

В. І. ІГНАТЬЄВА, М. І. ГУМЕНЮК, С. О. ЧЕРЕНЬКО

П О Р У Ш Е Н Н Я СЛУХУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ



НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ
ФТИЗІАТРІЇ І ПУЛЬМОНОЛОГІЇ
ІМ. Ф.Г. ЯНОВСЬКОГО

INCURE

CONVULSIVE
THERAPY
INTERDISCIPLINARY
APPROACH

В. І. ІГНАТЬЄВА, М. І. ГУМЕНЮК, С. О. ЧЕРЕНЬКО

ПОРУШЕННЯ СЛУХУ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

КИЇВ — 2019

УДК 616.24-002.5:616.28-008.1

ББК 55.4

П 60

ISBN 978-617-7517-21-3

Ігнат'єва В. І., Гуменюк М. І., Черенько С. О. Порушення слуху у хворих на туберкульоз легень. — Київ, 2019. — 122 с.

У даній роботі проблема етіології, патогенезу, діагностики та лікування гострої сенсоневральної приглухуватості розглядається поряд з іншими побічними реакціями антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз — як елемент цілісної програми протидії захворюванню на туберкульоз.

В інфраструктурі сучасної медицини відсутня така спеціальність, як отоларинголог фтизіатричного профілю (фтизіоотоларинголог). Більшість лікарів-отоларингологів загального профілю орієнтована на лікування гострої сенсоневральної приглухуватості за стандартними схемами — за Наказом МОЗ України від 24.03.2009 р. № 181 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Отоларингологія», які не враховують особливості антимікобактеріальної терапії у фтизіатричних хворих. У найкращих випадках лікарі намагаються використовувати досвід лікування гострої сенсоневральної приглухуватості, який був отриманий в епідемію туберкульозу в 60-х роках, але не є достатньо ефективним в сучасних умовах.

У ситуації, що склалася, лікарі-отоларингологи виявилися недостатньо поінформованими щодо змін, які відбувалися у фтизіатричній медичній галузі, яка почала стрімко розвиватися з моменту оголошення епідемії на туберкульоз та має ряд особливостей і проблем, що обумовлює й новий підхід до діагностики та лікування такого ускладнення як гостра сенсоневральна приглухуватість. Відсутність подібного досвіду не тільки в Україні, але й в усьому світі вказує на необхідність спрямувати зусилля лікарів різних спеціальностей на своєчасну діагностику та лікування ускладнень антимікобактеріальної терапії при туберкульозній інфекції, які виникають переважно в інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії. А для цього необхідно, щоб усі вузькі фахівці, у тому числі й отоларингологи, були достатньо поінформовані про особливості сучасної епідемії туберкульозу, особливості лікування даної категорії хворих та можливі ускладнення сучасної антимікобактеріальної терапії.

Книга розрахована на лікарів-отоларингологів, фтизіатрів, наукових і педагогічних працівників усіх спеціальностей, які мають справу з проблемами туберкульозу, діагностикою та лікуванням ускладнень антимікобактеріальної терапії. Видання може бути корисним для студентів, інтернів, курсантів закладів післядипломної освіти та середніх медичних працівників.

ISBN 978-617-7517-21-3

© Колектив авторів, 2019

V. I. Ignatieva, M. I. Gumeniuk, S. O. Cheren'ko

HEARING IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Tuberculosis epidemic, declared by WHO in 1993, is a global medical and social problem all over the world in general and in Ukraine specifically.

Regardless of implementing three national programs against this highly dangerous infectious disease in Ukraine (2002–2005, 2007–2011, 2012–2016 years). the situation is still difficult.

While introducing new standards and individual regimens of antimycobacterial therapy, specialists faced another topical problem – prevention, timely diagnosis and management of adverse reactions from antimycobacterial medications.

The monograph analyses present-day knowledge regarding tuberculosis epidemic, its diagnosis, treatment and prevention of acute sensorineural deafness in TB patients during intensive phase of antimycobacterial therapy. Study results and some developments made by clinics of State Enterprise “National Institute for Phthisiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi, the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” are presented. The monograph contains examples of clinical cases.

It was noted that special attention should be paid to diagnosis and treatment of tuberculous otitis media, an algorithm for arranging its diagnosis and treatment in the conditions of reforming the healthcare system is proposed.

Игнатъева В. И., Гуменюк М. И., Черенько С. О.

Нарушение слуха у больных туберкулезом легких

Эпидемия туберкулеза, которая была провозглашена ВОЗ с 1993 г. является глобальной медико-социальной проблемой во всем мире и в Украине.

Несмотря на то, что в Украине реализовано три общегосударственные программы противодействия этому особо опасному инфекционному заболеванию (2002-2005 гг., 2007-2011 гг., 2012-2016 гг.) ситуация и по настоящее время остается сложной.

При внедрении новых стандартов и индивидуальных режимов антимикобактериальной терапии перед специалистами возникла другая актуальная проблема - профилактика, своевременная диагностика и лечение побочных эффектов антимикобактериальных препаратов.

В монографии представлен анализ современных данных по вопросам особенностей эпидемии туберкулеза, диагностики, лечения и профилактики острой сенсоневральной тугоухости у больных туберкулезом легких в интенсивную фазу антимикобактериальной терапии. Представлены результаты исследований и некоторые разработки, которые были получены в клиниках ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины». Монография иллюстрирована наглядными клиническими случаями.

Отмечено, что особого внимания требует диагностика и лечение туберкулезного отита, предложен алгоритм организации его диагностики и лечения в условиях реформирования системы здравоохранения.

Виконання досліджень, результати яких представлено у даній роботі, було б неможливим без участі та підтримки академіка НАМН України, професора Ю. І. Фещенка.

Автори висловлюють велику подяку співробітникам відділу «Епідеміологічних та організаційних проблем фтизіопульмонології» НІФП НАМНУ — професору В. М. Мельнику, д-ру мед. наук М. І. Линнику, канд. мед. наук О. Р. Тарасенку, які взяли активну участь в організації та впровадженні розробок авторів.

Рецензенти:

Зайков С. В., д.мед.н, професор кафедри фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України

Кіщук В. В., д.мед.н, професор, завідувач кафедри ЛОР-хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України

Мельник В. М., д.мед.н, професор, завідувач відділу «Епідеміологічних та організаційних проблем фтизіопульмонології» НІФП НАМНУ

Автори:

В. І. Ігнатєва — к. мед. н., лікар-оториноларинголог вищої категорії ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України”.

М. І. Гуменюк — д. мед. н., провідний науковий співробітник ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України”.

С. О. Черенько — д. мед. н., професор, завідувача відділенням мультирезистентних форм туберкульозу ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України”.

Монографія рекомендована до друку Вченою радою ДУ “Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України” (протокол № 11 від 20.11.2018).

ЗМІСТ

Вступ	9
Перелік умовних скорочень	15
Розділ 1. Епідемічна ситуація з туберкульозу	17
Розділ 2. Побічні реакції антимікобактеріальної терапії	38
Розділ 3. Етіологія та патогенез гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень в інтенсивну фазу основного курсу антимікобактеріальної терапії	48
Розділ 4. Особливості інтенсивної фази основного курсу антимікобактеріальної терапії, які впливають на перебіг і тактику лікування гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень	59
Розділ 5. Діагностика порушень вестибуло-кохлеарного аналізатора у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень в інтенсивну фазу основного курсу антимікобактеріальної терапії	61
Розділ 6. Типи порушення слуху у хворих на туберкульоз легень в інтенсивну фазу основного курсу антимікобактеріальної терапії за даними тональної аудіометрії	67
Розділ 7. Актуальність застосування електроенцефалографії та аудіометрії для діагностики медикаментозних ускладнень з боку нервової системи у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень протягом основного курсу антимікобактеріальної терапії	74
Розділ 8. Принципи терапії гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень в інтенсивну фазу основного курсу антимікобактеріальної терапії	80
Розділ 9. Профілактика гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень в інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії	92
Розділ 10. Клінічні випадки	95
Розділ 11. Алгоритм організації діагностики та лікування туберкульозного отиту	107
Висновок	111
Література	116

ПЕРЕДМОВА

Туберкульоз є глобальною і вкрай важливою медично-соціальною проблемою. Епідеміологічні дані свідчать, що туберкульоз активно розповсюджується по планеті. На теперішній час практично немає країни на мапі світу, яка була б повністю вільна від туберкульозної інфекції, а більшість країн, за даними ВООЗ, звітують про появу випадків туберкульозу з розширеною резистентністю. У країнах, що розвиваються, у 75 % випадків туберкульоз вражає економічно продуктивну вікову групу (18–64 роки) населення, а серед летальних випадків, що пов'язані з цією недугою, майже 25 % можна було б попередити при своєчасному виявленні і лікуванні.

З початку 90-х років у всьому світі почала зростати частка збудника туберкульозу з медикаментозною резистентністю до найефективніших протитуберкульозних препаратів — ізоніазиду та рифампіцину. Це призвело до різкого зниження ефективності лікування, зростання смертності від туберкульозної інфекції, що сприяло зростанню основних показників до епідемічних масштабів, і спонукало до активних дій, направлених на боротьбу з цією недугою. Проведені в різних країнах світу лабораторні дослідження пов'язують виникнення резистентності у мікобактерій туберкульозу нуклеотидними замінами (мутаціями) у генах, що кодують різні ферменти, які безпосередньо взаємодіють з лікарськими засобами. За оцінкою ВООЗ, на сьогодні близько 750 тисяч жителів планети інфіковано мультирезистентною туберкульозною паличкою, на яку стандартна терапія не діє. При цьому туберкульоз з розширеною резистентністю, що є стійким практично до всіх відомих препаратів і має найбільш високий профіль смертності, становить 35 % від усіх хіміорезистентних форм. Україна посідає друге місце в Європі за темпами зростання мультирезистентного туберкульозу та четверте місце за його поширеністю у вперше виявлених хворих. Тому, починаючи з 1995 р., коли в Україні була зареєстрована епідемія туберкульозу, почали стрімко розроблятися нові стандарти лікування цієї недуги та індивідуальні режими антимікобактеріальної терапії. При цьому перед фахівцями виникла ще одна актуальна проблема — побічні ефекти антимікобактеріальної терапії, які виявляють переважно в інтенсивну фазу основного

курсу терапії, і лікувати їх також доводиться під час продовження антимікобактеріальної терапії. Одним із таких ускладнень є порушення слуху у хворих на туберкульоз легень.

Основною установою в Україні, де розробляються та впроваджуються нові стандарти з лікування туберкульозу та індивідуальні режими антимікобактеріальної терапії, проводиться виявлення і лікування їх ускладнень, є ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».

Дана монографія, що базується на досвіді, який було отримано в клініках інституту та аналізі літературних джерел, присвячена вирішенню практичних питань діагностики, лікування та профілактики гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень. Вона сприятиме підвищенню обізнаності широкого кола медиків — сімейних лікарів, отоларингологів, фтизіатрів, інфекціоністів та інших фахівців, які мають справу з ускладненнями антимікобактеріальної терапії.

*ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»,
академік НАМН України, професор
Ю. І. Фещенко*

ВСТУП

Туберкульоз на сьогодні є актуальною медико-соціальною проблемою не тільки в Україні, а й в усьому світі. Згідно світової статистики щороку в усьому світі від туберкульозу помирає 2 млн. людей. За оцінками ВООЗ у період між 2000 і 2020 роками, майже один мільярд людей буде інфіковано, 200 мільйонів захворіє та 35 мільйонів загине від туберкульозу, якщо контроль за епідемією не буде посилено. Ситуація з туберкульозу в Україні залишається дуже складною — починаючи з 1995 р. зареєстрована епідемія туберкульозу, яка до 2005 р. невпинно прогресувала та набувала загрозливих масштабів. З 1990 по 2005 рр. захворюваність за всіма формами туберкульозу збільшилась в 2,6 рази або з 32,0 до 84,1 на 100 тис. населення. За даними 31.12.2005 р. в Україні на диспансерному обліку знаходилося 138 628 хворих на активні форми туберкульозу. Щороку від цієї хвороби помирало 10–11 тис. хворих на туберкульоз, що становило більше 30 осіб за добу.

Туберкульоз є другою за значимістю причиною смерті від інфекційних хвороб, поступаючись лише ВІЛ-інфекції/СНІДу. Дані, опубліковані ВООЗ у «Глобальній доповіді про боротьбу з туберкульозом за 2011 рік», свідчать про те, що у 2010 році 8,8 мільйона осіб у світі захворіли на туберкульоз і 1,4 мільйона померли від цієї хвороби.

У 2015 р. на туберкульоз у світі захворіло 10,4 млн. При цьому особи з ВІЛ-інфекцією склали 1,2 млн. (11 %) в загальній кількості нових хворих на це захворювання. У 2015 р. від туберкульозу померли 1,4 млн. хворих та 0,4 млн. хворих на туберкульоз з ВІЛ-інфекцією (ВООЗ, 2016 р.). Більше 95 % випадків смерті від туберкульозу відбувається в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, і ця хвороба є однією з трьох основних причин смерті жінок у віці від 15 до 44 років. Туберкульоз є однією з основних причин смерті ВІЛ-інфікованих, і складає 35 % від усіх випадків смерті даної категорії осіб.

У 2018 р. ВООЗ опублікував звіт, згідно якого в 2017 р. туберкульоз викликав приблизно 1,3 мільйона смертей (діапазон 1,2–1,4 млн.) серед ВІЛ-негативних осіб, а також ще 300 тис. смертей від туберкульозу (діапазон 266 тис.–335 тис.) серед ВІЛ-позитивних осіб. За попередніми підрахунками всього у

2017 р. на туберкульоз захворіло 10,0 млн. осіб (діапазон, 9,0–11,1 мільйони); 5,8 млн. чоловіків, 3,2 млн. жінок і 1,0 млн. дітей. Гострота національних епідемій широко варіюється серед країн. У 2017 році захворюваність на туберкульоз становила менше 10 нових випадків на 100 тис. населення в країнах з високими доходами, але цей показник сягав 150–400 нових випадків на 100 тис. населення у більшості з 30 країн з високим навантаженням на туберкульоз. В таких же країнах, як Мозамбік, Філіппіни та Південна Африка показник захворюваності перевищував 500 нових випадків на 100 000 населення.

Мультирезистентний туберкульоз продовжує залишатися загрозою здоров'я мільйонів людей. В усьому світі в 2017 році було виявлено 558 000 нових випадків (діапазон, 483 тис.–639 тис.) туберкульозу, резистентного до рифампіцину - найбільш ефективного препарату першої лінії, і 82 % з цих випадків були також резистентними до інших протитуберкульозних препаратів. На три країни світу припадає майже половина світових випадків мультирезистентного туберкульозу та туберкульозу з розширеною резистентністю: Індію (24 %), Китай (13 %), Російську Федерацію (10 %). У глобальному масштабі 3,5 % нових випадків туберкульозу та 18 % раніше лікованого туберкульозу є мультирезистентними, причому найбільша концентрація таких випадків відмічається в країнах колишнього Радянського Союзу, в тому числі в Україні.

Тому глобальний прогрес у боротьбі з туберкульозом багато в чому залежить від змін у його профілактиці й лікуванні саме в цих країнах (ВООЗ, 2016 р.). Так, у 2015 році найбільше число нових випадків захворювання на туберкульоз сталося в Азії – 61 % нових випадків, в Африці мало місце 26 % нових випадків захворювання.

При цьому, у деяких країнах спостерігалось значне зменшення числа випадків захворювання, у той час як в інших країнах захворюваність знижувалася дуже повільно. Так, наприклад, Бразилія і Китай входять до числа країн, де протягом останніх 20 років спостерігається стійке зниження захворюваності на туберкульоз. Особливо великий прогрес в області боротьби з туберкульозом досягнуто в Китаї. За період з 1990 по 2010 рр. смертність від туберкульозу в країні знизилася майже на 80 %, а загальне число осіб, хворих на туберкульоз, зменшилося вдвічі.

На сучасному етапі Україна віднесена до групи країн з високим рівнем захворюваності на туберкульоз і має вищий рівень захворюваності ніж у більшості країн Центральної та Східної Європи. Згідно з оцінкою ВООЗ, найбільша захворюваність на туберкульоз у 2017 році в Європейському регіоні (більше 120 на 100 тис. населення) спостерігалася в Казахстані (149 на 100 тис. населення), Республіці Молдова (122 на 100 тис. населення), Киргизстані (122 на 100 тис. населення), Грузії (104 на 100 тис. населення) та Узбекистані (110 на 100 тис. населення). У Республіці Білорусь в 2011 році показник захворювано-

сті на туберкульоз склав 41,2 на 100 тис. населення (з урахуванням рецидивів туберкульозу – 48,1 на 100 тис. населення). Достатньо висока захворюваність спостерігалася і в інших країнах цього регіону: Болгарії (32 на 100 тис. населення), Латвії (41 на 100 тис. населення) та Вірменії (46 на 100 тис. населення).

Ситуація щодо туберкульозу в Україні залежить від рівня економіки країни і від добробуту народу. Однак, якщо взяти до уваги ще й епідемію ВІЛ-інфекції/СНІДу, то прогноз буде ще більш песимістичним. Тому потрібно боротися не тільки з туберкульозом, а й з ВІЛ-інфекцією/СНІДом. Україна займає друге місце за кількістю випадків в Європейському регіоні після РФ за пріоритетністю боротьби з туберкульозом. Важка епідемічна ситуація із захворюваністю на туберкульоз в нашій країні була визнана ще в 1995 році і продовжувала погіршуватися до 2005 року, у зв'язку з чим була визнана вкрай важливою медико-соціальною проблемою. З 2006 року фахівці почали визначати стабілізацію, а з 2010 року – позитивну динаміку щодо показників захворюваності та смертності від туберкульозу після 15-річного погіршення ситуації. Але є дані, що в останні роки (2017-2018 рр.), на жаль, намітилась тенденція до поновлення зростання показників захворюваності на туберкульоз в Україні.

Окрім туберкульозу і ВІЛ-інфекції/СНІДу, в нашій державі великою проблемою є мультирезистентний туберкульоз. Це пов'язано з тим, що до 2000 року не проводилась централізована закупівля протитуберкульозних препаратів, тому хворі лікувалися хаотично: одним-двома препаратами замість 4–5 антимікобактеріальних препаратів. Усе це призвело до того, що МБТ стали стійкими до антимікобактеріальних препаратів. Антибіотикорезистентність на теперішній час виходить за рамки суто медичної проблеми, має величезне соціально-економічне значення і в розвинених країнах розглядається як загроза національній безпеці. Антибіотики являють унікальний клас препаратів, активність яких по відношенню до мікроорганізмів знижується з часом. Тому в глобальній стратегії ВООЗ (2001) відмічено, якщо людство не зможе захистити це найбільше досягнення медичної науки, воно вступить в постантибіотичну еру.

В Україні щодня реєструють 102 нових випадки захворювання на туберкульоз. Така ситуація зумовлена соціально-економічними та медичними чинниками, наявністю значної кількості хворих (понад 10 тис.), які перебувають у місцях позбавлення волі, недостатнім фінансуванням закладів, нестачею кваліфікованих медичних працівників, поширенням хіміорезистентного туберкульозу.

