

Результаты лечения оценивались как хорошие, если боли исчезали или резко ослабевали; как удовлетворительные, если больной получал облегчение, но оно было выражено нерезко; как неудовлетворительные, если состояние больных не улучшалось.

Надо отметить, что во всех случаях острых невралгий тройничного нерва и нерва крылонебной ямки эффект лечения был очень демонстративен. Страдания больных прекращались во время длительной электризации. Еще Манн и Бернгард (1903) писали, что при невралгиях тройничного нерва «...длительное применение очень слабых токов дает чрезвычайно хороший результат даже в отчаянных, по-видимому, случаях...». При застарелых невралгиях тройничного нерва эффективность лечения была значительно меньше. Подобная зависимость прослеживалась и при корешковых болях.

В табл. 2 представлены результаты применения длительной электризации у наших больных.

Т а б л и ц а 2

Тип болей	Результаты		
	хорошие	удовлетворительные	неудовлетворительные
Висцеральные боли	20	4	5
Периферические боли (острые случаи)	24	—	—
Периферические боли (застарелые заболевания)	6	9	7
Прочие	13		

Как видно из таблицы, у 70% больных получены хорошие результаты.

Наши наблюдения свидетельствуют, что длительная электризация слабыми импульсными токами транзисторных генераторов весьма перспективна для снятия болей при многих заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Манн Л., Бернгард М. Электротерапия. СПб, 1903, 124.— 2. Плоткин В. И. Сб. материалов к годичн. научн. сессии Новокузнецкого ГИДУВа. Новокузнецк, 1967.— 3. Плоткин В. И., Путинцев Е. В., Чукавина Э. В. В кн.: Вопросы патологии системы кровообращения и дыхания. Новокузнецкий ГИДУВ. Новокузнецк, 1969.— 4. Плоткин В. И., Путинцев Е. В., Чукавина Э. В. В сб.: Материалы всесоюз. конф. по пульмонологии. Ленинград, 1969.— 5. Assimacopoulos D' Am. J. Surgery, 1968, 115, 5, 683.— 6. Shealy N. JAMA, 1966, 197, 5, 13.— 7. Sheldon C. e. a. Am. J. Surgery, 1967, 114, 2, 209.— 8. Vodovnik L. Electromedizin, 1964, 9, 1, 28.

УДК 615.779.9—616.28—008.1

О НАРУШЕНИЯХ СЛУХА ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ¹

Доктор мед. наук В. А. Гукович

*Киевский НИИ отоларингологии (директор — чл.-корр. АН УССР
проф. А. И. Коломийченко)*

Поражения слуха как результат побочного действия лекарственных веществ известны давно, однако они долгое время оставались спорадическими и особой тревогой по этой причине не вызывали. По мере введения в клиническую практику новых препаратов, особенно антибиотиков, случаи токсического поражения органа слуха стали учащаться.

В Киевский научно-исследовательский институт отоларингологии ежегодно обращаются сотни больных, взрослых и детей, с глубоким поражением слуха, наступившим после антибиотикотерапии. Наибольшую опасность для органа слуха представляют

¹ Доложено на заседании Киевского научного общества отоларингологов 30/III 1971 г. и на объединенном заседании научных обществ педиатров и терапевтов 31/III 1971 г.

антибиотики амино-гликозидной группы: стрептомицин, дигидрострептомицин, неомицин, виомицин, фрамцитин, ванкомицин, канамицин, ристоцилин, полимиксин Б. Все они очень сходны между собой по микробиологическим, фармакологическим и токсическим свойствам, все обладают специфическим токсическим действием на внутреннее ухо, одни — больше на улитку, другие — на вестибулярную часть лабиринта, причем даже слабо выраженная недостаточность функции почек и печени резко повышает возможность поражения внутреннего уха [4, 15]. Опасность увеличивает еще и та особенность антибиотиков амино-гликозидной группы, что между их применением и развитием поражения слуха нередко проходит латентный период, который для стрептомицина варьирует, по данным Гевторна и Рангера (1957), от нескольких недель до 6 месяцев. Наличие такого латентного периода опасно не только потому, что теряется важное для лечения время, но еще и потому, что врачи не всегда улавливают связь между лечением антибиотиками и поражением слуха и не делают из этого должных выводов; к тому же и сами больные обращаются по поводу возникшего нарушения слуха, как правило, не к тем специалистам, которые назначали им антибиотикотерапию, а к отоларингологам, так что многие врачи остаются в полном неведении относительно возникших после применения антибиотиков осложнений.

