). В группе «повторных» больных МРТБ ототоксические реакции преимущественно развивались в виде нарушения слуха 2–4 степени — у 42 ( $73,7 \pm 5,8$  %) больных ( $\varphi^* = 2,83$ ), а у впервые выявленных больных в виде 1–2 степени — у 35 ( $59,3 \pm 6,4$  %) человек ( $\varphi^* = 3,67$ ).

*E. Iurovskaya, S. Lyepshina, A Puzik, O. Serdyuk, A. Rakityanskiy*  
**OTOTOXIC REACTION AS A COMPLICATION OF TB THERAPY IN PATIENTS WITH PULMONARY MDR-TB**

**Summary.** The main method of treatment of TB patients is chemotherapy. One of the main principles of antimycobacterial therapy of patients with MDR TB is a long and continuous reception of anti-TB drugs. A feature of the intensive phase of treatment of patients with MDR TB is a mandatory inclusion in the regimen of drugs from the group of aminoglycosides and polypeptides. One of the most serious complications such pharmacotherapy is ototoxic effects. Urgent medical and social terms are the problem of hearing loss, as it often leads not only to a significant deterioration in the quality of life, but is the cause of disability of patients.

**Purpose.** The study of the frequency and nature of ototoxic reactions (OTR) in patients with MDR pulmonary tuberculosis.

**Materials and methods.** Studied 737 patients MRTB lungs that were treated at the department for multidrug-resistant tuberculosis Republican clinical tubercular hospital in 2012–2015. Treatment of patients was carried out according to the current clinical protocol. Monitoring ototoxic reactions carried out on the basis of complaints of the patient and audiometric data. Ototoxic reactions were

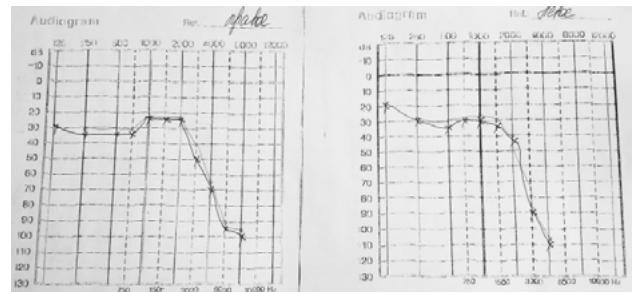


Рис. 4. Аудиограмма 6-го Ж., 67 лет через 3 мес лечения

detected in 116 ( $15,7 \pm 1,3$  %) patients. Group 1 ( $n = 59$ ) consisted of patients with newly diagnosed MRTB, group 2 ( $n = 57$ ) — patients who were on the second course of treatment. program «Microsoft Excel for Windows 2010» was used in the statistical processing of the material.

**Results.** Ototoxic reaction to kanamycin (capreomycin) manifested in the form of acute neuritis of the auditory nerve — in 39 ( $33,6 \pm 4,4$  %) patients, chronic sensorineural hearing loss — in 77 ( $66,4 \pm 4,4$  %) patients. OTR on average were diagnosed after the receipt of  $60 \pm 5,38$  doses. In group 1 the proportion of patients with OTR was  $14,9 \pm 1,8$  % (59 patients), in the second —  $16,8 \pm 2,0$  % (57 patients) ( $\varphi^* = 0,71$ ). hearing impaired 1–2 degrees more frequently diagnosed new cases — 35 ( $59,3 \pm 6,4$  %) people than the "re" — in 15 ( $26,3 \pm 5,8$  %) patients ( $\varphi^* = 3,67$ ). No statistically significant differences between the groups are not revealed, 2–3 degrees in violation hearing ( $\varphi^* = 1,49$ ). In the group of "repeated" more patients have established 3–4 degree of hearing loss — in 16 ( $28,1 \pm 6,0$  %) to 5 ( $8,5 \pm 3,6$  %) newly diagnosed patients MRTB ( $\varphi^* = 2,83$ ).