Зважаючи на стрімке зростання захворюваності на туберкульоз та смертності від нього в усьому світі, поширення медикаментозної резистентності мікобактерії туберкульозу до основних антимікобактеріальних препаратів із початку 90 років, ВООЗ у 1993 році проголосила глобальну небезпеку з тубер-

кульозу. За ініціативою ВООЗ була розроблена стратегія контролю над туберкульозом, яка гарантує найкращий спосіб застосування протитуберкульозних препаратів, що існують — короткострокове лікування під безпосереднім наглядом — ДОТС (DOTS — Directly Observed Treatment Short-course).

Стратегія ДОТС складалась з 5 компонентів:

- постійна підтримка програми боротьби з туберкульозом із боку уряду і регіональних органів управління охороною здоров'я;
- виявлення випадків захворювання туберкульозом за допомогою мікроскопічного дослідження мокротиння всіх хворих, що звернулися в медичну установу з підозрою на туберкульоз;
- проведення стандартного режиму лікування від 6 до 8 місяців у всіх хворих із позитивним мазком мокротиння під безпосереднім спостереженням медичних працівників;
- регулярне, невинне забезпечення всіма необхідними протитуберкульозними препаратами;
- стандартна система реєстрації та звітності для проведення оцінки як результатів лікування, так і програми боротьби з туберкульозом у цілому.

П'ять компонентів стратегії ДОТС були спрямовані на досягнення наступної мети: виявлення 70 % бациллярних форм туберкульозу (серед усіх форм туберкульозу) і досягнення припинення бактеріовиділення у 85 % хворих, що пройшли повний курс антимікобактеріальної терапії.

Лікування туберкульозу проводиться в спеціалізованих протитуберкульозних закладах. З урахуванням диспансерної категорії обліку хворого на туберкульоз використовують певні стандарти лікування протягом основного курсу антимікобактеріальної терапії. Основний курс антимікобактеріальної терапії — це тривале, безперервне, комбіноване лікування антимікобактеріальними препаратами хворих на туберкульоз із метою їх вилікування. Основний курс антимікобактеріальної терапії складається з інтенсивної та підтримуючої фаз. Стандартні режими лікування проводять із використанням антимікобактеріальних препаратів I ряду (ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду, етамбутолу), а при визначенні стійкості мікобактерій туберкульозу (МБТ) до цих препаратів, використовують режими антимікобактеріальної терапії із застосуванням препаратів II ряду. Це дає змогу підвищити ефективність лікування хворих на туберкульоз. На сьогодні ефективність лікування хворих на деструктивний туберкульоз при застосуванні та дотриманні сучасних стандартних режимів антимікобактеріальної терапії протягом основного курсу лікування у вперше виявлених хворих на туберкульоз має бути дуже високою і становить за припиненням бактеріовиділення 95–100 %, а загоєнням каверн — 90–92 %.

Лікування хворих на туберкульоз завжди передбачає використання декількох антимікобактеріальних препаратів з метою забезпечення ранньої бак-

терицидної дії, що дозволяє попередити розвиток резистентності мікобактерій до протитуберкульозних лікарських засобів (ПТЛЗ).

Існують особливості лікування туберкульозу, які суттєво впливають на його результативність, серед яких особливе місце займають такі:

- тривалість лікування — мінімум 6 місяців, до 20 місяців у випадку хіміорезистентного туберкульозу;

- багатокомпонентні режими лікування — мінімум 4 антимікобактеріальні препарати в інтенсивну фазу (2 місяці) і 2 препарати в підтримуючу фазу (4 місяці);

- обмежена кількість ПТЛЗ;

- розвиток резистентності мікобактерій туберкульозу до використовуваних ПТЛЗ;

- виникнення побічних реакцій при проведенні комбінованої антимікобактеріальної терапії;

- труднощі визначення препарату/ів, які стали причиною виникнення побічних реакцій при застосуванні комбінованої антимікобактеріальної терапії.

Слід відмітити, що більшості ПТЛЗ властивий не тільки терапевтичний ефект, але й можливість виникнення токсичної дії, яка проявляється різними побічними ефектами.

Необхідно також враховувати наявність у хворих на туберкульоз алергічних реакцій на ПТЛЗ та супутньої соматичної патології, які можуть підвищувати ризик виникнення токсичної дії препаратів. Тому при лікуванні даної категорії хворих, крім стандартів терапії, широко застосовуються індивідуальні режими антимікобактеріальної терапії.

Порушення слуху є однією з найбільш частих побічних реакцій антимікобактеріальної терапії при лікуванні хворих на туберкульоз легень, яка виникає переважно у перші тижні інтенсивної фази основного курсу антимікобактеріальної терапії. Надалі ймовірність розвитку побічних реакцій зменшується.

Характерною особливістю епідемії туберкульозу 1990-х років є розповсюдження хіміорезистентного туберкульозу та ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу, що призвело до зміни тактики лікування хворих, застосування нових режимів ПТЛЗ та термінів лікування. Особливої уваги заслуговує мультирезистентний туберкульоз (МРТБ). Таким хворим в інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії призначається 5–7, а то і 8 ПТЛЗ що призводить до більш тяжких побічних ефектів, у тому числі і з боку вестибуло-кохлеарного аналізатора. Більш частими стали ураження центральної і периферичної нервової системи: медикаментозна енцефалопатія, лабіринтопатія, гостра сенсоневральна приглухуватість, астеноневротичний синдром, полінейропатія.

Для вдосконалення контролю за туберкульозом Україна ще у 1999 р. започаткувала програмно-цільовий підхід до фінансування і реалізації протиту-

беркульозних заходів. З того часу реалізовано три загальнодержавні програми протидії цьому особливо небезпечному інфекційному захворюванню (2002-2005 рр., 2007-2011 рр., 2012-2016 рр.). Вжиті державою заходи дозволили призупинити подальше поширення епідемії туберкульозу в Україні. Намітилась стабілізація основних епідемічних показників.

У 2011 році в порівнянні з 2001 роком захворюваність знизилась на 2,0 % (з 68,6 на 100 тис. населення до 67,2 на 100 тис. населення), з 2007 роком — на 15,7 % (79,8 на 100 тис. населення — 2007 рік; 67,2 на 100 тис. населення — 2011 рік), але в порівнянні з попереднім 2010 роком відбулось зменшення показника захворюваності лише на 1,8 % (38,4 на 100 тис. населення).

Після досягнення перших успіхів у лікуванні туберкульозу, медики стали більше уваги приділяти лікуванню і профілактиці побічних реакцій антимікобактеріальної терапії.

Нові стандарти лікування, які почали офіційно впроваджуватись в Україні — спочатку після виходу Наказу МОЗ України від 15.11.2005 р. № 610 «Про впровадження в Україні Адаптованої ДОТС-стратегії», потім Наказу МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»», супроводжувались виникненням ряду ускладнень антимікобактеріальної терапії, яких фахівці раніше не спостерігали, що вимагало нових підходів до їх діагностики та лікування.

Дані світової літератури, а також досвід вітчизняних фтизіатрів свідчать, що застосування сучасних стандартів антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз може призвести до розвитку побічних реакцій, які виникають переважно у перші тижні інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії.

Більшість лікарів-отоларингологів загального профілю орієнтовані на лікування гострої сенсоневральної приглухуватості за стандартними схемами — за Наказом МОЗ України від 24.03.2009 р. № 181 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Отоларингологія», які не враховують особливості антимікобактеріальної терапії у фтизіатричних хворих.

Тому метою даного видання було — ознайомити лікарів-отоларингологів та фахівців інших спеціальностей з основними особливостями сучасної епідемії туберкульозу, провідними методами лікування фтизіатричних хворих та особливостями ускладнень антимікобактеріальної терапії, одним із яких є гостра сенсоневральна приглухуватість, яка виникає переважно в інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВІЛ	–	вірус імунодефіциту людини,
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я,
ВП	–	викликаний потенціал,
ДОТС	–	короткостроковелікуванняпідбезпосереднімнаглядом (DOTS – Directly Observed Treatment Short-course),
ЕЕГ	–	електроенцефалографія,
ЗЛМ	–	загальнолікувальна мережа,
ІХС	–	ішемічна хвороба серця,
КП	–	кістково-повітряний інтервал,
КСП	–	кислотостійкі палички,
КТ	–	комп'ютерна томографія,
МБТ	–	мікобактерії туберкульозу,
МРТ	–	магнітно-резонансна томографія,
МРТБ	–	мультирезистентний туберкульоз,
ПЛР	–	полімеразно-ланцюгова реакція,
ПРЛЗ	–	побічні реакції лікарських засобів,
ПТЗ	–	протитуберкульозні заклади,
ПТЛЗ	–	протитуберкульозні лікарські засоби,
СВП	–	слухові викликані потенціали,
СНІД	–	синдром набутого імунодефіциту,
Р.м.	–	розмовна мова,
Ш.м.	–	шепітна мова,
AD	–	праве вухо,
Am	–	амікацин,
AS	–	ліве вухо,

Sm	–	капреоміцин,
E	–	етамбутол,
Km	–	канаміцин,
R	–	рифампіцин,
S	–	стрептоміцин,
Z	–	піразинамід.

РОЗДІЛ 1

ЕПІДЕМІЧНА СИТУАЦІЯ З ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Епідеміологічна ситуація з туберкульозу на початку 1990-х років в багатьох країнах світу, особливо у найбідніших, вийшла з-під контролю, у зв'язку з чим ВООЗ у 1993 році проголосила глобальну небезпеку з туберкульозу і була зареєстрована епідемія цього захворювання.

За час розвитку людства розрізняють триєдину епідемію туберкульозу, тобто таку, що містить три складові загальної епідемії:

- *перша складова* — це епідемія типового туберкульозу, який спостерігався у до антибактеріальну еру, тобто такого, що добре піддається лікуванню антимікобактеріальними препаратами; вона включає до 70–90 % таких хворих в структурі захворюваності туберкульозом у різних країнах;

- *друга складова* — це епідемія хіміорезистентного туберкульозу, насамперед йдеться про первинну резистентність МБТ до антимікобактеріальних препаратів — від 7 до 25 % таких хворих;

- *третья складова* — це епідемія туберкульозу у поєднанні з ВІЛ-інфекцією та СНІДом, тобто ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу (близько 5–10 % таких хворих у структурі захворюваності туберкульозом).

Кожна з трьох наведених вище складових в силу своїх типових особливостей має певні труднощі в діагностиці, виборі терапії, виникненні побічних реакцій при проведенні антимікобактеріальної терапії та їх лікуванні.

Прийнято розрізняти три рівні епідемії туберкульозу:

- високий, коли захворюваність становить понад 30 випадків на 100 тис. населення;

- середній — захворюваність на туберкульоз у межах 10–30 випадків на 100 тис. населення;

- низький рівень епідемії, коли захворюваність на туберкульоз становить до 10 випадків на 100 тис. населення.

За даними ВООЗ/ЄВРО станом на 2010 рік спостерігалися такі рівні реєстрації туберкульозу:

1. *Високий рівень* (понад 30 випадків на 100 тис. населення) — в Російській Федерації, Україні, Румунії, Узбекистані, Казахстані, Республіці Білорусь, Кир-

гизії, Таджикистані, Республіці Молдова, Азербайджані, Туркменістані, Литві, Грузії, Латвії, Вірменії, Естонії.

2. *Середній рівень* (10–30 випадків на 100 тис. населення) — в Туреччині, Іспанії, Польщі, Португалії, Угорщині, Болгарії, Боснії і Герцеговині, Хорватії, Македонії, Албанії.

3. *Низький рівень* (до 10 випадків на 100 тис. населення) — в Німеччині, Великій Британії, Італії, Греції, Нідерландах, Бельгії, Австрії, Данії, Швейцарії, Фінляндії, Ірландії, Ізраїлі, Швеції, Норвегії, Мальті, Андоррі, Ісландії, Сан-Марино, Республіці Чехія, Республіці Словаччина, Словенії.

Туберкульоз — це інфекційна хвороба, яку спричиняють МБТ, перебігає з періодичними загостреннями, рецидивами та ремісіями, уражує переважно найбільш вразливі, соціально-дезадаптовані групи населення, спричиняє високу тимчасову та стійку втрату працездатності, вимагає тривалого комплексного лікування та реабілітації хворих. Негативні соціально-економічні наслідки, що спричиняються туберкульозом, дали підставу віднести цю хворобу до групи соціально небезпечних. Ця інфекція — одна з найбільш поширених у світі. За даними ВООЗ, приблизно від 30 до 60 % населення в країнах, що розвиваються, інфіковані МБТ, тобто мають щонайменше латентну туберкульозну інфекцію. У країнах, де зареєстрована епідемія туберкульозу, кількість інфікованих МБТ сягає 80–90 % дорослого населення. Щороку виявляється 8–10 млн нових випадків захворюваності на туберкульоз, приблизно 2 млн людей помирають від цього захворювання, ще 3–3,5 млн помирають від ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу.

В Україні епідемія туберкульозу зареєстрована в 1995 р., вона невпинно прогресувала, і до 2010 року набула високого рівня.

Так, за 1990–2008 рр. захворюваність на різні форми туберкульозу серед усіх вікових груп збільшилася у 2,4 рази (з 31,8 випадків на 100 тис. населення у 1990 р. до 77,8 випадків на 100 тис. населення у 2008 р.). При цьому, захворюваність на туберкульоз легень збільшилася в 2,66 рази (з 28,0 випадків на 100 тис. населення у 1990 р. до 74,4 випадків на 100 тис. населення у 2008 р.).

Смертність від туберкульозу, як і захворюваність, за 1990–2008 рр. в Україні збільшилася в 2,75 рази (з 8,1 випадків на 100 тис. населення у 1990 р. до 22,3 випадків на 100 тис. населення в 2008 р.). Щорічні збитки від туберкульозу в Україні у 2000 р. склали близько 1,5 млрд грн., у 2005 р. — 2,1 млрд грн., у 2007 р. — 3,2 млрд грн., тобто зросли в 2,13 рази. Більше половини цих збитків зумовлено смертністю хворих на туберкульоз у працездатному віці, які не дожили до пенсійного віку і не додали своєї частки у сукупний валовий національний дохід.

Подальша ситуація з туберкульозу на 85,0 % залежала від соціально-економічних чинників, зокрема від рівня української економіки, добробуту й

освіченості нашого народу, і на 15,0 % – від медицини, тобто від доступності охорони здоров'я, повноти і якості проведення медичних протитуберкульозних заходів.

До основних факторів, які призвели до погіршення епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні можна віднести наступні:

1. Скорочення фінансових витрат на охорону здоров'я, що призвело до скорочення бюджету на протитуберкульозні заходи, насамперед на виявлення випадків туберкульозу і на повноцінне лікування хворих, що сприяло поширенню туберкульозу. Відомо, що в залежності від щільності контактів, один бактеріовиділювач за період бактеріовиділення заражає 15–17 і більше здорових осіб.

2. Труднощі в отриманні медичної допомоги серед соціально вразливих груп населення (наприклад, особам, що звільнилися з місць позбавлення волі, бездомним, мігрантам, біженцям, особам, що проживають далеко від лікувальних закладів – на хуторах, в селах з поганим автобусним сполученням). Це призводить до того, що хворий на туберкульоз не звертається за медичною допомогою, не лікується і заражає оточуючих здорових осіб, особливо дітей.

3. Епідемія туберкульозу у в'язницях, у тому числі туберкульозу з множиною лікарською стійкістю мікобактерій до антимікобактеріальних препаратів, призводить до поширення туберкульозу серед цивільного населення під час відвідувань ув'язнених, амністій чи завершення термінів ув'язнення за наявності невиліковного туберкульозу.

4. Міграція населення через Україну з Азії, країн колишнього Радянського Союзу та інших країн з несприятливою ситуацією щодо туберкульозу теж призводить до поширення туберкульозу серед населення.

5. Міграція всередині України через військові й політичні причини, особливо з регіонів, що уражені воєнним конфліктом.

6. Соціальна криза (безробіття, алкоголізм, наркоманія, бідність стреси, невпевненість у завтрашньому дні) призводить до погіршення колективного імунітету і високої сприйнятливості до туберкульозної інфекції.

7. Лікарі загальної лікарняної мережі втратили настороженість щодо туберкульозу, що спричинює пізню діагностику і поширення захворювання.

8. Ріст поєднаної інфекції туберкульозу і ВІЛ/СНІДу призводить до прогресування третьої складової епідемії – епідемії ВІЛ/СНІД-асоційованого туберкульозу.

Туберкульоз є не тільки медичною проблемою, а й соціально-політичною, яка віддзеркалює соціально-економічний стан країни, культурно-освітній рівень, благополуччя, добробут і освіченість населення, ступінь розвитку охорони здоров'я, у тому числі і фізіатричної служби.

Таблиця 1.1
Середня тривалість перебування хворого на туберкульоз органів дихання на туберкульозному ліжку (в днях)*

№ п/п	Адміністративні території	Роки										
		2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
1	АР Крим	112,4	109,8	116,2	119,8	112,0	105,7	112,1	130,5	128,1	127,0	134,1
2	Вінниця	85,3	90,4	85,1	90,0	90,7	94,9	98,4	102,9	99,1	101,3	109,3
3	Волинська	105,9	103,9	95,6	103,8	100,8	107,5	110,5	106,2	111,8	114,8	121,6
4	Дніпропетровська	98,9	102,1	100,1	93,6	24,3	92,3	87,3	91,4	95,9	99,4	100,3
5	Донецька	101,8	92,6	101,0	100,6	92,7	100,4	97,8	96,2	100,4	115,5	111,1
6	Житомирська	94,8	87,0	84,6	77,6	79,8	78,1	82,6	83,8	81,8	83,6	78,8
7	Закарпатська	115,1	112,2	111,7	107,3	107,7	103,2	95,1	104,9	105,1	107,0	105,2
8	Запорізька	100,0	99,0	100,1	99,3	95,0	110,9	108,1	81,8	120,5	126,1	134,9
9	Івано-Франківська	77,0	76,2	76,2	79,0	71,6	75,5	77,3	79,3	85,1	88,2	87,0
10	Київська	121,0	109,9	109,4	73,5	91,3	89,7	89,6	93,2	93,3	101,4	107,9
11	Кіровоградська	95,2	97,5	99,6	77,1	87,3	86,0	91,6	83,8	105,2	80,0	91,9
12	Луганська	96,3	90,7	99,7	92,2	94,4	93,9	100,4	87,6	105,3	116,9	111,0
13	Львівська	106,1	106,8	106,6	111,9	101,1	102,8	100,7	99,8	102,3	103,2	106,3
14	Миколаївська	95,2	99,7	112,5	101,3	98,2	94,5	84,4	97,5	103,8	122,1	121,0

Продовження таблиці 1.1

15	Одеська	123,9	122,6	123,4	124,3	127,4	120,8	125,1	122,6	117,8	121,6	116,9
16	Полтавська	92,4	88,3	84,7	92,3	92,5	102,3	102,4	102,2	114,5	116,0	111,3
17	Рівненська	94,9	103,2	98,5	98,6	96,4	105,4	107,0	112,3	115,0	118,7	116,2
18	Сумська	73,5	73,5	77,5	75,4	79,0	89,8	93,2	94,7	94,3	104,7	101,0
19	Тернопільська	98,6	105,9	109,4	114,8	115,4	118,3	106,4	115,8	117,5	131,8	128,2
20	Харківська	96,5	91,6	93,8	93,9	100,0	95,5	107,6	111,2	115,0	128,4	124,7
21	Херсонська	130,8	128,6	139,9	127,5	111,6	97,2	96,8	105,5	107,2	113,2	112,6
22	Хмельницька	91,6	92,3	83,6	83,7	84,7	80,2	88,3	88,0	90,6	97,8	102,6
23	Черкаська	110,6	103,1	107,8	107,8	110,8	110,1	111,2	111,8	108,3	122,0	123,6
24	Чернівецька	120,0	118,7	120,9	129,7	126,0	49,0	137,0	134,8	142,4	142,7	137,8
25	Чернігівська	127,1	122,3	117,4	121,2	120,7	124,0	124,6	126,6	136,2	142,4	150,4
26	м. Київ	115,3	107,9	112,4	115,4	111,2	114,6	109,5	112,1	112,9	124,7	125,1
27	м. Севастополь	85,7	89,7	103,8	102,5	106,7	97,1	126,2	117,7	127,1	134,6	145,6
	Україна	102,0	99,7	101,6	99,02	98,3	98,1	100,1	100,8	106,0	111,9	111,8

* з 2007 року показники розраховуються на доросле населення віком 18 років і старше

Туберкульоз – це комплексна і міжвідомча проблема, через це необхідним є виявлення туберкульозу серед сільськогосподарських тварин та оздоровлення тваринницьких господарств.