У нас в стране применяются преимущественно стрептомицин, мономицин и неомицин. Последний — самый токсичный из всех антибиотиков. Стрептомицин считается наименее токсичным, причем побочное действие его сказывается в первую очередь на вестибулярном аппарате [3, 4, 9], а потом уже — на кохлеарном.

В отечественной литературе сообщения об ототоксическом действии стрептомицина стали появляться с 1949 г. (А. Е. Рабухин и соавт.). Данные разных авторов о частоте поражений слуховой функции стрептомицином варьируют в очень больших пределах (от 40 до 80%) [1, 2, 3]. Самые глубокие поражения отмечены при эндолюмбальном и субкципитальном введении его.

В литературе обычно отсутствует четкая дифференцировка, что больше «виновно» в каждом конкретном случае — стрептомицин или то заболевание, по поводу которого он применялся, хотя известно, что стрептомицин вводится субкципитально и эндолюмбально при менингитах (особенно туберкулезных), и скорее всего, глухота является следствием именно этого заболевания. Ведь и до появления стрептомицина люди, оставшиеся в живых после менингита, особенно перенесенного в детстве, нередко теряли слух.

С точки зрения выявления истинной частоты и начальной симптоматики поражения слуха от действия стрептомицина большой интерес представляет работа А. А. Гюльхасяна, изучавшего этот вопрос по данным обследования 3250 взрослых больных туберкулезом легких, лечившихся стрептомицином в Ереванском городском противотуберкулезном диспансере в период с 1956 по 1966 г. Среди 3250 больных, никогда до лечения стрептомицином не предъявлявших никаких жалоб на состояние слуха, он обнаружил 74 чел. (2,2%) со стойким нарушением слуховой функции в отдаленном периоде (2—11 лет) после лечения. Кроме того, еще у 31 больного в период лечения были шумы в ушах, звон, умеренное притупление слуха — симптомы, которые исчезли самопроизвольно после прекращения лечения стрептомицином через 4 (у 6 чел.) — 25 (у 19) — 35 (у 2 чел.) дней, а у 4 — через 2—3 месяца. Все 74 больных со стойким поражением слуха были взрослые. Общее количество полученного ими стрептомицина варьировало от 2—9 (6 чел.) до 250—350 г (8 чел.). Основная масса больных получила от 25 до 200 г. Следовательно, само количество введенного стрептомицина не явилось основным этиологическим фактором поражения слуха, тем более что остальные 3145 чел., не имевших подобного осложнения, получали стрептомицин в тех же дозах. Обращает на себя внимание и несоответствие между суммарной дозой принятого стрептомицина и тяжестью поражения слуховой функции: отмечены случаи тяжелого поражения слуха всего от 2 г стрептомицина и умеренного, только на высокие частоты, после 250—350 г, что говорит о ведущей роли индивидуальной чувствительности в патогенезе ототоксического действия стрептомицина. Выявлена даже особая предрасположенность к ототоксическому действию антибиотиков в отдельных семьях; у людей старшего возраста даже обычные дозы, циркулирующие в крови, могут стать опасными.

В ототоксическом действии антибиотиков есть одна чрезвычайно важная особенность: оно, как правило, не проявляется внезапно тяжелым поражением слуха; вначале имеются слабо выраженные, хотя определенные симптомы, которым, к сожалению, обычно не придают должного значения. Это неуверенность при ходьбе, нерезкие головокружения, слабость, тяжесть в голове, ощущение шума в одном или обоих ушах, притупление слуха. Эти симптомы могут исчезнуть после прекращения введения антибиотика либо прогрессировать. При должной настороженности врачей нередко возможно своевременно заметить начальные симптомы развивающегося осложнения и, прекратив введение препарата, назначить соответствующее лечение до того, как поражение слуха станет необратимым.