**Conclusions.** Ototoxic reactions were revealed in  $15,7 \pm 1,3$  % of patients MRTB. The median of the OTR was  $60 \pm 5,38$  doses. A statistically significant difference in the incidence of PRP in newly diagnosed and recurrent patients was not identified ( $p > 0,05$ ). In the group of recurrent patients MRTB ototoxic reactions mainly developed in the form of hearing loss of 2–4 degree — in 42 ( $73,7 \pm 5,8$  %) patients ( $\varphi^* = 2,83$ ), while the new cases in the form of 1–2 degree — in 35 ( $59,3 \pm 6,4$  %) people ( $\varphi^* = 3,67$ ).

**Keywords:** ototoxic reaction, multidrug-resistant tuberculosis.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Результаты надзора за распространенностью химиорезистентного туберкулеза в Донецкой области / С. М. Лепшина, И. В. Дубровина, Е. В. Янн [и др.] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2008. – Т. 15, № 2. – С. 210–213.
2. Рациональний вибір індивідуалізованих режимів хіміотерапії для хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів / Н. А. Литвиненко, С. О. Черненко, М. В. Погребна [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2013. – № 4 (15). – С. 46–54.
3. Ливчане Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекция при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда : автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед.наук : спец. 14.00.26 «Фтизиатрия» / Э. Ливчане. – М., 2003. – 20 с.
4. Лепшина С. М. Результаты химиотерапии больных мультирезистентным туберкулезом легких в конце интенсивной фазы лечения / С. М. Лепшина // Питання експериментальної та клінічної медицини : збірник статей. – Донецьк, 2012. – Вип. 16, т. 2. – С. 343–349.
5. Фещенко Ю. І. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006 – 2010 роки / Ю.І. Фещенко // Укр. пульмонологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 5–10.
6. Лікування гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень протягом інтен-

- сивної фази основного курсу протитуберкульозної хіміотерапії / Ю. І. Фещенко, В. І. Ігнат'єва, С. О. Черенько [та ін.] // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2013. – № 1 (28). – С. 31-37.
7. Исмаилов Ш. Ш. Диагностика и лечение побочных реакций при химиотерапии мультирезистентного туберкулеза резервными препаратами в режиме ДOTS плюс / Ш. Ш. Исмаилов, Г. А. Мусабекова, Н. Ф. Бекмухамедова // Фтизиопульмонология. – 2003. – № 1 (3). – С. 68-71.
  8. Мордык А. В. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных / А. В. Мордык, А. В. Кондря, Г. Е. Гапоненко // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 2. – С. 44-48.
  9. Докторова Н. П. Частота побочных реакции при лечении больных туберкулезом / Н. П. Докторова, Т. И. Морозова, Л. Е. Паролина // Фтизиатрия и пульмонология. – 2013. – № 1 (6). – С. 17.
  10. Побічні реакції протитуберкульозних препаратів при оцінці лікування туберкульозу / С. О. Черенько, С. М. Лепшина, О. В. Матвеева [та ін.] // Новости медицины и фармации. – 2014. – № 13-14 (507-508). – С. 16-21.
  11. Руководство по программному ведению лекарственно-устойчивого туберкулеза. – Женева : ВОЗ, 2007. – 208 с.
  12. Марьяндышев А. О. Побочные эффекты лечения туберкулеза с МЛУ / А. О. Марьяндышев // Медицинская газета. – 2010. – № 23. – С. 9.
  13. Duggal P. Audiologic monitoring of multi-drug resistant tuberculosis patients on aminoglycoside treatment with long term follow-up / P. Duggal, M. Sarkar // BMC Ear, Nose and Throat Dis. – 2007. – Vol. 7, № 5. – P. 1472-1477.
  14. Ramma L. Cochleo-vestibular clinical findings among drug resistant tuberculosis patients on therapy-a pilot study / L. Ramma, T. S. Ibeke // Int. Arch. Med. – 2012. – Vol. 5, № 3. – P. 1755-1762.
  15. Side effects associated with treatment of multidrugresistant tuberculosis / T. Torun, P. de Jager, R. van Altena [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2005. – Vol. 9, № 12. – P. 1373-1377.