Однією з важливих складових частин боротьби з туберкульозом стала освітня робота серед населення і пацієнтів. Щоб донести до населення необхідну інформацію про туберкульоз, необхідно переконати його в необхідності якомога раннього звернення до лікаря і при виявленні активного туберкульозу строго дотримуватися режиму прийому протитуберкульозних препаратів. Разом із освітньо-навчальною роботою з населенням щодо туберкульозу необхідно проводити освітню роботу щодо ВІЛ-інфекції та СНІДу.

Лише починаючи з 2010 року почалось поліпшення ситуації з туберкульозу в Україні. За час проведення ДОТС стратегії намітилась стабілізація показника захворюваності на туберкульоз.

Так, кількість усіх хворих на туберкульоз, які перебувають на обліку в протитуберкульозних закладах України, станом на 01.01.2012 р. складала 460 219 (1 009,3 хворих на 100 тис. населення), в 2010 році – 457 018 (998,2 хворих на 100 тис. населення), відповідно збільшилась кількість хворих на туберкульоз із 5-ю категорією обліку з 826,5 на 100 тис. населення у 2010 році до 854,2 на 100 тис. населення – в 2011 році.

Контингент хворих на всі форми активного туберкульозу знизився на 42,3 % (268,9 хворих на 100 тис. населення – 2001 рік, 155,1 хворих на 100 тис. населення – 2011 рік).

На поширення епідемічної ситуації щодо туберкульозу значний вплив має епідемія ВІЛ-інфекції/СНІДу в Україні.

Незважаючи на те, що останнім часом намітилась стабілізація показника захворюваності і смертності на туберкульоз, ситуація в Україні залишається складною.

Показники смертності (за даними Держстату України) мають тенденцію до зниження – на 32,7 % (з 22,6 випадків на 100 тис. населення – 2001 рік до 15,2 випадків на 100 тис. населення – 2011 рік), в порівнянні з 2010 роком – на 8,4 % (16,6 випадків на 100 тис. населення).

У 2011 році найвищий показник захворюваності на всі форми активного туберкульозу зареєстровано у південно-східних регіонах України, тобто в областях із потужними протитуберкульозними закладами в пенітенціарній системі.

У 2011 році показник захворюваності на всі форми активного туберкульозу в порівнянні з 2001 роком знизився на 2,0 % (з 68,6 випадків на 100 тис. населення до 67,2 випадків на 100 тис. населення). В Автономній Республіці Крим та в Донецькій області цей показник знизився на 8,9 % (з 83,8 до 76,3 випадків на 100 тис. населення та з 80,2 до 73,1 випадків на 100 тис. населення), у Херсонській області – на 7,9 % (з 106,9 до 98,5 випадків на 100 тис.

населення), у Волинській області – на 7,5 % (з 56,1 до 51,9 випадків на 100 тис. населення), у Харківській області – на 5,7 % (з 57,8 до 54,5 випадків на 100 тис. населення) та в Житомирській області – на 5,4 % (з 76,0 до 71,9 випадків на 100 тис. населення), рис.1.1.



Рис. 1.1. Захворюваність на активний туберкульоз серед населення України за 2011 рік (на 100 тисяч населення)

За рейтинговою оцінкою високі показники захворюваності на туберкульоз у 2011 році мали Херсонська область (98,5 випадків на 100 тис. населення), Дніпропетровська область (95,4), Миколаївська область (89,3), Одеська (87,8), Луганська область (79,9), Кіровоградська (79,2), рис.1.2.

Близько 81 % хворих на туберкульоз склали особи працездатного та репродуктивного віку. З усіх уперше виявлених хворих на туберкульоз у 2011 році непрацюючі працездатного віку склали 55,0 %, пенсіонери – 12,9 %, робітники – 11,9 %, вперше виявлені хворі, які зареєстровані в закладах охорони здоров'я інших міністерств – 3,5 %, службовці – 3,3 %, студенти та учні навчальних закладів, відповідно, 1,7 % та 1,8 %, медичні працівники – 1,7 %, особи без постійного місця проживання – 2,0 %, робітники аграрного сектора – 1,1 %, приватні підприємці – 1,1 %, особи, які повернулись з місць позбавлення волі – 0,4 %, інші – 3,6 %.

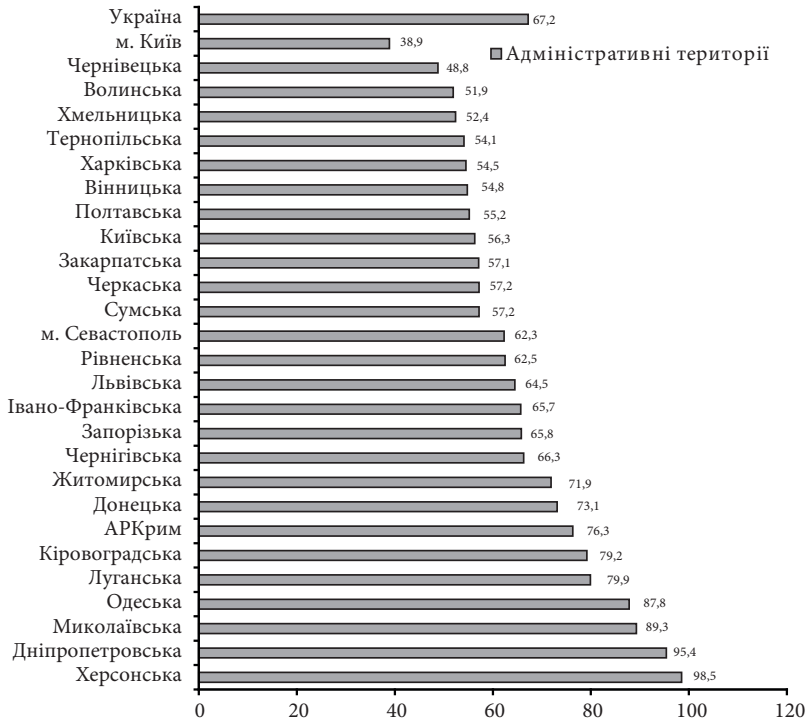


Рис. 1.2. Захворюваність на активний туберкульоз серед населення України за 2011 рік (рейтингова оцінка)

У подальшому захворюваність на активний туберкульоз серед населення України продовжувала змінюватись. Дані за 2015 рік представлені на рис.1.3. Проте, починаючи з 2014 р. такі дані по АР Крим відсутні.

Високі рівні захворюваності на всі форми активного туберкульозу традиційно зберігаються в Дніпропетровській, Кіровоградській, Одеській, Херсонській областях. Зростання захворюваності спостерігається в Закарпатській, Київській, Одеській, Полтавській, Тернопільській областях та м. Києві.

З 2001 по 2006 рр. захворюваність на активний туберкульоз та смертність від туберкульозу зростали, а з 2007 по 2014 рр. почали поступово знижуватись, рис. 1.4 (розраховано на постійне населення України станом на 1 січня 2017 р. – 42 590 849 осіб). Але за останні 3 роки ці показники знаходяться майже на одному рівні. Негативним фактором є те, що показник профілактичних флюорографічних оглядів за останні 3 роки знизився, рис 1.5.

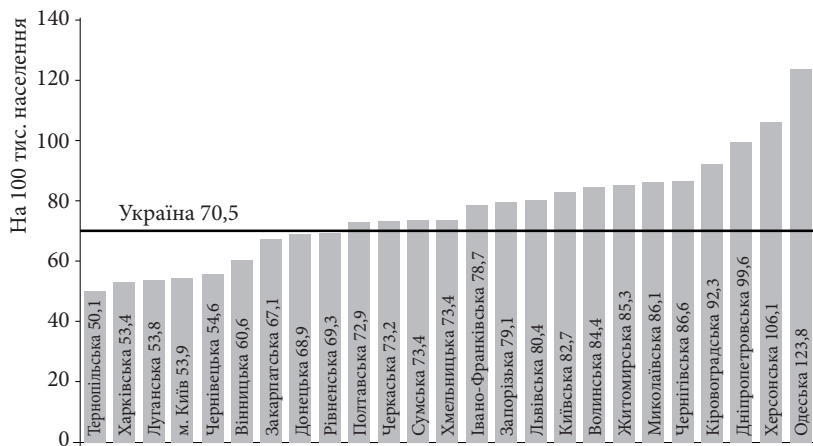


Рис. 1.3. Захворюваність на туберкульоз в різних областях України в 2015 р., що включала нові випадки та рецидиви (на 100 тисяч населення).

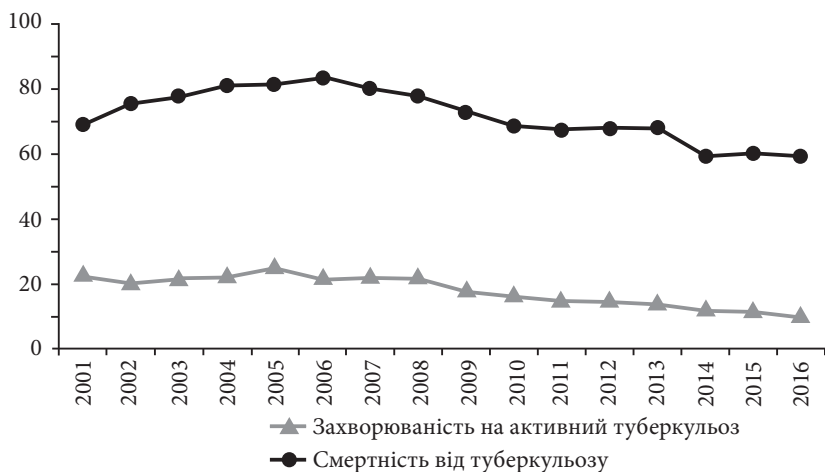


Рис. 1.4. Динаміка захворюваності на всі форми активного туберкульозу та смертності від туберкульозу в Україні 2001–2016 рр. (на 100 тис. населення).

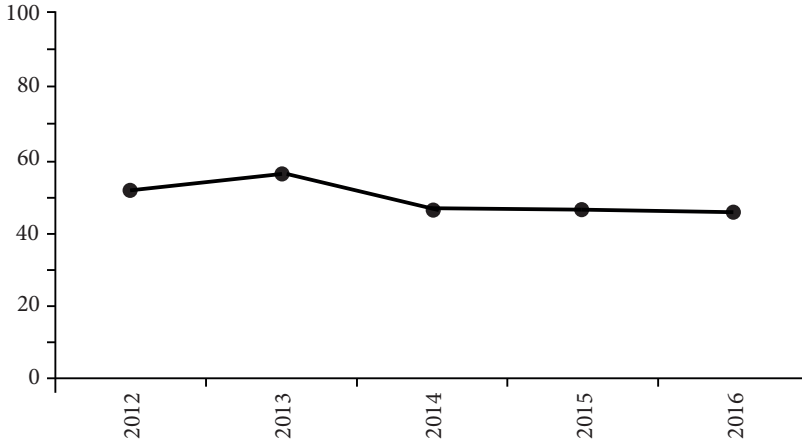


Рис. 1.5. Показник профілактичних флюорографічних оглядів дорослого населення.

У 2011 році в порівнянні з 2007 роком намітилась позитивна динаміка щодо показника захворюваності на туберкульоз серед міських жителів України; захворюваність зазначеного контингенту знизилась на 15,9 % (з 78,2 до 65,8 на 100 тис. відповідного населення), а порівняно з 2010 роком – на 1,8 % (67,0 на 100 тис. населення). Серед сільського населення також спостерігалась аналогічна тенденція до зниження. Показник захворюваності у 2007 році становив 83,2 випадки на 100 тис. сільського населення, а в 2011 році – 70,4 випадки на 100 тис. сільського населення, тобто знизився на 15,4 %, а в порівнянні з 2010 роком – на 1,4 % (71,4 на 100 тис. сільського населення).

Визначено, що захворюваність на туберкульоз серед сільських мешканців вища, ніж серед міських. З 2012 по 2016 рр. спостерігалось більш виражене зниження захворюваності на туберкульоз переважно серед міського населення, ніж серед сільських мешканців, рис. 1.6.

При цьому, максимум захворюваності у чоловіків припадав на вік 35–44 роки, у жінок – на 25–34 роки.

За останній час соціальна структура хворих на туберкульоз не змінилась, рис. 1.7.

Викликає занепокоєння проблема захворюваності на туберкульоз медичних працівників (рис.1.8), як загальнолікувальної мережі (ЗЛМ), так і протитуберкульозних закладів (ПТЗ), що негативно впливає на престиж професії та заглиблює кадрову кризу.



Рис. 1.6. Захворюваність на туберкульоз серед міських та сільських мешканців України (нові випадки + рецидиви) на 100 тис. населення.

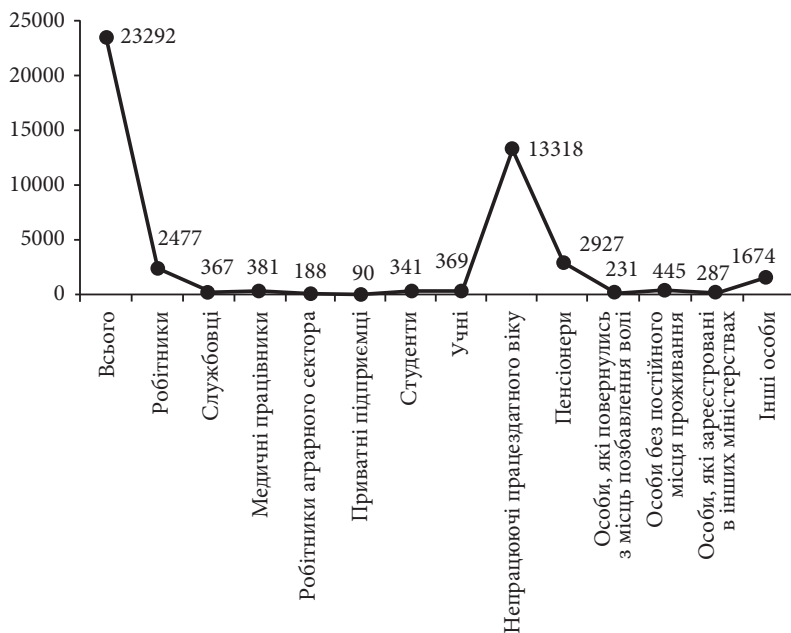


Рис. 1.7. Соціальна структура осіб, які вперше захворіли на туберкульоз.

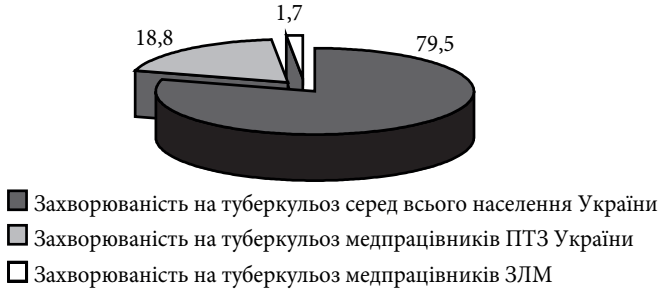


Рис. 1.8. Захворюваність на всі форми активного туберкульозу медичних працівників України за 2011 рік.

В 2011 році на туберкульоз захворіло 525 медичних працівників, або 6,4 на 10 тис. медпрацівників. Серед захворілих медпрацівників 42,7 % складав середній медичний персонал та 15,6 % – лікарі.

З 2007 по 2015 рр. захворюваність на туберкульоз серед населення та медичних працівників мала тенденцію до зниження, але і по теперішній час цей показник залишається високим (рис. 1.9).

Захворюваність на туберкульоз працівників протитуберкульозних закладів в 2012 р. була значно вищою, ніж працівників інших закладів охорони здоров'я. Але завдяки протиепідемічним заходам, які почали ефективно впро-

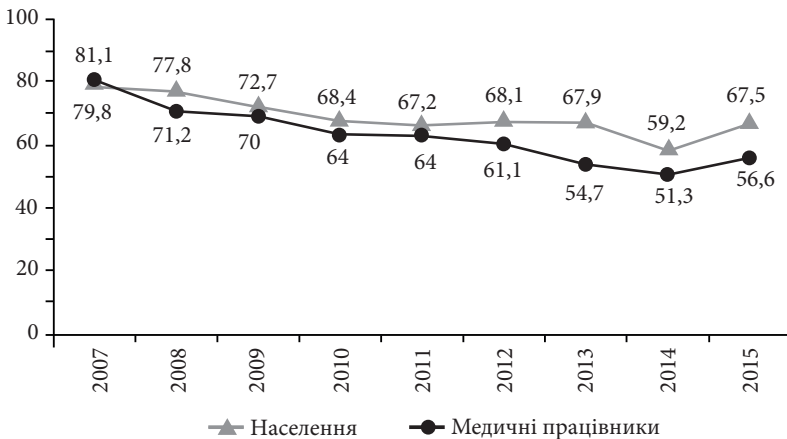


Рис. 1.9. Захворюваність на туберкульоз серед населення та медичних працівників України в 2007–2015 рр.

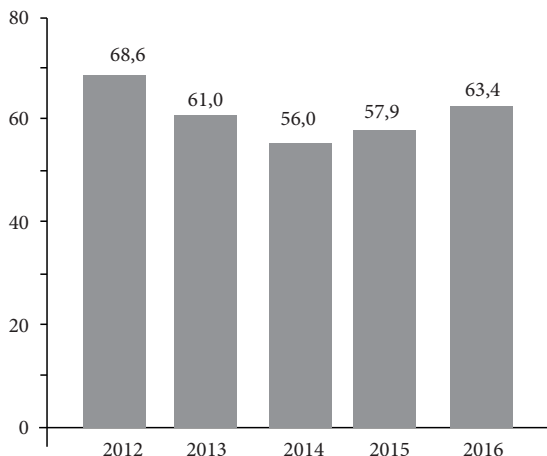


Рис. 1.10. Захворюваність на туберкульоз працівників закладів охорони здоров'я.