Фазы ототоксического действия антибиотиков можно объяснить с позиций учения Н. Е. Введенского о парабозе. В зависимости от вида антибиотика, силы и продолжительности его действия, а также от состояния самой нервной ткани обратимая фаза парабоза может длиться разное время и перейти либо в стадию выздоровления, либо в необратимую фазу парабоза, возвращение из которой к норме невозможно.

Первое сообщение об ототоксическом действии канамицина было сделано уже через год после его появления. Финегольд и соавт. в 1958 г. сообщили о поражении слуха у 22 больных из 106, леченных канамицином. У большинства пострадало восприятие только высоких тонов, и лишь у 4 глухота была более выраженной. Другие авторы [10, 11] подтвердили, что начальные симптомы действия канамицина на орган слуха заключаются в поражении восприятия высоких тонов, которое еще может быть обратимым.

Гораздо большее значение для нас имеет ототоксическое действие неомидина, антибиотика, широко применяющегося врачами всех специальностей. В зарубежной литературе описано много случаев поражения слуха, в том числе очень тяжелых, вплоть до полной глухоты, от введения разных по величине (от 0,5 до 2 г в день) и по продолжительности курса (от нескольких дней до 4—6 недель) количеств неомидина. Особое внимание должен привлечь тот факт, что почти у всех больных с поражением слуха неомидином было то или иное заболевание почек либо печени [6 и др.].

В отечественной литературе сообщений об ототоксическом действии неомидина мы не встретили. Поэтому приводим краткую выписку из истории болезни одного нашего пациента.

Больному К., 50 лет, в январе 1971 г. после операции холедоходуоденостомии, сделанной 12/1 1971 г. по поводу хронического индуративного панкреатита и хронического гепатохолестита, было введено 9,5 неомидина в течение 12 дней. С первых дней лечения неомидином больной стал ощущать шум в правом ухе, затем в левом; через несколько дней слух стал снижаться, а на 14-е сутки исчез полностью. До неомидинотерапии больной никогда не жаловался на снижение слуха. При поступлении в марте 1971 г. диагностирована полная глухота на оба уха.

Долгое время считалось, что ототоксическое действие неомидина проявляется только при парентеральном введении, а при приеме внутрь и местном применении он безопасен [12]. Это положение глубоко ошибочно. Зеленка, Томас и Юлкова (1966) сообщили о 17 детях в возрасте от 2 до 7 лет, которым неомидин давали внутрь по поводу диспепсии, у 9 из них ухудшился слух на тоны от 2000 *гц* и выше.

Неомидин широко применяется orally при болезнях печени, и о его ототоксичности при этом сообщалось еще в 1960 г. (Ласт и Шерлок). Баллантайн обследовал 32 стационарных больных с патологией печени. 6 из них не получали ни диуретиков, ни неомидина, все они слышали нормально. Из 13 больных с поражением печени, осложненным асцитом, которые получали этакриновую кислоту в качестве диуретического средства, а неомидином не лечились, также ни у кого не наступило поражение звуковоспринимающего аппарата. Из 8 чел., страдавших осложненной болезнью печени (порто-системная энцефалопатия) и получавших неомидин, у 4 наступило поражение звуковосприятия (от 30—50 *дб* на частоту 125 *гц* до 60—85 *дб* на частоту 6000 *гц*; нисходящие кривые). Из 5 больных с осложнениями в виде асцита и порто-системной энцефалопатии, получавших и неомидин, и диуретики, у 2 наступило поражение слуха на оба уха, причем у 1 слух начал снижаться от неомидина, а затем резко упал в течение 1 часа после внутривенного введения этакриновой кислоты. Таким образом, из 13 больных, получавших неомидин, необратимое поражение внутреннего уха наступило у 6. И снова, как и при стрептомицинолтерапии, не отмечено связи между количеством антибиотика и его ототоксическим действием: у одной больной стойкая тугоухость наступила после приема 84 г неомидина, тогда как у другой, получившей в течение 3 лет в сумме 4500 г этого антибиотика, слух остался нормальным. Следовательно, прием антибиотиков стрептомициновой группы внутрь также не гарантирует от осложнений.