ваджуватися ще з початку епідемії, захворюваність на туберкульоз працівників протитуберкульозних закладів почала поступово знижуватись, і в 2016 р. майже не відрізнялась від цього показника серед працівників інших закладів охорони здоров'я (рис.1.10, 1.11).

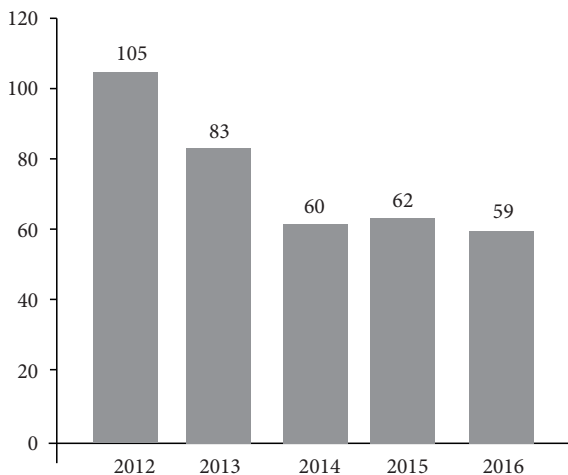


Рис. 1.11. Захворюваність на туберкульоз працівників протитуберкульозних закладів.

Знизився та стабілізувався рівень захворюваності підлітків, і в 2011 році становив 27,7 випадку на 100 тис. підліткового населення, що становило 417 підлітків. Захворюваність дітей віком 0–14 років включно становила 8,0 випадку на 100 тис. дитячого населення (520 дітей).

Але з 2012 по 2016 рр. захворюваність дітей віком від народження – до 14 років залишається без змін (рис.1.12), а туберкулінодіагностика (дитяче населення 0–14 років) в 2016 р. знизилась на 0,6 % у порівнянні з попереднім роком (рис. 1.13).

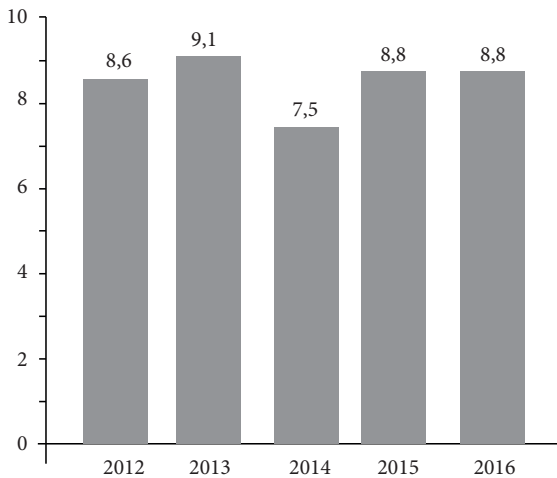


Рис. 1.12. Захворюваність на туберкульоз (нові випадки + рецидиви) дитячого населення (0–14 років).

Захворюваність на туберкульоз серед осіб віком 0–17 років (нові випадки + рецидиви) у 2016 р. знизилась на 6,2 % (рис.1.14).

Проте захворюваність на туберкульоз контактних осіб (на 100 контактих) за останні 5 років зросла майже в 2 рази та є найвищою за період спостереження з 1980 р. В 2015 році цей показник зріс на 13,4 % , а в 2016 р. ще збільшився, і склав 9,3 на 100 контактих (рис. 1.15).

Як свідчать дані із таблиці 1.2, захворюваність на нові випадки туберкульозу в Україні з 2012 по 2016 рр. продовжувала знижуватись.

Проте за даними розрахунків ВООЗ у 2017 році захворюваність на туберкульоз у світі зросла до 10,4 млн. нових випадків, із них у 600 тис хворих зареєстровано резистентний туберкульоз, серед яких 480 тис хворих мають туберкульоз з множинною резистентністю збудника. Такий туберкульоз набу-



Рис. 1.13. Динаміка туберкулінодіагностики дитячого населення (0–14 років).

ває хронічного перебігу, хворі постійно виділяють з мокротою МБТ і стають джерелом їх поширення в навколишньому середовищі, що створює умови для підтримки і росту епідемії туберкульозу.

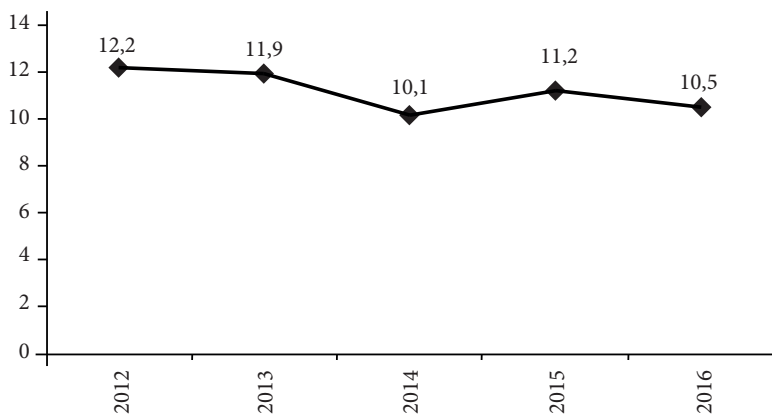


Рис. 1.14. Захворюваність на туберкульоз серед осіб віком 0–17 років (нові випадки + рецидиви) у 2016 р.

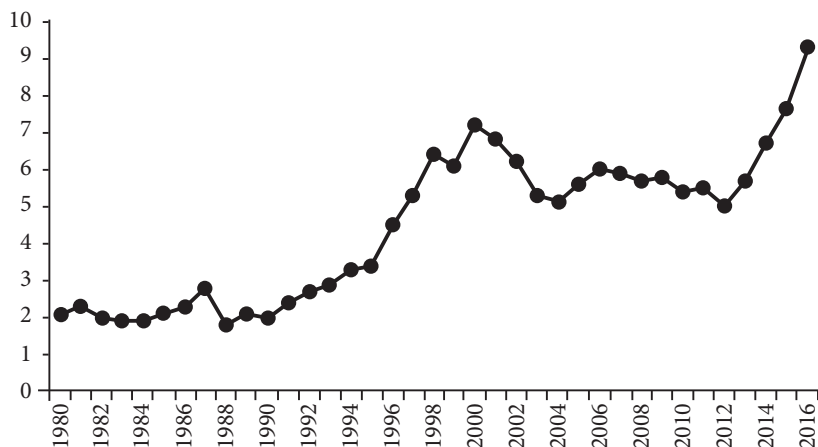


Рис. 1.15. Захворюваність на туберкульоз серед контактних осіб (на 1000 контактних) з 1980 по 2016 рр.

Стратегії ВООЗ («ДОТС», «ДОТС+», «Стоп ТБ» та ін.) були ефективні в країнах з розвинутою економікою, але вони не дали очікуваного результату в економічно відсталих країнах, де туберкульоз став непосильним тягарем для державного і сімейного бюджетів. Ще більше погіршилась ситуація за останні 20 років, коли епідемія туберкульозу ускладнилась швидким ростом хіміорезистентного туберкульозу як до найбільш ефективних препаратів 1 ряду, так і до резервних. Внаслідок цього зростає вартість лікування туберкульозу, виробництво втрачає робочу силу, а державний і сімейний бюджети хворих втрачають доходи.

Що стосується зростання частки хіміорезистентного туберкульозу, то слід відмітити також й особливості патоморфозу туберкульозу, які впливають на цей показник.

З часу ідентифікації *M. tuberculosis* як збудника туберкульозу Р. Кохом відбувається постійна еволюція його морфологічних, біохімічних і генетичних властивостей. Під дією загальнобіологічних законів, зокрема мутації та селекції, відбувається постійна трансформація геному збудника, що сприяє не тільки появі різних варіантів резистентності, а й посиленню вірулентності. Сукупність штамів МБТ, які циркулюють у популяції, характеризується значною варіабельністю з наявністю високо- і маловірулентних штамів, об'єднаних у різні сімейства на основі генетичних особливостей. Сучасні штами МБТ характеризуються відсутністю можливості горизонтального переносу генів, але на сьогоднішній день є дослідження, які виявили наявність рідкісних генних ре-

Таблиця 1.2

Захворюваність на нові випадки туберкульозу в Україні*

№ п/п	Адміністративні території	Абсолютна кількість					На 100 тисяч населення				
		2012	2013	2014	2015	2016	2012	2013	2014	2015	2016
1	АР Крим	1497	1492	-	-	-	76,6	76,3	-	-	-
2	Вінницька	899	906	809	758	769	55,3	55,9	50,2	47,3	48,2
3	Волинська	534	699	713	653	620	51,6	67,4	68,7	62,8	59,6
4	Дніпропетровська	3082	3006	2600	2566	2 105	92,9	91,0	79,0	78,4	64,7
5	Донецька	3148	3111	2499	1086**	1172**	71,7	71,3	57,7	55,3***	59,6***
6	Житомирська	880	865	853	830	780	69,1	68,1	67,5	66,0	62,5
7	Закарпатська	726	716	731	749	765	58,2	57,2	58,3	59,6	60,9
8	Запорізька	1243	1204	1144	1085	1 066	69,4	67,5	64,4	61,5	60,8
9	Івано-Франківська	959	959	882	845	718	69,6	69,5	63,9	61,2	52,0
10	Київська	1168	1183	1133	1194	1 280	68,2	68,9	65,9	69,3	74,1
11	Кіровоградська	775	763	774	747	648	77,8	77,2	78,9	76,7	67,0
12	Луганська	1795	1769	248**	316**	370**	79,1	78,6	11,1***	43,9***	52,0***
13	Львівська	1680	1636	1659	1509	1 557	66,6	64,9	65,8	59,9	61,9
14	Миколаївська	1028	908	838	803	777	87,3	77,4	71,8	69,0	67,1
15	Одеська	2235	2162	2342	2446	2 594	94,0	90,7	98,2	102,5	109,0
16	Полтавська	889	878	796	789	799	60,5	60,1	54,9	54,7	55,8

Продовження таблиці 1.2

17	Рівненська	710	727	646	636	611	61,6	62,9	55,8	54,8	52,6
18	Сумська	651	645	612	623	615	56,6	56,5	54,1	55,6	55,4
19	Тернопільська	561	531	500	409	475	52,1	49,4	46,7	38,3	44,7
20	Харківська	1359	1221	1140	1182	1 163	49,8	44,7	41,9	43,5	43,0
21	Херсонська	1167	1036	904	875	799	107,9	96,2	84,4	82,0	75,3
22	Хмельницька	680	727	748	724	690	51,6	55,5	57,4	55,8	53,4
23	Черкаська	800	776	719	716	654	62,8	61,3	57,2	57,4	52,8
24	Чернівецька	438	415	366	364	273	48,5	45,9	40,4	40,1	30,1
25	Чернігівська	675	783	663	677	656	62,5	73,2	62,6	64,7	63,3
26	м. Київ	1143	1473	1224	1314	1 336	41,2	52,5	43,3	46,2	46,6
27	м. Севастополь	236	228	-	-	-	62,2	59,8	-	-	-
Україна		30958	30819	25543	23896	23 292	68,1	67,9	59,5****	55,9****	54,7****

* Дані використані з форми № 8 "Звіт про захворювання на активний туберкульоз"

** Враховані дані з підконтрольних територій України

*** Розрахунок проведений на кількість населення підконтрольних територій України

**** Розрахунок проведений на кількість населення України, включно з тимчасово окупованими Луганською та Донецькою областями

комбінацій (Ralph A. P., Anstey N. M., Kelly P. M., 2009; Антоненко П. Б., Кресюк В. Й., Бажора Ю. І., 2010; Тодоріко Л. Д., 2010).

Генетично різні штами МБТ стимулюють відмінні між собою імунні відповіді (за рахунок переважання концентрацій тих чи інших цитокінів), які визначають не тільки різницю в патогенезі, але й у клінічних проявах захворювання. У цілому, як визнає більшість дослідників, патогенність МБТ залежить від їх здатності виживати в макрофагах, які їх поглинули та індукували імунну відповідь гіперчутливості сповільненого типу (Антоненко П. Б., Кресюк В. Й., Бажора Ю. І., 2010; Тодоріко Л. Д., 2017). Зміна імунного статусу населення України, що останніми роками проживає у стані хронічного стресу, з переважанням вторинного імунодефіциту на тлі зростання вірулентності МБТ призводить до збільшення циркуляції у популяції не просто високовірулентних штамів МБТ, а й стійких до найбільш ефективних сучасних антимікобактеріальних препаратів (Радиш Г. В., 2012; Тодоріко Л. Д., 2014).

Характерною особливістю сучасної кислотостійкої палички є посилений приплив сегментоядерних нейтрофілів у зону казеозного некрозу, його швидке гнійне розплавлення. При такому перебігу туберкульозної інфекції знижується здатність до загоєння уражених легень аж до повної відсутності гранулематозної реакції. Серед фібробластів спостерігаються поодинокі нитки колагенових волокон, що свідчить про зрив адаптаційних можливостей організму. По периферії казеозно-некротичних фокусів можуть формуватися незрілі гранульоми, що не мають типової, характерної для туберкульозного запалення епітеліоїдно-клітинної будови і складаються з лімфоцитів і макрофагів. Незрілість гранулом свідчить про імунодефіцит, що пов'язаний з підвищеним апоптозом імунокомпетентних клітин. Відсутність обмеження вогнищ зумовлює гостре прогресування туберкульозного процесу. Наростання творожистого некрозу супроводжується формуванням гострих пневмогенних каверн, стінки яких утворені казеозно-некротичними секвестрами і обширними фокусами ексудативно-некротичного специфічного запалення з нагноєнням. Звичайно такий перебіг туберкульозної інфекції супроводжується високим рівнем летальності (Ejele O. A., 2012).

Слід зауважити, що туберкульоз, як і інші інфекції, характеризується циклічним перебігом, пов'язаним з певною періодичністю розмноження, ступенем вірулентності і змінами імунного статусу населення (Parida S. K., 2010). У період мінімуму сонячної активності зменшується захворюваність і смертність від туберкульозу, що пов'язують із впливом цього фактору як на людину, так і на МБТ (космогеліофізичні чинники, зокрема, 11-річний цикл активності туберкульозної інфекції) (Thaïss C. A., Kaufmann ShE, 2010).

Що стосується генетичних властивостей МБТ, то нуклеотидні заміни в регуляторній і суміжній кодуєчих областях локусу *inh* асоційовані з резис-

тентністю деяких штамів мікобактерій до ізоніазиду. Встановлено, що нечутливість *M. tuberculosis* до стрептоміцину пов'язана з мутацією у гені *grrs*, що кодує S12 мітохондріальний білок, або з нуклеотидними замінами в гені *grrs*, що кодує 16S РНК. Антигенний склад змінених форм МБТ спрощується із втратою як мінімум 33,3–37,5 % антигенів, переважно асоційованих з клітинною стінкою. Змінені МБТ відносно слабше індують синтез анти-тіл. Ймовірно, ці особливості обумовлюють здатність мікобактерій уникати контролю імунної системи і сприяють їх персистенції в організмі. Трансформація МБТ у кислотностійкі форми супроводжується зниженням концентрації антигенів у клітині, спрощенням антигенного складу зі збереженням не більше 62,6–66,7 % антигенів, у тому числі специфічних для комплексу *M. bovis* – *M. tuberculosis*.

Перспективними є окремі генетичні дослідження, результати яких згодом можна було б застосувати для створення діагностичного тесту і, можливо, диференціації стадій захворювання. На теперішній час виявлено набір з 4х генів, які, можливо, допоможуть відрізнити пацієнтів із активною формою туберкульозу, осіб із латентною інфекцією і тих, хто раніше отримував антимікобактеріальну терапію, а також набір із трьох різних генів, за допомогою якого можна відрізнити пацієнтів з активним туберкульозом від інфікованих і здорових (Ho M. M., Southern J., Kang H., 2009). Альтернативним методом є вивчення генної експресії в клітинах, що вперше стимулюються специфічними антигенами МТБ. За цим методом можна відрізнити осіб з латентною туберкульозною інфекцією від пацієнтів з активним туберкульозом, визначивши експресію всього лише 3 генів.

Залишаються актуальними також розробки спрямовані на своєчасну діагностику збудника туберкульозу та виявлення його чутливості до антимікобактеріальних препаратів у короткі терміни.

Така складна ситуація з туберкульозу стала підставою для того, що вперше в історії Організація Об'єднаних Націй восени 2018 року провела Нараду Високого Рівня Генеральної Асамблеї ООН, яка була спрямована на мобілізацію політичної і фінансової підтримки, необхідних для ліквідації епідемії туберкульозу у світі і окремих країнах, для вирішення сучасних проблем діагностики та лікування туберкульозу і особливо його стійких до медикаментозних засобів форм. Всі ці проблеми стосуються і України, яка хоч і досягла стабілізації захворюваності на туберкульоз, але епідемію туберкульозу не пододала, ефективність лікування туберкульозу, яку рекомендує ВООЗ не досягнута (85 %), Україна замикає число 5 країн світу з найвищим тягарем резистентного туберкульозу. В рамках Генеральної Асамблеї ООН країни-учасниці зобов'язались акумулювати додаткові фінансові та нефінансові ресурси, за допомогою яких вдасться подолати проблеми діагностики й лікування туберкульозу, які

раніше вирішувалися недостатньо ефективно або й взагалі ігнорувалися. Зокрема, мова йде про визнання особливих потреб кожного пацієнта, що має отримувати можливість лікуватися адекватно його стану в залежності від тяжкості; проблем інфікування туберкульозом дітей та інших уразливих категорій; потреб пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/туберкульоз; потреб хворих на туберкульоз з важкою супутньою патологією та інші. Для досягнення цієї мети країни-учасниці Генеральної Асамблеї ООН протягом наступного десятиліття впроваджуватимуть безпрецедентні заходи, включаючи виділення й залучення додаткового фінансування на фтизіатричну допомогу, підтримання клінічних досліджень, адвокацію існуючих та виявлення потенційних проблем пацієнтів, що заважають ефективній боротьбі із захворюванням. Україна представляла інтереси своїх пацієнтів та задекларувала готовність включитися в процес подолання туберкульозу на своїй території.

Враховуючи складність ситуації з туберкульозу у світі, Стратегія ВООЗ з ліквідації епідемії туберкульозу до 2030 року передбачає підвищення ефективності лікування хворих на туберкульоз до 85 % і хворих на резистентний туберкульоз — до 70 %, що можливо за умов усунення соціальних і економічних причин, а також технологічного прориву до 2025 року в питаннях підвищення ефективності лікування туберкульозу.

Стратегічні плани будуються на розробці нових протитуберкульозних препаратів, 17 із яких знаходяться на різних стадіях клінічного випробування, та зміні режимів їх застосування.

Якщо на перших етапах боротьби з туберкульозом увага медиків була цілком прикута до розробки нових антимікобактеріальних препаратів та режимів їх застосування, спрямованих на виживання хворих при цьому захворюванні, то після досягнення перших успіхів в лікуванні туберкульозу, дослідники більше уваги стали приділяти лікуванню і профілактиці побічних реакцій антимікобактеріальної терапії.

РОЗДІЛ 2

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

За два десятиріччя з моменту проголошення ДОТС стратегії як основи Національних програм боротьби з туберкульозом було накопичено позитивний та негативний досвід її впровадження в різних країнах світу.

Негативним аспектом антимікобактеріальної терапії в першу чергу є побічні реакції на протитуберкульозні препарати.

Провідним методом лікування хворих на туберкульоз є поліхіміотерапія, спрямована на знищення збудника захворювання. На даний час розроблені стандартизовані схеми антимікобактеріальної терапії для пацієнтів з новими і повторними випадками захворювання, які передбачають одночасне застосування 4-х протитуберкульозних препаратів I ряду в інтенсивну фазу протягом 2-х міс, а в подальшому — 2 препарати ще протягом 4 міс. Хворих на МРТБ лікують за стандартними або індивідуалізованими режимами хіміотерапії (згідно профілю медикаментозної чутливості мікобактерій туберкульозу (МБТ)) із застосуванням 5 препаратів I і II ряду в інтенсивну фазу протягом 8 міс, а потім — 4 препаратів ще протягом 12 міс. Основною метою таких курсів є протиепідемічний ефект, тобто припинення бактеріовиділення у хворих на туберкульоз та запобігання виникненню медикаментозної резистентності до протитуберкульозних препаратів.

Таке лікування є вельми коштовним. Підраховано, що вартість курсу терапії вперше діагностованого туберкульозу, чутливого до протитуберкульозних препаратів складає приблизно 40 доларів США, а мультирезистентного — декілька тисяч доларів, до того ж зі значно зниженими показниками ефективності кінцевого результату (вилікування).

Відповідно до загальноприйнятої класифікації, протитуберкульозні лікарські засоби (ПТЛЗ) поділяють за показаннями до їх призначення — на препарати I ряду (основні) і II ряду (резервні). До препаратів I ряду відносяться:

ізоніазид, рифампіцин, піразинамід, стрептоміцин, етамбутол. До препаратів II ряду – офлоксацин, цiproфлоксацин, левофлоксацин, канаміцин, амікацин, капреоміцин, етіонамід, протіонамід, тіоацетазон, парааміносаліцилова кислота (ПАСК), циклосерин. Протитуберкульозні препарати I ряду призначають хворим на вперше виявлений туберкульоз та рецидиви захворювання, які виділяють чутливі МБТ (хворі I–III категорій). Протитуберкульозні препарати II ряду використовують тільки в стандартних або індивідуалізованих схемах антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз IV категорії, у яких визначають медикаментозну резистентність МБТ до ПТЛЗ I ряду, а також у хворих інших категорій при резистентності МБТ до препаратів I ряду або поганій їх переносимості. Розподіл протитуберкульозних препаратів на препарати I і II ряду забезпечує дотримання стандартних схем хіміотерапії туберкульозу для профілактики розвитку медикаментозної резистентності МБТ (табл. 2.1).

За даними Центру моніторингу побічних реакцій лікарських засобів ВООЗ (2007) серед монопрепаратів за частотою виникнення побічних реакцій у світі домінують наступні препарати: ізоніазид – 29,2 %, рифампіцин – 26,7 %, капреоміцин – 17,1 %, етамбутол – 10,2 %. Менше 10 % побічних реакцій виникало при застосуванні піразинаміду – 9,8 %, парааміносаліцилової кислоти – 2,2 %, рифабутину та комбінованих лікарських засобів – 2,1 %. В Україні побічні реакції при медичному застосуванні ПТЛЗ складають 2,5 % від усіх випадків ПРЛЗ, інформація про які надійшла до Державного фармакологічного центру МОЗ України, але точні дані, на жаль, в Україні відсутні. За отриманими даними домінують прояви побічних реакцій при застосуванні піразинаміду – 33,1 %, рифампіцину – 24,9 %, ізоніазиду – 13,5 %, протіонаміду – 6,5 %, етамбутолу – 5,8 %, етіонаміду – 2,6 %. Таким чином, як у світі, так і в Україні найбільш часто побічні реакції виникали при застосуванні ПТЛЗ I ряду, що може бути пов'язано із більш широким використанням цих препаратів при лікуванні туберкульозу. Централізована реєстрація виникнення гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз не проводилась.

Побічні реакції ПТЛЗ можуть проявлятися у двох формах: алергічній та токсичній. Іноді розмежувати такі реакції доволі важко, у цих випадках побічні реакції відносять до токсикоалергічних. Цей поділ носить умовний характер, але є досить зручним для визначення методів профілактики і лікування побічних реакцій. Окремо виділяють дисбактеріоз та його наслідки.

Побічні реакції, які найбільш часто спостерігаються при введенні протитуберкульозних препаратів, мають нейро-, ото-, гепато- та нефротоксичні ефекти, що також позначається на ефективності лікування пацієнтів і може бути причиною функціональних і органічних порушень. Обмежена кількість протитуберкульозних препаратів не дозволяє здійснювати корекцію лікування при виникненні побічних реакцій і в багатьох випадках доводиться відмінити пре-

Таблиця 2.1

Дозування антимікобактеріальних препаратів відповідно до маси тіла, які використовують для лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

Препарат, доза у одиниці випуску	Маса тіла			
	< 33 кг	33-50 кг	51-70 кг	> 70 кг (відповідає максимальній дозі препарату)
1 група: антимікобактеріальні препарати I ряду				
Ізоніазид (H)	4-6 мг/кг щоденно або 8-12 мг 3 рази на тиждень	200-300 мг щоденно 450-600 мг 3 рази на тиждень	300 мг щоденно 600 мг 3 рази на тиждень	300 мг щоденно 600 мг 3 рази на тиждень
Рифампіцин (R)	10-20 мг/кг щоденно	450-600 мг	600 мг	600 мг
Етамбутол (E)	25 мг/кг щоденно	800-1200 мг	1200-1600 мг	1600- 2000 мг
Піразинамід (Z)	30-40 мг/кг щоденно	1000-1750 мг	1750-2000 мг	2000- 2500 мг
2 група: ін'єкційні антимікобактеріальні препарати				
Стрептоміцин (S) (1 г)	15-20 мг/кг Щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Канаміцин (Kn) (1г)	15-20 мг/кг Щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Амікацин (Am) (1 г)	15-20 мг/кг Щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Капреоміцин (Cm) (1 г)	15-20 мг/кг Щоденно	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
3 групи: фторхінолони				
Офлоксацин (Ofx) (200, 300, 400 мг)	15-20 мг/кг Щоденно	800 мг	800 мг	800-1000 мг
Левовфлоксацин (Lfx) (250 мг, 500 мг)	7,5-10 мг/кг Щоденно	500 мг	750- 1000 мг	750-1000 мг
Моксифлоксацин (Mfx) (400 мг)	7,5-10 мг/кг Щоденно	400 мг	400 мг	400 мг

Продовження таблиці 2.1

Гатифлоксацин (Gfx) (400 мг)	7,5-10 мг/кг Щоденно	400 мг	400 мг	400 мг
4 група: бактеріостатичні антимікобактеріальні препарати II ряду				
Етіонамід (Et) (250 мг)	15-20 мг/кг Щоденно	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Протіонамід (Pt) (250 мг)				
Циклосерин (Cs) (250 мг)	15-20 мг/кг Щоденно	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Теризидон (Trz) (250 мг, 300 мг)		500-600 мг	600-750 мг	750-900 мг)
Пара-аміносалі- цилова	150 мг/кг	8 г	8 г	8-12 г
кислота (PAS) (4 г на одиницю виміру)	Щоденно			
Натрієва сіль пара-аміносалі- цилової кислоти	Доза залежить від форми випуску (дивитися в інструкції до препарату)			
Тіоацетазон (Th)	150 мг для дорослих			
5 група: препарати з невизначеною ефективністю (не рекомендуються для рутинного застосування у хворих на МР ТБ, за необхідності застосовуються для хворих на РРТБ, якщо відсутні інші можливості для формування схеми з 4-х ПТП з 1-4 груп)				
Клофазимін (Cfz)	100-300 мг для дорослих. Деякі лікарі починають з 300 мг і зменшують дозу до 100 мг через 4-6 місяців лікування			
Амоксицилін клавуланова кислота (Amx/Clv)	875-125 мг двічі на день або 500/125 мг тричі на день. Дозування у 1000/250 мг також використовувалося, але побічні ефекти можуть обмежити таке дозування.			
Кларитроміцин (Clr)	500 мг для дорослих двічі на день			
Лінезолід (Lzd)	600 мг для дорослих двічі на день. Зазвичай лікарі зменшують дозу до 600 мг один раз на день через 4-6 місяців лікування для зменшення побічних ефектів			
Ізоніазид у високих дозах	16-20 мг/кг щоденно. Застосовують тільки як додатковий препарат п'ятий препарат у схемі лікування при задовільній переносимості.			

парат або припиняти лікування. Такі заходи негативно впливають на результати лікування пацієнтів та сприяють розвитку медикаментозної резистентності. Тому основним завданням при лікуванні хворих на туберкульоз є профілактика виникнення побічних реакцій шляхом застосування патогенетичних лікарських засобів, ретельний моніторинг побічних реакцій для їх своєчасного усунення без відміни антимікобактеріальних препаратів.

У 2018 р ВООЗ представила нову класифікацію протитуберкульозних препаратів, що використовуються в лікуванні МРТБ. В залежності від оцінки переваг та ризиків кожного препарату, всі вони розділені на наступні категорії:

- Група А, до якої входять фторхінолони (левофлоксацин чи моксифлоксацин), бедаквілін та лінезолід. Всі ці препарати визнані як високоефективні і рекомендовані до обов'язкового включення в усі схеми хіміотерапії пацієнтів з МРТБ за виключенням випадків з протипоказаннями;

- Група В: клофазимін та цикloserін або теризідон рекомендовані як препарати другого вибору;

- Група С: до неї увійшли всі інші препарати, що можуть використовуватись в схемах хіміотерапії МРТБ у випадках, коли режим неможливо скласти лише з препаратів груп А та В. Препарати, що увійшли до групи С, балансують на межі переваг та ризиків для пацієнта: деламанід, піразинамід, іміпінем-циластатін або меропенем, амікацин або стрептоміцин, етіонамід або протіонамід, ПАСК.

Всі інші препарати, що не увійшли до груп А-С, визнано такими, що не мають достовірних переваг для пацієнта:

Канаміцин та капреоміцин асоціюються з високим ризиком неефективності, відтік з 2018 р не рекомендовані для рутинного використання в схемах антимікобактеріальної терапії МРТБ;

Гатіфлоксацин та ізоніазид у високих дозах не мають достатнього підтвердження їхньої ефективності;

Клавуланова кислота (у складі амоксіциліну-клавуланату) не є самостійним протиінфекційним агентом у схемі хіміотерапії й виступає лише як компаньон карбапенемів.

Таким чином, проведення антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз легень супроводжується вираженою медикаментозною інтоксикацією, побічними реакціями та погіршенням реологічних властивостей крові. Крім загальної токсичної дії, багатьом ПТЛЗ властиві специфічні ефекти. Так, препарати групи аміноглікозидів (стрептоміцин, канаміцин, амікацин) та капреоміцин викликають ураження вестибуло-кохлеарного нерву (VIII пари), етамбутол погіршує функцію зорового аналізатора, ПАСК викликає виражене подразнення слизової шлунку й кишковника, еозинофілію, піразинамід — гіперурикемію та порушення тромбоцитарного паростка, кровотворення. При цьо-

му, виділяють побічні реакції, які можуть бути усунені та ті, що не усуваються, тобто наслідки яких усунути практично неможливо. До останніх відносяться – втрата слуху та зору.

Найбільш тяжкі побічні реакції наведені в таблиці 2.2. Засоби симптоматичного підходу до лікування побічних ефектів протитуберкульозних препаратів представлені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.2
Побічні ефекти від протитуберкульозних препаратів I ряду

Препарати (символи)	Побічні реакції		Методи реєстрації побічних ефектів	Методи корекції
	ЧАСТІ	РІДКІ		
Ізоніазид(Н)		Запаморочення, головний біль, ейфорія, порушення сну, парестезії, периферичні неврити, психози, серцебиття, порушення функції печінки, гепатит, алергічні реакції (еозинофілія, дерматит).	Огляд і опитування хворого, біохімічне дослідження крові, загальний аналіз крові, огляд невропатолога.	При вираженій реакції відміна препарату або заміна на фтивазид або флуренізид. Призначення дезінтоксикаційної терапії, вітамінотерапії (перш за все вітаміну В6), гепатопротекторів, зменшення дози ізоніазиду, перехід на інтермітуючий прийом.
Рифампіцин (R)		Диспепсичні явища (біль в животі, нудота, блювота, втрата апетиту), гепатотоксичні реакції (у тому числі медикаментозна лихоманка), гостра ниркова недостатність, міалгії, артралгії, гематологічні порушення, анафілактичні реакції.	Огляд і опитування хворого, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз крові.	Припинити прийом у разі анафілактичного шоку, гострої ниркової недостатності. Тимчасово припинити прийом при гепатиті, гематологічних реакціях. Гепатотропна терапія при гепатотоксичних реакціях, гепатиті. Антигістамінна терапія при алергічних реакціях.

Продовження табл. 2.2

Піразинамід (Z)	Диспепсичні явища (нудота, анорексія, блювота), почервоніння шкіри	Гепатит, артралгія, алергічні реакції (дерматит, еозинофілія).	Огляд і опитування хворого, біохімічне дослідження крові, загальний аналіз крові.	При вираженій реакції відміна препарату. Призначення дезінтоксикаційної терапії, антигістамінних препаратів, гепа-топротекторів. Зменшення дози піразинамід, інтермітуючий прийом.
Етамбутол (E)		Ретробульбарний неврит, погіршення гостроти зору, крововилив у сітківку, запаморочення, головний біль, парестезії, диспепсичні явища, утруднення виділення харкотиння, підвищення його в'язкості.	Огляд і опитування хворого. Огляд окуліста, невропатолога.	Припинити прийом, зменшити дозу, застосовувати інтермітуюче, призначити вітаміни групи В, відхаркуючі засоби, протеолітичні ферменти.
Стрептоміцин (S)	Шум та дзвін у вухах, погіршення слуху.	Нефротоксичність, хитка хода, запаморочення, ністагм, нестійкість у позі Ромберга, підвищення артеріального тиску.	Огляд і опитування хворого, аудіометричний контроль та контроль функції вестибулярного апарату, аналіз сечі.	Відміна препарату (повна або тимчасова). Зменшення дози, інтермітуючий прийом. Призначення антигістамінних препаратів, вітамінотерапії (віт. В 1, віт. В 6), пантотенату кальцію, АТФ.

Таблиця 2.3

Симптомний підхід до побічних ефектів протитуберкульозних препаратів

Побічний ефект	Ліки, що викликають цю реакцію	Лікування
Легкий		Продовжувати прийом ТБ препаратів, можна зменшувати дозу
Анорексія, блювота, болі у животі	Z, R	Препарати приймаються з невеликою кількістю їжі чи перед сном. Симптоматичне лікування
Біль у кінцівках	Z	Аспірин
Периферична невропатія	H	Піридоксин (B6) 50-100 мг/день
Сеча червоного кольору	R	Це норма
Тяжкий		Відміна прийому препарату, що викликає побічну реакцію
Свербіж, висипка на шкірі	S, H, R, Z	Відміна прийому ТБ препаратів
Втрата слуху	S	Відміна прийому S, призначити E
Запаморочення (ністагм, невпевнена хода)	S	Відміна прийому S, призначити E
Жовтяниця (інші причини виключено), гепатит	H, Z, R	Відміна прийому ТБ препаратів та перевірка рівня трансаміназ та білірубіну
Порушення зору (інші причини виключено)	E	Відміна прийому етамбутолу
Шок, пурпура, гостра ниркова недостатність	R	Відміна прийому рифампіцину

На даний час для лікування мультирезистентного туберкульозу за стандартними та індивідуальними режимами антимікобактеріальної терапії широко застосовують фторхінолони і новий препарат — лінезолід.

Представники класу фторхінолонів — моксифлоксацин і левофлоксацин використовуються в якості альтернативних препаратів в протитуберкульозних схемах лікування. Згідно представлених ВООЗ нових схем лікування МРТБ, фторхінолони показали переваги при використанні разом з лінезолідом. Фторхінолони створюють високі концентрації в жовчі, у зв'язку з чим можуть ефективно використовуватися для лікування супутніх захворювань — холециститу і холангіту бактеріальної етіології. Помірне підвищення рівня сироваткової АЛТ можна розглядати як ефект, властивий всьому класу фторхінолонів. На теперішній час є тільки кілька повідомлень про гепатотоксичний ефект фторхінолонів, навіть при їх застосуванні у пацієнтів з прогресуючим захворюванням печінки.

З'явилися дані про те, що тривале лікування лінезолідом може призводити до тяжкої печінкової недостатності та молочнокислого ацидозу. При проведенні біопсії печінки у таких пацієнтів виявляють мікроезівкулярний стеатоз. Такі зміни обумовлені мітохондріальними дисфункціями, індукованими лінезолідом. Два дослідження, проведені японськими вченими, довели той факт, що наявність хронічних захворювань печінки (цироз печінки і гепатит), а також високі рівні загального білірубіну і трансаміназ до початку лікування у хворих з хронічними захворюваннями печінки (CLD), є значимими факторами ризику для розвитку тромбоцитопенії, відомого побічного ефекту лінезоліду, який найбільш часто розвивається після більш ніж 14 діб лікування (Raul J. Andrade, Paul M. Tulkens, 2013). Проте на сьогоднішній день немає достатньої кількості даних, щоб дати конкретні рекомендації про можливі побічні ефекти лінезоліду.

На теперішній час дослідники різних країн займаються пошуком нових протитуберкульозних препаратів, 17 із яких знаходяться на різних стадіях клінічного випробування, та зміні режимів їх застосування.

З огляду на те, що для лікування активного туберкульозу застосовується комбінація 4 і більше препаратів, важко визначити токсичний ефект окремого лікарського засобу.

На теперішній час визначено, що до груп ризику, у яких можуть спостерігатись побічні реакції на протитуберкульозні препарати, та у яких періодично слід проводити клінічний контроль, лабораторні тести та аудіологічні дослідження, належать: хворі літнього віку, пацієнти, що погано харчуються, вагітні жінки або ті, що годують немовлят груддю, алкоголіки, пацієнти з хронічною нирковою або печінковою недостатністю, ВІЛ-інфіковані, пацієнти з дисемінованим та занедбаним туберкульозом, хворі з алергічними захворюваннями, анемією, цукровим діабетом; пацієнти, у яких в сімейному анамнезі були побічні реакції на антибактеріальні препарати, пацієнти, що одержують протитуберкульозну терапію нерегулярно, а також ті, хто поряд з протитуберкульозними препаратами приймає інші ліки.