Прием двух и более антибиотиков амино-гликозидной группы оказывает особенно быстрое и сильное ототоксическое действие. Кроме того, при расспросе больных, обращающихся к нам по поводу поражений слуха антибиотиковой этиологии, выявлено следующее важное обстоятельство. У многих больных, получавших стрептомицин, неомидин или мономицин и замечавших появление шума в ушах и небольшое снижение слуха — симптомов, исчезавших спонтанно после прекращения лечения, повторный прием антибиотика этой группы, даже иногда однократный, быстро приводил к развитию глухоты (т. е. происходила реакция по типу анафилактической). Поучительна в этом отношении следующая история болезни, когда больной назначили одновременно три ототоксических антибиотика и вводили их двумя курсами, с перерывом, причем у больной была нарушена функция почек.

В., 31 года, поступила 14/II 1970 г., через 2 месяца после родов, в связи с глухотой на оба уха, возникшей за несколько дней до этого в родильном доме, где больная получала антибиотики по поводу мастита: сначала стрептомицин, мономицин и неомидин в течение 10 дней, а через 2 недели, ввиду рецидива мастита, — снова неомидин в течение 2 дней и мономицин 7 дней. Через 7—10 дней началось снижение слуха, которое в течение 5 дней закончилось полной глухотой. Наш диагноз: двусторонний кохлеарный неврит, глухота; заключение нефролога; хронический гепатохолестит, обострение хронического пиелонефрита на почве нефротоксического действия неомидина, осложненное явлениями почечной недостаточности.

Известны случаи, когда поражение слуха наступало после инъекции растворов антибиотиков в полости суставов, орошения ими операционных ран или обожженных участков кожи.

Антибиотики амино-глюкозидной группы хорошо всасываются при ингаляции. Фуллер (1960) описал два случая перцентивной глухоты у детей, получавших неомидин в виде аэрозолей несколько раз в день по поводу бронхоэктатической болезни. Баллантайн (1970) сообщил о случае практической глухоты, наступившей у больного с небольшим снижением слуха по звукопроводящему типу и маленькой центральной перфорацией барабанной перепонки после того, как с целью прекращения выделений из уха ему были назначены капли, в состав которых входил фрамидетин. Спустя 2 месяца от начала этого лечения у больного появилось головокружение и затем наступила практическая глухота.

Антибиотики вызывают дегенерацию внутренних волосковых клеток улитки в направлении от нижнего ее завитка к верхнему. Наружные волосковые клетки поражаются гораздо позже — от верхнего завитка к нижнему. Вскоре после утраты чувствительных клеток начинаются дегенеративные изменения в нервных волокнах.

В эксперименте на морских свинках степень и быстрота развития дегенеративных изменений зависели как от дозы антибиотика, так и от чувствительности животного. Дэвис и соавт. (1958), а также Мисрахи и соавт. (1961) показали, что действие стрептомицина, канамицина, подобно действию гипоксин, сильного звука, вызывает снижение улитковых потенциалов путем изменения соотношения компонентов лабиринтных жидкостей вследствие увеличения проницаемости улитки. Линдсей и соавт. (1960) при исследовании улитки человека, получившего 18,0 неомидина и умершего от туберкулезного менингита, убедились, что внутренние волосковые клетки органа Корти исчезли.