Одним із факторів ризику, що сприяє розвитку побічних реакцій при проведенні антимікобактеріальної терапії, є розвиток полігіповітамінозу при активному туберкульозі. При цьому виникає дефіцит і дисбаланс в обміні більшості вітамінів групи В, вітаміну С, а також жиророзчинних вітамінів А та Е. При антимікобактеріальній терапії збільшується вихідний дефіцит вітамінів В, переважно за рахунок його біологічно активної форми — тіаміндифосфату (ТДФ, кокарбоксилази), С, Е, А — основних компонентів антиоксидантної системи. Дисбаланс поглиблюється при застосуванні аміноглікозидів та ізоніазиду, що клінічно може проявлятися у вигляді дратівливості, безсоння, тремору, судом, порушення чутливості, утруднення при сечовипусканні, периферичної полі-

нейропатії. Також можуть спостерігатися енцефалопатія, порушення пам'яті, психози, депресія, почуття страху, ураження вестибуло-кохлеарного та зорового аналізаторів.

Серед усіх специфічних побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів найбільш тяжкі наслідки, які потребують особливої уваги лікарів, мають ототоксичні реакції від застосування аміноглікозидів. В багатьох випадках ці реакції не усуваються і можуть призвести до повної втрати слуху. Варто також враховувати, що дорослий пацієнт із туберкульозом, як правило, уже має й іншу супутню патологію (захворювання серцево-судинної системи, органів травлення, печінки, нирок та ін.), наявність якої обумовлює підвищення ризику появи токсичної дії препаратів. Тому лікування хворих на туберкульоз практично завжди є комплексним: крім власне антимікобактеріальної терапії, призначають препарати для лікування супутньої патології та профілактики й усунення побічних реакцій антимікобактеріальної терапії. У випадках непереносимості, появи серйозних побічних реакцій на тлі застосування того чи іншого антимікобактеріального препарату, або у разі існування протипоказань до його застосування, хворому індивідуально підбирають альтернативне лікування. Тобто наявність стандартів терапії не виключає індивідуального підходу до лікування кожного пацієнта, що остаточно вирішується лікарем-фтизіатром.

РОЗДІЛ 3

ЕТІОЛОГІЯ І ПАТОГЕНЕЗ ГОСТРОЇ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЇ ПРИГЛУХУВАТОСТІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ІНТЕНСИВНУ ФАЗУ ОСНОВНОГО КУРСУ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

Основними препаратами, які найбільш негативно впливають на функцію слухового аналізатора, є група аміноглікозидних антибіотиків.

За останні 20 років у зв'язку з ростом МРТБ і посиленням антимікобактеріальної терапії (лікування 5–6 препаратами відповідно до стратегії ДОТС та до Уніфікованого протоколу «Туберкульоз»), значно збільшилися випадки побічних реакцій при проведенні антимікобактеріальної терапії порівняно з 1960–1980 рр. Гостра нейросенсорна приглухуватість займає одне з провідних місць в структурі побічних ефектів поліхіміотерапії туберкульозу. Серед осіб молодого віку, хворих на туберкульоз легень, це ускладнення (за даними деяких авторів) сягає 60 % і більше. Ці побічні ефекти є настільки значними, що деякі хворі вимушені у зв'язку з втратою слуху змінювати професію (шофери, перекладачі, викладачі та ін.). Гострою стає проблема інвалідизації вже з приводу нейросенсорної приглухуватості, а не від основного захворювання. На жаль, централізована реєстрація виникнення гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз не проводилась, і такі дані відсутні як в Україні, так і в більшості країн світу.

Інші побічні реакції при застосуванні аміноглікозидів спостерігаються більш ніж у 20 % пацієнтів. Найбільш характерними ускладненнями є нефротоксичні і нейротоксичні. Нефротоксичні побічні реакції зустрічаються у 5–25 % у хворих в залежності від супутніх захворювань пацієнта, вибору препарату й режимів дозування. У порівнянні з іншими аміноглікозидами стрептоміцин рідше спричиняє нефротоксичну дію, яка зазвичай проявляється гострою нирковою недостатністю.

Гостра сенсоневральна приглухуватість є однією з найбільш частих побічних реакцій антимікобактеріальної терапії при лікуванні хворих на туберкульоз легень, яка виникає переважно у перші тижні інтенсивної фази основного курсу антимікобактеріальної терапії. Далі ймовірність розвитку побічних реакцій зменшується.

Перші спостереження ототоксичного ефекту датуються сороковими роками минулого століття і стосуються стрептоміцину (Waksmann, 1943). Частота виникнення гострої сенсоневральної приглухуватості на тлі проведення антимікобактеріальної терапії, за даними різних авторів, коливається в широких межах — від 2,2 % за даними А. А. Гюльхасяна (1969) до 80 % за даними Maier та до 40,8 % за даними А. А. Ейвазова (1968). На думку Л. Ейдельштейна і В. І. Леонової, при застосуванні деяких антибіотиків ототоксичні явища можна вважати майже постійними ускладненнями. Але ретельна діагностика гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень протягом інтенсивної фази основного курсу антимікобактеріальної терапії в умовах впровадження національної програми боротьби з туберкульозом не проводилась і такі дані відсутні.

Основними патогенетичними факторами, які обумовлюють виникнення гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень в інтенсивну фазу основного курсу антимікобактеріальної терапії є:

- токсична дія продуктів життєдіяльності МБТ;
- специфічна дія на вестибуло-кохлеарний аналізатор антибіотиків групи аміноглікозидів;
- загальнотоксична дія призначеної антимікобактеріальної терапії;
- порушення реологічних властивостей крові, які виникають за рахунок загальної і специфічної інтоксикації, наявності супутніх захворювань з порушенням мікроциркуляції крові, а також функції нирок та печінки;
- алергічна сенсibiliзація до антибактеріальних препаратів.

Найбільш ототоксичними вважаються аміноглікозидні антибіотики, які відносяться до помірно ефективної групи ПТЛЗ і застосовуються в багатьох схемах антимікобактеріальної терапії у хворих на МРТБ.

Ототоксична дія аміноглікозидів відома ще з 50–60-х років, коли стрептоміцин став широко застосовуватись для лікування туберкульозу. У більшості пацієнтів (90 %) спостерігалися запаморочення, порушення рівноваги та інші вестибулярні прояви. Згідно зі спостереженнями різних авторів ці побічні явища виникали у хворих, які тривало лікувались стрептоміцином, проте, поступово вони замінялися симптомами ураження равлика (О. Кіцера, 1999). Глухота частіше виникала у тих хворих, яким замість дворазового введення антибіотика, добова доза вводилася одномоментно. В кінці 50-х на початку 60-х років з'явився дигідрострептоміцин, який виявився мало вестибулотоксичним,

але разом з тим високотоксичним щодо волоскових клітин органа Корті. В кінці 50-х років почали застосовувати канаміцин і неоміцин, які виявилися переважно кохлеотоксичними (Lechavalier, 1949; Uezawa, 1957).

З 60-х років впроваджені аміноглікозиди II покоління: гентаміцин, тобраміцин, амікацин і нетилміцин. Всі вони також виявилися ототоксичними. Ототоксичність відмічена при великих (понад 10 г) загальних дозах і тривалому (понад 10 діб) лікуванні. Відомо, що концентрація аміноглікозидів в тканинах внутрішнього вуха досягає 33 % від його концентрації в крові. Виведення аміноглікозидів з рідин внутрішнього вуха відбувається значно повільніше, ніж із сироватки крові та особливо сповільнюється при зниженні ниркового кліренсу (Абакаров М. Г., Белоусов Ю. Б., Готовский Ю. В., 2005).

Дані досліджень різних років показали, що сенсоневральне порушення слуху внаслідок застосування аміноглікозидів частіше зустрічається у членів однієї сім'ї (Fischel-Ghodsian, 1999). Це явище пов'язували з успадкованим дефектом мітохондрій. Аналіз мітохондріального геному у членів сімей, де спостерігалися випадки ототоксичності, показав мутацію A 1555G в гені 127 rRNA, яка служила причиною підвищеної адгезії до rRNA. У 1999 році виявлено іншу мутацію цього гена (DT 961Cn). Ті ж автори довели, що завдяки мутації F1555G ототоксичний ефект стосувався лише органу Корті, а не структур пристінку. Дані останніх років показують, що основою генетично обумовленої приглухуватості найчастіше є мутація в II екзоні гена GJB2, а саме делеція гуаніну в позиції 35 (35 del G), рідше — інші мутації цього гена. Ще рідше виявляються мутації гена Cx26 (Piotrowski S., 1999).

Факторами, що істотно впливають на ступінь ураження органу слуху при антибіотикотерапії, є дози і спосіб введення препарату. Токсичні ураження VIII пари черепно-мозкових нервів були виявлені насамперед при лікуванні високими дозами стрептоміцину, що вводився субарахноїдально та ендолімбально хворим на туберкульозний менінгіт (А. П. Айрян, 1959; Ю. Н. Сахаров, 1955; А. Є. Говорович, 1963). Це було обумовлено швидким накопичуванням великої концентрації антибіотиків у внутрішньому вусі, що призводило до грубих змін ліквородинаміки, токсичного ураження нейрорецепторних елементів і порушенню функції слухового та вестибулярного апаратів. Враховуючи ці дані, вітчизняні автори відмовилися від субарахноїдального введення препарату й стали займатися питаннями зниження дозування ототоксичних антибіотиків, що до деякої міри сприяло надалі зниженню кількості кохлеарних невритів, спричинених застосуванням антимікобактеріальних препаратів.

Існують різні думки щодо курсової дози стрептоміцину, при якій виникають побічні ефекти з боку внутрішнього вуха (за умов нормальної функції нирок). Так, ототоксичною курсовою дозою стрептоміцину вважають дозу від 20-30 г до 80-100 г. Доза 1 г на добу у хворих без порушення ниркової функції

і за умови систематичного контролю стану внутрішнього вуха вважається відносно безпечною навіть при тривалому застосуванні. Але потрібно зазначити, що ризик ототоксичної дії є значно вищим при одноразовому введенні добової дози. При розподілі добової дози на два введення (через 12 годин) цей ризик значно зменшується. Винятковими можна вважати випадки, при яких спостерігається надмірна індивідуальна чутливість (виникнення побічних явищ при застосуванні декількох грамів стрептоміцину) (Janczewski G., Pierchala K., Zawroty G, 2004).

На відміну від стрептоміцину, канаміцин призводить, перш за все, до пошкодження равлика, зміни ж органу рівноваги виникають рідко. Ототоксичність дії цього препарату пов'язують з дозою і тривалістю лікування. При дозі 1 г / добу при тривалості застосування понад 6 діб, приблизно у 30 % хворих виникають зміни слуху. Слід відзначити, що описані у літературних джерелах випадки повної двосторонньої глухоти після застосування канаміцину виникають переважно у хворих з нирковою недостатністю.

Що стосується капреоміцину, то в 3 % випадків цей антибіотик призводить до втрати слуху, а в 11 % — його кохлеотоксична дія поєднується з вестибулотоксичною.

Одним з істотних питань антибіотикотерапії є вплив ототоксичних антибіотиків на орган слуху плода. Podvinec, Mihaljevic, Marcetic, Simonovic на підставі експериментальних досліджень, а Kern — клінічних спостережень показали, що ототоксичні антибіотики можуть викликати глухоту плода при лікуванні ними матері в перші місяці вагітності. Експериментальні дані А. А. Гюльхасяна та М. А. Хачатряна (1970) свідчать про те, що ототоксичні антибіотики нешкідливі для слухового апарату плода в другій половині вагітності. На підставі клінічних спостережень до такого ж висновку прийшли М. А. Петров-Маслаков, І. І. Климець, А. П. Кирющенков і Б. А. Леонов.

Терапію ототоксичними антибіотиками у дітей необхідно проводити з великою обережністю, тому що ураження слуху в ранньому дитячому віці призводить до неминучого порушення мови та інтелектуального розвитку дитини.

Клінічними спостереженнями та експериментальними дослідженнями Klaue і Breuningfer встановлено виражене ураження слухової функції при місцевому застосуванні ототоксичних антибіотиків. При досить частому місцевому застосуванні деяких антибіотиків при терапії запалень середнього вуха потрібно звернути увагу на можливість ураження звукосприймання. Запалення середнього вуха підвищує проникність вікон лабіринту. Отже, ототоксичні антибіотики при введенні в середнє вуха можуть викликати перцептивне ураження слуху. Деякі складові частини вушних крапель (пропіленгліколь, хлоргексидин) можуть також спричиняти ураження внутрішнього вуха.

Зазначимо, що місцеве застосування ототоксичних антибіотиків в інших частинах тіла також не виключає негативний вплив на орган слуху і рівноваги. При місцевому застосуванні всмоктується від 0,5 до 5,0 % аміноглікозидів, чим часто нехтують. Різно збільшується всмоктування препарату при аплікаціях на уражені ділянки шкіри та на трофічні виразки. Має значення тривалість лікування (більше 20-35 діб), а площа рани або виразки має менше значення. Проникненню ототоксичних антибіотиків в кров сприяє додавання до їх розчинів пенетраційного розчинника димексиду, а також одночасне або попереднє застосування ліків, здатних деполяризувати гіалуронову кислоту — лідази, пірогеналу.

Крім дози і способу введення препарату, істотно сприяють виникненню вестибуло-кохлеарних порушень повторні введення антибіотиків (Molitor, 1949; Greanwood, 1959; X. X. Плanelьес, А. М. Харитонova, 1965 та ін.). За даними зазначених авторів, чим коротшим є інтервал між двома курсами введення ототоксичних антибіотиків, тим більш тяжкими бувають ототоксичні ураження. Авторами наводиться випадок, коли у хворого наступила гостра сенсоневральна приглухуватість після введення 2–3 г стрептоміцину. Після скасування антибіотика та вживання відповідних заходів слух покращився. Через 10 місяців хворому протягом 2 тижнів знову вводили стрептоміцин із приводу основного захворювання, що призвело до повної глухоти.

Ототоксична дія антибіотиків багато в чому залежить від стану ряду органів і систем хворого, у першу чергу від функціонального стану нирок. Brown і Hinshaw на великому клінічному матеріалі та в експерименті довели, що в залежності від порушення функції нирок зростає концентрація антибіотиків у крові. При цьому спостерігається тривале збереження препарату в організмі, що не може не впливати на прояви його ототоксичних властивостей. Ототоксична дія антибіотиків частіше настає у тих хворих, які в минулому перенесли захворювання нирок, незважаючи на те, що на момент антибіотикотерапії нирки були практично здоровими. Отже, при призначенні ототоксичних антибіотиків необхідно ретельно вивчити анамнез хворих і функціональний стан нирок.

Б. М. Сагалович, М. В. Сенюков, І. І. Потапов (1987) доводять, що частота й ступінь ототоксичного ураження при антибіотикотерапії певним чином залежать і від функціонального стану органа слуху. Встановлено, що блок звукопроведення в середньому вусі сприяє підвищенню проникності гемато-лабіринтового бар'єру, що у свою чергу створює комплекс сприятливих умов для ураження звукосприймаючих елементів внутрішнього вуха.

У літературі є дані про те, що порушення мікроциркуляції у вертебро-базиллярному басейні є чинником, що призводить до виникнення й розвитку нейросенсорної приглухуватості. Тому доцільно виділити осіб із зазначеними змінами в групу «ризик» можливого розвитку ураження звукового аналізатора при лікуванні аміноглікозидами.

Факторами ризику розвитку ототоксичних побічних реакцій в інтенсивну фазу основного курсу антимікобактеріальної терапії є супутні запальні захворювання органів слуху, травми черепа, порушення мозкового кровообігу, менінгіт, міозит, міастенія в анамнезі, призначення комбінації ототоксичних препаратів, довготривале призначення ототоксичних антибіотиків. Так, вестибуло-кохлеарний та ольфакторний неврити зустрічаються частіше й більше виражені у хворих туберкульозом при довгостроковому лікуванні стрептоміцином і канаміцином, ніж у хворих, які приймали відносно невеликі дози стрептоміцину.

Дослідженнями Г. Якобі, Л. Горіні, Watanuki та співавторів доведено, що під впливом аміноглікозидних антибіотиків у нейрорецепторних утвореннях равлика відбувається порушення обміну РНК. Це дає підставу думати, що дія ототоксичних антибіотиків на внутрішнє вухо обумовлена особливостями проникнення їх через структури гемато-лабіринтного та перилімфатично-ендолімфатичного бар'єрів, і безпосереднім впливом на чутливі структури внутрішнього вуха (Б. М. Сагалович, 1976).

Дегенеративно-атрофічний процес, що розвивається в нейрорецепторних утвореннях спірального органа, протікає нерівномірно, підсилюючись в області нижніх завитків. Високу чутливість елементів равлика базального завитка при різних етіологічних впливах на орган слуху А. К. Покотиленко пояснює тим, що базальні відділи стрижня і базальний завиток равлика краще васкуляризовані, ніж апікальна частина.

Необхідно відзначити, що дегенеративні зміни неодночасно настають в усіх рецепторних клітинах. Навіть у межах однієї клітини не всі органели бувають зруйновані (Б. В. Втюрин, 1969; К. С. Мітін, 1969; А. Полікарп, М. Беси, 1970). Ці дані можна пояснити на основі закону перемешованої активності функціонуючих структур (Г. Н. Крижановський, 1973, 1974), у силу якого однотипні клітини і клітинні органели мають неоднакову реактивність і, отже, нерівномірно утягуються в патологічний процес. Така асинхронність фізіологічних циклів в органелах клітини забезпечує біологічну міцність органа. Ці положення дають можливість пояснити нерівномірність дегенеративних змін, що розвиваються у волоскових клітинах спірального органа під впливом стрептоміцину.

Проведені рядом авторів дослідження дозволяють зрівняти стан ряду аналізаторів у різні періоди лікування аміноглікозидами та при комбінації аміноглікозидів. Так, вестибуло-кохлеарний та ольфакторний неврити зустрічаються частіше й більше виражені у хворих на туберкульоз при довгостроковому лікуванні стрептоміцином і канаміцином, ніж у хворих, які приймали відносно невеликі дози стрептоміцину. Достовірного збільшення частоти цих змін у старших вікових групах не спостерігалось, що не дозволяє відносити їх

за рахунок вікової інволюції. Характерною особливістю є й те, що нейросенсорні порушення нюху виникають у хворих в більш ранньому періоді антибіотикотерапії, ніж вестибуло-кохлеарні.

Б. М. Саголович і М. В. Сенюков у своїх дослідженнях довели, що сенсibiлізація організму одночасно підвищує чутливість звукосприймаючих елементів внутрішнього вуха до стрептомицину та сприяє більш тривалому контакту з ним цих елементів. Обидва фактори неодноразово проявляються в різних умовах зрушень імунологічної реактивності організму при різному сполученні їх з іншими патогенетичними факторами.

Нейротоксичність аміноглікозидів також проявляється пригніченням судинорухового та дихального центрів, їм властиві гангліоблокуюча та курареподібна дії (у високих концентраціях) за рахунок блокади передачі імпульсу у нервово-м'язових синапсах шляхом пригнічення виділення Ca^{2+} і вестибулотоксична дія. Ці побічні реакції є наслідком іноді незворотних порушень структури й функції волоскових клітин та еферентних волокон VIII пари черепних нервів у результаті взаємодії аміноглікозидів із фосфоінозотидами мембран клітин внутрішнього вуха. Ототоксичність аміноглікозидних антибіотиків проявляється втратою сприйняття звуку на високих частотах, внаслідок чого хворі відчують дзвін у вухах із подальшим розвитком частково або повної втрати слуху.

Крім втрати слуху аміноглікозидні антибіотики викликають вестибулярні розлади — запаморочення, нудоту, блювання, ністагм, порушення рівноваги, хиткість ходи. Причому, вестибулярні розлади передують або виникають одночасно із порушенням слухового аналізатора.

Дія ототоксичних антибіотиків на внутрішнє вухо обумовлена особливостями проникнення їх через структури гемато-лабіринтного та перилімфатично-ендолімфатичного бар'єрів, і безпосереднім впливом на чутливі структури внутрішнього вуха. Дегенеративно-атрофічний процес, що розвивається в нейрорецепторних утвореннях спірального органа, протікає нерівномірно, підсилюючись в області нижніх завитків.

За даними G. Janczewski і K. Pierchata (2004) в механізмі реалізації ототоксичної дії відіграють важливу роль такі моменти:

- конкуренція з іонами кальцію і магнію на поверхні клітин;
- активний, енергозалежний транспорт аміноглікозидів в середину клітини;
- необоротне з'єднання аміноглікозидних антибіотиків з фосфатидилінозитол-дифосфат (PIP-2) — фізіологічно важливим фосфоліпідом клітинної оболонки, який бере участь в передачі інформації передавачами (messengers) II порядку, що призводить до тривалого пошкодження рецепторних клітин.

Аміноглікозидний антибіотик проникає в сироватку крові, а з часом — в перилімфу, причому його концентрація в перилімфі в десять разів менше кон-

центрації в сироватці. Пенетрація ліків з перилімфи до ендолімфи досить повільна, але при одночасному введенні петльових діуретиків значно прискорюється. Ототоксичні антибіотики призводять до ураження рибосом, зміни синтезу білка, порушення кисневого метаболізму внутрішнього вуха. Перш за все, пошкоджуються зовнішні слухові клітини першого витка, при подальшій дії пошкодження поширюється на інші витки равлики. Дегенерація внутрішніх слухових клітин відбувається в протилежному напрямку, від верхівки до основи равлика.

Згодом, після руйнування рецепторних клітин органа Корті, відбувається дистрофія нервових волокон і закінчень. Порушення рівноваги обумовлені впливом на рецепторні клітини гребнів півколових каналів. Вестибулотоксичність спочатку може не проявитися, так як порушення рівноваги компенсує зоровий аналізатор. З огляду на це, для виявлення уражень органу рівноваги необхідно використовувати вестибулярні проби з виключенням зору (Журавський С.Г., Сетхиясилян Т., Дегтярева Ю.А., 2005).

Установлено, що концентрація антибіотиків в рідині внутрішнього вуха зростає поступово, але поступово досягає дуже високих значень, що перевищує його рівень в крові, і утримується протягом тривалого часу. Наприклад, аміноглікозидні антибіотики накопичуються в порожнині внутрішнього вуха. Тут період їх напіврозпаду приблизно в 6-8 разів довше, ніж в крові. Цей факт пояснює механізм подальшого погіршення слуху або рівноваги після припинення прийому препарату. Токсичність антибіотиків великою мірою залежить від їх концентрації в сироватці крові на час введення наступної дози — *through level*. Для канаміцину, тобраміцину, нетилміцину цей рівень не повинен перевищувати 2 мг на літр, для амікацину — 8 мг на літр. Численні клінічні та експериментальні дослідження показують, що порушення функції кохлеарного апарату може проявлятися не в процесі лікування, а пізніше, іноді — через кілька тижнів після закінчення лікування. За даними D. Bodmer, D. Brors, K. Pak (2003) після восьмиденного курсу лікування канаміцином зміни можуть проявитися в кінці курсу, або ж після закінчення лікування. Побічну дію деяких антибіотиків на внутрішнє вухо і нирки представлено в таблиці 3.1.

Зазначимо, що через ототоксичну дію та високу частоту медикаментозної резистентності до стрептоміцину, препарат був виключений із схем лікування хворих з новими випадками туберкульозу. З 2018 р ВООЗ виключив канаміцин та капреоміцин зі стандартних схем хіміотерапії, проте необхідно пам'ятати, що аміноглікозидні антибіотики все ще застосовують в багатьох схемах антимікобактеріальної терапії у хворих на МРТБ.

Деякі препарати здібні підсилювати ототоксичну дію аміноглікозидних антибіотиків. Ототоксичні препарати та їх синергізм представлено в таблиці 3.2.

Маловивченим залишається питання про вплив фторхінолонів на центральну ланку слухового та вестибулярного аналізаторів, а також можливі по-

Таблиця 3.1

Побічна дія деяких антибіотиків на внутрішнє вухо і нирки

Антибіотик	Побічна дія		
	Пристінок	Равлик	Нирки
Стрептоміцин	+++	+	+
Неоміцин	+	++++	+++
Канаміцин	+	+++	+++
Гентаміцин	++	+	+
Біоміцин	+++	++	++
Поліміксин	++	+	++
Амікацин	-	++	++
Тобраміцин	+	+	+
Нетилміцин	+	+	+

бічні реакції в результаті взаємодії препаратів різних фармакологічних груп, які входять до індивідуальної схеми протитуберкульозної терапії окремо взятого хворого.

Таблиця 3.2

Ототоксичні препарати та їх синергізм

Групи лікарських засобів	Препарати, які найчастіше застосовуються	Лікарські засоби та інші фактори синергізму
Антибіотики	Аміноглікозиди	Петльові діуретики
Петльові діуретики	Фурасемід, етакринова кислота	Антибіотики – аміноглікозиди
Цитостатики	Цисплатинум, карбоплатинум, нітрогранулоген, метатрексат	Інші антиметаболіти, шум, променева енергія, антибіотики – аміноглікозиди

Слід відмітити, що не тільки ототоксичні антибіотики безпосередньо впливають на виникнення кохлеарного невриту, але й загальна ендогенна інтоксикація самого специфічного процесу, а також токсична дія інших протитуберкульозних препаратів, що входять до стандартних режимів антиміко-бактеріальної терапії і погіршують функцію печінки, нирок та інших внутрішніх органів, в свою чергу, негативно впливають на центральну та периферійну нервові системи, у тому числі й орган слуху. В. С. Кузнецовим і А. Б. Морозовим (1979) було проведено дослідження, яке визначало взаємозв'язок нейросенсорної приглухуватості з патологією інших органів і систем (табл. 3.3).

Як свідчать дані таблиці, найбільш часто і статистично достовірно нейро-сенсорна приглухуватість діагностується у хворих на туберкульоз легень ще до початку проведення антимікобактеріальної терапії.

Дослідженнями Л. І. Колесової (1977) доведено залежність частоти порушень слуху від форми туберкульозного процесу в легенях і загального стану хворих. Так, із 4 хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень зниження слуху визначено у 3, із 14 хворих на дисемінований туберкульоз — у 5. Відносно рідко зниження слуху спостерігається у осіб з інфільтративною формою туберкульозу легень (у 9 із 30).

Таблиця 3.3

Кількість випадків нейросенсорної приглухуватості на 100 хворих

№ п/п	Обстежені, які мали захворювання внутрішніх органів і систем	Процент хворих з нейросенсорною приглухуватістю	$\pm m$	χ^2	P
1	Хворі на туберкульоз (до проведення хіміотерапії)	8,3	3,28	7,90	< 0,01
2	Хворі на неспецифічні захворювання органів дихання	7,7	1,29	48,09	< 0,01
3	Хворі на серцево-судинні захворювання	6,6	0,56	181,70	< 0,01
4	Хворі на захворювання центральної нервової системи	5,1	0,81	22,07	< 0,01
5	Хворі на захворювання периферичної нервової системи	4,3	0,81	9,16	< 0,01
6	Хворі на захворювання вен	4,2	0,70	10,76	< 0,01
7	Хворі на алергічні захворювання шкіри	3,1	1,56	0,04	> 0,80
8	Хворі на захворювання ШКТ	2,4	0,47	0,17	> 0,70
9	Хворі на ендокринні захворювання	1,9	0,72	0,002	> 0,95
10	Хворі на захворювання сечостатевої системи	1,7	0,40	3,40	> 0,05
Контрольна група (особи без захворювань внутрішніх органів і систем)		0,9	0,16		

Існує поки що єдине дослідження у світі, де було досліджено особливості слуху у ВІЛ-інфікованих. Вірусологи державного університету Сан-Дієго оцінили, як чують звуки різної частоти 262 чоловіки та 134 жінки. Серед них майже половина чоловіків (117) і практично всі жінки (105) були ВІЛ-позитивними. В результаті проведеного дослідження встановлено, що у ВІЛ-інфікованих обох статей діапазон сприйняття звукових частот вужче, ніж у їхніх здорових однолітків. Тобто проблем зі сприйняттям середніх для людини частот звуку вони не відчувають, а ось дуже високі та низькі звуки — не чують. Таке специфічне погіршення слуху не залежало від того, як давно і в якому режимі ВІЛ-інфіковані проходили антиретровірусну терапію, яке у них було вірусне навантаження і кількість клітин CD4 +.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ІНТЕНСИВНОЇ ФАЗИ ОСНОВНОГО КУРСУ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ, ЯКІ ВПЛИВАЮТЬ НА ПЕРЕБІГ І ТАКТИКУ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОЇ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЇ ПРИГЛУХУВАТОСТІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

При виникненні гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень в інтенсивну фазу основного курсу антимікобактеріальної терапії провести повноцінне лікування цього ускладнення неможливо через ряд факторів, які не завжди враховують лікарі-отоларингологи.

Крім приналежності хворого до груп ризику, слід виділити особливості антимікобактеріальної терапії, що обмежують об'єм лікарських засобів, які застосовуються для лікування гострої сенсоневральної приглухуватості, а саме: тривалість лікування — мінімум 6 місяців, 20 місяців — у випадку хіміорезистентного туберкульозу; комбіноване лікування — мінімум 4 протитуберкульозні препарати в інтенсивну фазу (2 місяці) і 2 препарати у підтримуючу фазу (4 місяці); обмежена кількість ПТЛЗ — 5 груп препаратів I і II ряду; розвиток резистентності МБТ до антимікобактеріальних препаратів. Більшість протитуберкульозних препаратів I ряду забезпечують бактерицидну дію у відношенні до мікобактерій туберкульозу. Тому виключення хоча б одного препарату з режиму антимікобактеріальної терапії через побічні реакції негативно впливає на ефективність лікування. Саме тому при лікуванні гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень необхідно враховувати довготривалість лікування туберкульозного процесу, а також те, що до будь-якої схеми лікування хворих на МРТБ входять аміноглікозидні антибіотики, що робить неможливим призначення в інтенсивну фазу основного курсу антимі-

кобактеріальної терапії судинних препаратів, як це рекомендується Наказом МОЗ України від 24.03.2009 р. № 181 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Отоларингологія». За протоколом стандартна схема терапії гострої сенсоневральної приглухуватості обов'язково включає судинні препарати (кавінтон, ноотропіл, трентал та ін.). Застосування цих препаратів ще більше підсилює токсичний ефект ПТЛЗ в інтенсивній фазі антимікобактеріальної терапії. Таке прогресуюче погіршення слуху у цього контингенту хворих (іноді до повної глухоти) обумовлено тим, що судинні препарати призводять до розширення периферичних судин, і тим самим сприяють ще більшому доступу високих концентрацій ототоксичних препаратів до перилімфи, ендолімфи та рецепторних зон слухового аналізатора. Не останню роль у виникненні гострої сенсоневральної приглухуватості відіграє погіршення реологічних властивостей крові на тлі антимікобактеріальної терапії.

Таким чином, лікувати гостру сенсоневральну приглухуватість у хворих на туберкульоз легень в інтенсивну фазу основного курсу антимікобактеріальної терапії доводиться в умовах, коли усунути основний патогенетичний фактор, а саме — припинити проведення антимікобактеріальної терапії — не є можливим, а проведення традиційного лікування сенсоневральної приглухуватості із застосуванням судинних препаратів може ще більше погіршити перебіг даного ускладнення.

Що стосується діагностики і моніторингу гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз, то на даний час не всі протитуберкульозні заклади мають у своєму штаті вузького спеціаліста — лікаря-отоларинголога, який би професійно володів питаннями даної проблеми. А лікарі-отоларингологи та невропатологи, до яких звертаються хворі з ускладненнями, що виникли на тлі лікування туберкульозу, на жаль, не завжди враховують особливості антимікобактеріальної терапії, яку пацієнт продовжує приймати після їх призначень. Все це призводить до несвоєчасної діагностики та неадекватного лікування гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз.

На теперішній час не розроблено загальноприйнятих підходів до діагностики та лікування ототоксичних побічних реакцій та корекції реологічних властивостей крові на різних етапах проведення антимікобактеріальної терапії в умовах стандартизації лікування. Тому розробка стандартних схем профілактики та лікування гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень в інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії, які б стали загальноприйнятими, є актуальною.

РОЗДІЛ 5

ДІАГНОСТИКА ПОРУШЕНЬ ВЕСТИБУЛО- КОХЛЕАРНОГО АНАЛІЗАТОРА У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ІНТЕНСИВНУ ФАЗУ ОСНОВНОГО КУРСУ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

Поліхіміотерапія — головний принцип лікування мультирезистентного туберкульозу. Багатьма дослідженнями доведено — якщо лікування починати одним-двома препаратами або періодично припиняти лікування, то виникають умови формування антибіотикорезистентних мікобактерій. Тому терапія вперше виявлених форм туберкульозу потребує застосування декількох протитуберкульозних препаратів, від лікаря — строгого контролю за виконанням хворим призначеного курсу лікування, а від хворого — строго дотримуватись призначення. Погіршує ситуацію з туберкульозу в Україні збільшення показника захворюваності на СНІД, а відповідно і зростання випадків ко-інфекції, коли туберкульоз виникає на тлі пригнічення імунітету, а в комплексному лікуванні хворого необхідно застосовувати ще й антиретровірусну терапію.

Проблема лікування МРТБ пов'язана не тільки зі складнощами підбору ефективних режимів антимікобактеріальної терапії згідно з профілем медикаментозної чутливості МБТ, але й з рядом побічних ефектів, які виникають переважно протягом основного курсу антимікобактеріальної терапії.

Втрату або зниження слуху, які виникають на тлі антимікобактеріальної терапії, відносять до побічних реакцій, які усунути практично неможливо. При цьому особливістю лікування хворих на МРТБ в інтенсивну фазу основного курсу антимікобактеріальної терапії є часте включення в схему лікування препаратів групи аміноглікозидів (стрептоміцину, канаміцину, амікацину) або поліпептидів (капреоміцину), які найбільш негативно впливають на функцію слухового аналізатора. Згідно із сучасними рекомендаціями, тривалість їх використання для підвищення терапевтичного ефекту збільшилась з 6 до 8 міс.

Крім втрати слуху, аміноглікозидні антибіотики викликають вестибулярні розлади (запаморочення, нудоту, блювання, ністагм, порушення рівноваги та хиткість ходи), які випереджають або виникають одночасно із порушенням слухового аналізатора.

Необхідно враховувати те, що на ототоксичні побічні реакції аміноглікозидів нашаруються побічні ефекти інших препаратів, які входять до складу режимів антимікобактеріальної терапії. Маловивченим залишається питання про вплив фторхінолонів на центральну ланку слухового та вестибулярного аналізаторів, а також можливі побічні реакції в результаті взаємодії препаратів різних фармакологічних груп, які входять до індивідуальної режимів антимікобактеріальної терапії окремо взятого хворого. Негативно впливає на розвиток побічних реакцій полігіповітаміноз та білковий дефіцит, які виникають у хворих на активний туберкульоз. До групи ризику з можливими побічними реакціями на протитуберкульозні препарати належать хворі літнього віку, пацієнти зі зниженою масою тіла, особи, які зловживають алкоголем, вагітні жінки, пацієнти з хронічною нирковою або печінковою недостатністю, ВІЛ-інфіковані, особи з алергічними захворюваннями, анемією, цукровим діабетом.

Пошкодження вестибуло-кохлеарного аналізатора ототоксичними антибіотиками клінічно проявляється ураженням за звукосприймаючим типом (перцептивна, сенсоневральна приглухуватість) різного ступеня (від незначного зниження слуху до повної глухоти), шумом у вухах або голові, запамороченням, порушенням рівноваги. Ці ознаки проявляються або ізольовано, або у комбінації.

Зниження слуху починається з порушення сприйняття високих тонів, поступово зростає і може поглиблюватись, незважаючи на скасування антибіотика. Процес найчастіше двосторонній і симетричний, часто поєднується з вушними шумами.

Наказом МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»» рекомендується проводити регулярний моніторинг ототоксичних реакцій. Аудіограма проводиться на початку лікування, а потім кожні 3 місяця протягом прийому аміноглікозидів.

Дослідження функції звукового аналізатора проводять за допомогою «живої» мови, камертонів, аудіометра та умовних і безумовних рефлексів.

При дослідженні слуху за допомогою шепітної мови (Ш.м.) використовують резервне повітря, яке залишається в легенях дослідника після видиху. При цьому сила голосу не перевищує 35–40 дБ. Дослідження починають з вуха, на яке хворий чує краще в умовах абсолютної тиші. Недосліджуване вухо закривають пальцем, або заглушують шумом від тріскачки Барані, або накривши вухо пергаментним папером, швидко дряпають по ньому нігтем. За відсутністю

або за умови зниження сприйняття шепітної мови переходять до дослідження сприйняття розмовної мови, вимовляючи цифри та слова резервним повітрям. При тяжких формах приглухуватості та глухоти використовують голосну мову і крик. Результати дослідження записують цифрами в метрах. Із камертональних методів дослідження проводять досліді: Вебера, Рінне, Швабаха, Бінга, Федерічі.

Із апаратних методів дослідження найбільшого поширення набули психоакустичні методи і рідше застосовуються об'єктивні методи дослідження слуху. Психоакустичні методи ґрунтуються на реєстрації суб'єктивного слухового відчуття обстежуваних — аудіометрії. Проведення аудіометрії потребує наявності аудіометра, підготовленого персоналу і спеціально обладнаного кабінету. За допомогою сучасних аудіометрів досліджують слух методами тональної порогової, тональної надпорогової та мовної аудіометрії. Аудіометрія дозволяє виключити елемент переслуховування сигналів у разі вираженої асиметрії слухової чутливості. У таких випадках за допомогою аудіометрії можливе маскування вуха, що чує ліпше, тонами чи шумом аудіометра інтенсивністю 70–85 дБ.

Аудіометр складається з наступних основних частин: електроакустичного генератора різних акустичних сигналів (чистих тонів від 125 до 8000 Гц, шуму, вібрації); регулятора гучності; випромінювача звуків, який трансформує електричні сигнали в акустичні за допомогою передачі звукових коливань через повітряні телефони та через кістковий вібратор до досліджуваного; пристрою для розмови з пацієнтом; місце вмикання магнітофона в разі проведення мовної аудіометрії.

У деяких країнах світу застосування ліків, які мають ототоксичну дію, дозволяється лише за умови моніторингу концентрації лікувальних засобів у сироватці крові та моніторингу слуху на високих частотах 8–20 кГц, що дозволяє виявити ранні стадії ототоксичного ураження.