Механизм токсического влияния антибиотиков амино-глюкозидной группы на чувствительные клетки, видимо, тот же, что и механизм их антибактериального действия — они ингибируют синтез белка. Этот вывод сделан на том основании, что, как установлено электронной микроскопией в опыте на кошках, при введении антибиотиков наиболее сильно поражаются те структуры клеток, которые синтезируют белок, т. е. ядра и рибосомы. Нервные же окончания, которые этой функцией не обладают, непосредственно стрептомициновыми антибиотиками не поражаются. Токсические концентрации антибиотиков попадают в перилимфу и эндолимфу из крови; примененные местно (в виде капель в ухо), они могут попасть в перилимфу путем диффузии через аннулярную связку или мембрану круглого окна, а из перилимфы могут проникать в эндолимфатическое пространство из лестницы преддверия через Рейснерову мембрану. Как указывают Остин и Тибергейн (1968), амино-глюкозиды элиминируются путем резорбции в сосудистой полоске, последняя же, подвергаясь токсическому действию этих антибиотиков, теряет постепенно способность резорбировать их; тем самым поддерживается более высокая концентрация антибиотиков в эндолимфе. Волосковые клетки основного завитка улитки поражаются раньше и сильнее других потому, что в них более активно протекают процессы обмена благодаря наличию густой нервной сети.

Приведенные выше данные показывают, что антибиотики амино-глюкозидной группы следует применять только по жизненным показаниям или при других крайне тяжелых состояниях; особенно строгие показания должны быть у больных с нарушением функций печени и почек, а также у детей и стариков. При наличии прямых показаний к применению этих антибиотиков разовая и курсовая дозировка должна быть минимальной, обеспечивающей терапевтический эффект. Перед назначением антибиотика необходимо выяснить, получал ли его больной раньше, и если получал, то не было ли шума, звона в ушах, слабого притупления слуха. В подобных случаях антибиотики этой же группы назначать не следует. Кроме того, нельзя применять одновременно несколько антибиотиков амино-глюкозидной группы во избежание кумуляции их ототоксического действия. Во время лечения необходимо тщательно контролировать состояние больного, его слуховую функцию, прислушиваться к жалобам, чтобы при первых симптомах начинающегося осложнения отменить антибиотик и начать лечение, направленное на дезинтоксикацию организма, улучшение кровоснабжения и питание внутреннего уха, поддержание защитных сил организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гюльхасян А. А. ЖУНГБ, 1969, 2.—2. Рабухин А. Е., Василевич Н. О., Лурье З. Л. В сб.: Тр. АМН СССР, 1949, т. 2, вып. 5.—3. Эйвазов А. А. Вестн. оторинолар., 1968, 3.—4. Ballantyne J. J. Laryngol., 1970, 84, 10, 967.—5. Campanelli P. A., Grimes E., West M. L. Medical Annual, 1966, 35, 3, 541.—6. Carr D. T., Brown H. A., Pfeutze K. H. JAMA, 1950, 144, 65.—7. Davis H., Deatherade B. H., Rosenblut B., Fernandez C., Kimura R., Smith C. A. Laryngoscope, 1958, 68, 596.—8. Finegold S., Minfield M., Aronson R., Henritt W., Guze L. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1958, 76, 319.—9. Jongkees L. B. W., Hulk J. Acta Oto-laryngol., 1950, 38, 225.—10. Hawkins J. E. Jr. Tr. Am. Otol. Soc., 1959, 67.—11. Koide Y., Stern T., Roesler H. K., Daly J. F. Laryngoscope, 1966, 76, 11, 769.—12. Meyler L., Herxheimer A. Side-effects of drugs. Amsterdam. Excerpta, Medica Foundation, 1968, 6.—13. Misrahy G. A., Spradley J. F., Dzinovic S., Brooks Ch. J. Ann. Otol., Rhinol., Laryngol., 1961, 70, 2, 572.—14. Lindsay J. R., Proctor L. R., Work W. P. Laryngoscope, 1960, 70, 4, 382.—15. Naunton R. F., Ward P. Arch. Otolaryngol., 1959, 69, 5, 398.—16. Ward P., Fernandez C. Ann. Otol., Rhinol., Laryngol., 1961, 70, 1, 132.