Тональна порогова аудіометрія призначена для дослідження порогів слухової чутливості до тонів фіксованих частот. Змінюючи частоту та силу звуку за допомогою спеціальних пристроїв, розміщених на панелі аудіометра, визначають поріг сприйняття тону (мінімальна інтенсивність акустичного сигналу, за якою виникає перше відчуття звуку). Спочатку визначають порогові сприйняття тонів за повітряною провідністю, а потім — за кістково-тканинною. Показники сприйняття звуків, проведених через повітря, характеризують стан звукопровідного апарату, а показники сприйняття звуків, проведених через кістку — стан звукосприймальної системи. Графічне зображення за даними кісткової та повітряної провідності для кожного вуха окремо називають аудіограмою. На графіку на осі абсцис позначається частота від 125 Гц до 8 кГц, а на осі ординат — втрата слуху в децибелах. За точку відліку беруть 0 дБ, тобто рівень слухо-

вої чутливості, приведений до нульового рівня фізіологічної частоти чутливості вуха.

Тональна надпорогова аудіометрія дозволяє оцінити функцію гучності, визначити топічну та провести диференціальну діагностику порушень слуху, оцінити функціональний стан звукового аналізатора. Для цього запропоновано багато тестів, але основним є виявлення функції гучності на площині слухового поля.

Надпорогова аудіометрія ґрунтується на явищі парадоксального наростання гучності (ПНГ), яке Фовлер (1937) назвав рекруїтментом (recruitment of loudness). Тест Фовлера використовують у хворих з однобічною приглухуватістю або із значною асиметрією слуху (понад 20 дБ). Спочатку проводять тональну аудіометрію. Далі у вухо, яке чує гірше, подається звук з інтенсивністю 10 дБ над порогом слуху, хворий його запам'ятовує, а потім підвищують інтенсивність звуку на здорове вухо чи те, що краще чує, до тих пір, доки гучність звуку стане однаковою на обидва вуха. При позитивному тесті (у разі ушкодження спірального органа) — на вухо, що краще чує треба дати набагато більшу надбавку інтенсивності звуку, ніж на хворе вухо для досягнення вирівнювання гучності.

Тест Люшера виконують для визначення гучності (застосовують поріг диференціації щодо інтенсивності звуку). Цей тест проводять за допомогою аудіометра, який має спеціальний модулюючий пристрій, що дозволяє відтворювати коливальний тон з частотою модуляції 2 Гц у разі зміни його інтенсивності від 0,2 до 6,0 дБ. Тест виконують на одній із частот — від 500 до 4000 Гц за допомогою кісткового вібратора. Спочатку визначають поріг сприйняття тону, а потім збільшують його на 40 дБ над порогом, після чого за допомогою модулюючого пристрою інтенсивність його підсилюють на 0,2, 0,4, 0,6 дБ і т. д. до тих пір, доки хворий відзначає збільшення гучності. У нормі та у хворих з ураженням звукопроведення поріг диференціації становить 1,0–1,5 дБ (в цих межах пацієнт розпізнає зміни інтенсивності тону). При ураженні спірального органа хворі розпізнають зміни інтенсивності тону в діапазоні 0,3–0,8 дБ і навіть менше. Якщо поріг диференціації збільшується до 2 дБ і більше (5–6 дБ) — це свідчить про ураження супракохлеарних структур головного мозку.

SISI-тест (Short Increment Sensitivity Index) — індекс чутливості до короткочасних підсилень інтенсивності. За даним тестом визначають скільки разів хворий помітив зростання гучності тону при повторних короткочасних підсиленнях звуку. Виконується наступним чином. У вухо подають рівний тон частотою 500 або 2000 Гц інтенсивністю 20 дБ над порогом сприйняття. Через певні проміжки часу (3–5 с) звук автоматично підсилюють на 1 дБ. Усього подається 20 підсилених сигналів. Потім обчислюється індекс малих приростів інтенсивності. Число підсилень, на які вказав хворий, помножують на 5 і записують у

відсотках. У нормі, при порушенні звукопровідного апарату та ретрокохлеарних структур звукового аналізатора індекс складає 0–20 % позитивних відповідей. Якщо уражений спіральний орган SISI-тест складає 70–100 % відповідей (14–20 підсилень звуку із 20), що свідчить про добре сприймання підсилення основного тону.

Пороги слухового дискомфорту вимірюють за рівнем інтенсивності тестувальних тонів, за яких звук сприймається як неприємно гучний. У нормі пороги слухового дискомфорту на низько- і високочастотні тони дорівнюють 70–85 дБ, на середньочастотні 90–100 дБ. При ураженні звукопровідного апарату та ретрокохлеарних структур звукового аналізатора відчуття слухового дискомфорту не досягається. При ураженні спірального органу пороги дискомфорту підвищуються — динамічний діапазон слуху звужується до 25–35 дБ, що погіршує сприйняття мови і часто є перешкодою для слухопротезування.

До інших надпорогових тестів відносяться: дослідження сприйняття ультразвуків за Б. М. Сагаловичем (погіршення їх сприйняття свідчить про ураження спірального органу), тональна аудіометрія на тлі шуму (шумова аудіометрія).

До об'єктивних електрофізіологічних методів дослідження функції слуху належить комп'ютерна аудіометрія. Суть методу полягає у проведенні реєстрації потенціалів, які відображають біоелектричну активність різних рівнів слухопровідних шляхів від рецепторів до кори головного мозку. За місцем локалізації відповідного електрода прийнято розрізняти завиткові та мозкові слухові викликані потенціали (СВП). До завиткових СВП відносять біопотенціали дії слухового нерву, а до мозкових — біопотенціали мозкових ядер, стовбуромозкових нейронів, активність слухової зони кори великого мозку. СВП за часом їх виникнення поділяють на 3 основні групи: коротко-, середньо- та довголатентні. Коротколатентні СВП є більш ранніми, виникають у перші 8–10 мс від початку подання звукового сигналу. Ці потенціали відображають реакцію волоскових клітин спірального органу та периферичних закінчень волокон слухового нерву. Час виникнення середньолатентних СВП складає від 8–10 мс до 50 мс від початку подачі звукового сигналу, а довголатентних — від 50 мс до 300 мс. Довголатентні СВП характеризують електричну активність слухової зони кори головного мозку. Проведення аналізу тривалості латентного періоду та амплітуди хвиль СВП дозволяє локалізувати патологічний процес — визначити ураження периферичних та центральних відділів звукового аналізатора.

Крім втрати слуху, аміноглікозидні антибіотики викликають вестибулярні розлади — запаморочення, нудоту, блювання, ністагм, порушення рівноваги, хиткість ходи. Причому вестибулярні розлади передують або виникають одночасно із порушенням слухового аналізатора.

У разі подразнення вестибулярного аналізатора виникають вестибулосенсорні, вестибуловегетативні та вестибулосоматичні реакції. Змі-

ни рівноваги, запаморочення, нудота є клінічними проявами ушкодження органу рівноваги у фтизіатричних хворих. Подібно до дії на орган слуху, їх вираженість може бути різною. Порушення вестибулярної (статокінетичної) функції, викликані антибіотиками, мають схильність до зворотного розвитку краще, ніж пошкодження слуху, які майже завжди є незворотними. Процес поліпшення вестибулярної функції може тривати місяцями, а то й роками. Це пов'язують з компенсаторними змінами в центральній нервовій системі. При цьому порушення рівноваги у осіб молодого віку компенсуються досить швидко, а в осіб похилого і старечого віку повільно і не в повній мірі. Тому всім пацієнтам обов'язково проводять дослідження спонтанного ністагму. Хворому, який знаходиться у сидячому положенні, пропонують фіксувати очима вказівний палець лікаря, розміщений на відстані 30–50 см. Лікар повільно відводить палець ліворуч і праворуч, уникаючи крайніх відведень очей пацієнта (оскільки при цьому може з'являтися установочний ністагм). Вестибулярний ністагм завжди двокомпонентний, ритмічний, ротаторно-горизонтальний або горизонтальний, дрібно- або середньорозмашистий. Розрізняють 3 ступеня спонтанного ністагму: ністагм 1 ст. виникає, якщо погляд спрямований у бік швидкого компонента при крайньому відведенні; ністагм 2 ст. виникає при погляді прямо і вперед; 3 ст. — при погляді у бік повільного компонента.

В інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії порушення рівноваги обумовлені токсичним впливом антибіотиків та продуктів їх обміну на рецепторні клітини гребнів півколових каналів і мають деякі особливості. Вестибулотоксичність спочатку може не проявитися, так як порушення рівноваги компенсує зоровий аналізатор. З огляду на це, для виявлення уражень органу рівноваги необхідно використовувати вестибулярні проби з виключенням зору (Журавский С.Г., Сетхиясиилан Т., Дегтярева Ю.А., 2005). Найбільш показовою є поза Ромберга. Хворого ставлять із заплющеними очима, приставленими одна до одної ступнями і простягнутими вперед руками з розчепіреними пальцями. При медикаментозній лабіринтопатії визначається нестійкість в позі Ромберга. Ця проба особливо чутлива, якщо поставити одну ногу перед другою (носик однієї ноги притискується до п'ятки другої) — так звана сенсibiliзована поза Ромберга. Якщо спостерігається нестійкість хворого в позі Ромберга або наявність спонтанного ністагму, обертальну пробу проводити не рекомендується.

РОЗДІЛ 6

ТИПИ ПОРУШЕННЯ СЛУХУ

У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

ПІД ЧАС ІНТЕНСИВНОЇ ФАЗИ ОСНОВНОГО

КУРСУ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

ЗА ДАНИМИ ТОНАЛЬНОЇ АУДИОМЕТРІЇ

За даними літератури частота виникнення гострої сенсоневральної приглухуватості коливається в широких межах — від 2,2 % за даними А. А. Гюльхасян до 40,8 % за даними А. А. Ейвазова та до 80 % за даними Maier. На думку деяких авторів токсичний вплив на слуховий аналізатор при застосуванні аміноглікозидних антибіотиків можна вважати майже постійним ускладненням. Такі широкі межі коливань частоти цього ускладнення за результатами досліджень різних авторів у великій мірі обумовлені гіпер- або гіподіагностикою. Це пояснюється тим, що ретельна діагностика гострої сенсоневральної приглухуватості з використанням технічних засобів контролю у хворих на туберкульоз легень протягом основного курсу антимікобактеріальної терапії не проводиться, і такі дані відсутні як в Україні, так і за кордоном.

У багатьох випадках гостру сенсоневральну приглухуватість не вдається діагностувати своєчасно через те, що хворі не пред'являють скарг на ранніх стадіях цього ускладнення. Частіше пацієнти звертають увагу на погіршення слуху тоді, коли ускладнення характеризується середнім і тяжким перебігом. Крім того, діагностика і моніторинг гострої сенсоневральної приглухуватості не проводяться належним чином. На даний час не всі протитуберкульозні заклади мають у своєму штаті вузького спеціаліста — отоларинголога, який би був професійно обізнаний щодо даної проблеми і володів функціональними методами діагностики та контролю слуху, що призводить до несвоєчасної діагностики ускладнення.

Ми провели дослідження слуху за допомогою технічних засобів контролю у 20 хворих на МРТБ легень, які скаржились на зниження слуху протягом

основного курсу антимікобактеріальної терапії. В результаті проведеного дослідження було встановлено, що не кожен випадок «зниження слуху» у хворих на МРТБ є наслідком гострої сенсоневральної приглухуватості, а тому і прогноз ускладнення у кожному конкретному випадку є різним.

Під спостереженням знаходилось 20 пацієнтів на МРТБ легень (9 чоловіків і 11 жінок у віці від 20 до 50 років), у яких зниження слуху виникло в період проведення основного курсу антимікобактеріальної терапії із застосуванням індивідуалізованих режимів відповідно до тесту медикаментозної чутливості МБТ. Схеми лікування включали піразинамід, канаміцин або капреоміцин, левофлоксацин або моксифлоксацин, протіонамід, циклосерин, ПАСК.

При об'єктивному огляді ЛОР-органів використовувались загальноприйняті методики: передня та задня риноскопія, фарингоскопія та отоскопія. Дослідження функції звукового аналізатора проводили за допомогою «живої» мови (шепітної та розмовної), камертонів, аудіометра.

Із технічних засобів діагностики і контролю функції слухового аналізатора застосовували тональну порогову аудіометрію. Аудіометричні дослідження проводились у звукоізолюваному приміщенні, в якому рівень шуму не перевищував 30-35 дБ. Тональна аудіометрія проводилась на апараті «Interacustics AD 229-b» (Данія) за методикою виробника апаратури. Пороги сприйняття тонів по повітряній і кістковій провідності визначались в діапазоні 125–8000 Гц.

Із камертональних методів дослідження проводились досліді Вебера, Рінне, Швабаха, Бінга, Федерічі.

Дослідження функції вестибулярного аналізатора проводили за стандартними методиками (дослідження спонтанного ністагму, дослідження в позі Ромберга, оберտальна проба).

Усі хворі скаржилися на сильний шум у вухах, запаморочення, головний біль, зниження слуху, погіршення розбірливості мови та погіршення сну. Але при більш ретельному клінічному отоларингологічному дослідженні та за результатами технічних засобів діагностики і контролю були визначені три основні типи медикаментозних ускладнень, які супроводжувались кохлео-вестибулярною дисфункцією.

У 12 (60 %) із 20 хворих спостерігалися клінічні ознаки гострої сенсоневральної приглухуватості (Шепітна мова (Ш.м.) — AD ($2,9 \pm 0,3$) м., AS ($2,7 \pm 0,4$) м; латералізація звуку у вухо, що краще чує, укорочений дослід Швабаха, позитивні досліді Рінне і Бінга), ознаки медикаментозної лабіринтопатії (у 3-х хворих визначався спонтанний ністагм, у 7-ми — позитивна проба Ромберга, у зв'язку з чим оберտальна проба не проводилась у всіх хворих). Вестибулярні порушення у 7 хворих із 12 виникали раніше, ніж кохлеарні.

Аудіометричні криві, як за кістковою, так і за повітряною провідністю носили різко низхідний характер на частотах 2000–8000 Гц з найбільшим

зниженням порогів або обривом на високих частотах (4000–8000 Гц). В зоні 125–2000 Гц пороги були незначно змінені і знаходились в межах 10–20 дБ. Такий тип аудіограм, з відсутністю кістково-повітряного розриву, свідчив про ураження звукосприймаючого апарату і відсутність резервів завитки на високих частотах.

Цій категорії хворих протягом основного курсу антимікобактеріальної терапії додатково призначали антиневритну терапію (АТФ, вітаміни групи В: В1, В6, В12), дезінтоксикаційну терапію, гепатопротектори, проводили санацію жовчовивідних шляхів, корекцію дисбактеріозу. Суб'єктивно пацієнти відмічали незначне зменшення шуму у вухах, головного болю, деяке покращення розбірливості мови, нормалізацію сну. Але аудіометричні показники після закінчення основного курсу хіміотерапії майже не змінювались. У 5 випадках спостерігалось незначне покращення слуху, а у 7 – тенденція до погіршення, що свідчило про незворотні порушення (рис. 6.1).

РЕЗУЛЬТАТИ ТОНАЛЬНОЇ АУДИОМЕТРІЇ

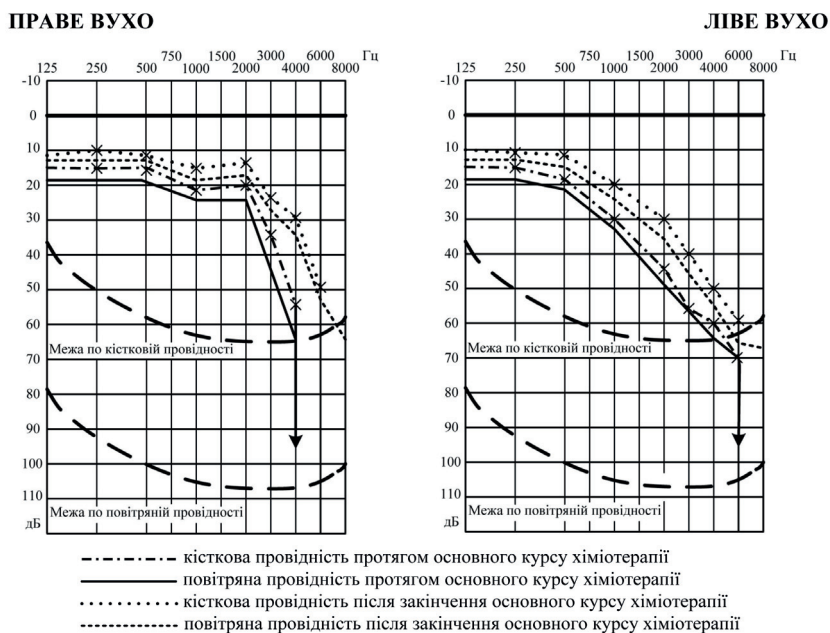


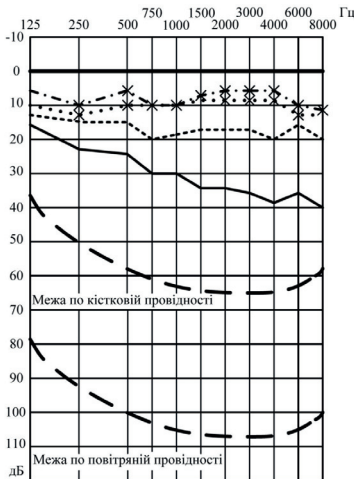
Рис. 6.1. Результати тональної аудіометрії хворого на МРТБ легень з гострою сенсоневральною приглухуватістю протягом основного курсу антимікобактеріальної терапії та після його завершення.

Другим видом медикаментозних ускладнень був двобічний євстахеїт, який виникав внаслідок загострення хронічного вазомоторного риніту при вираженому медикаментозному астеноневротичному синдромі і вегетативних розладах. Цей вид ускладнень виявлено у 5 (25 %) із 20 досліджуваних хворих. При клінічному дослідженні Ш.м. – AD ($3,9 \pm 0,4$) м., AS ($4,0 \pm 0,3$) м; латералізація звука у вухо, що гірше чує, або утруднення при визначенні латералізації звука, подовжений дослід Швабаха, негативні досліди Рінне і Бінга), обертальна проба II-III ступеню.

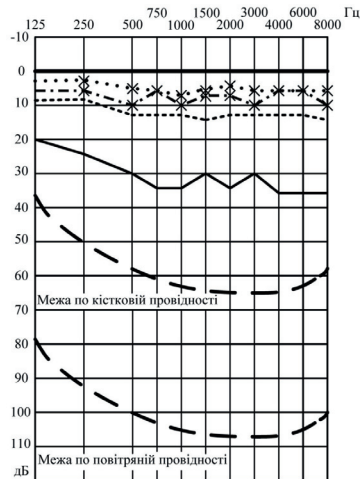
Аудиометричні криві, як за кістковою, так і за повітряною провідністю носили горизонтальний характер. На всіх частотах від 125 Гц до 8000 Гц пороги за кістковою провідністю знаходились в межах 0–20 дБ. Проте при цьому спостерігався кістково-повітряний розрив в межах 20–50 дБ. Такий тип аудіограм, з наявністю кістково-повітряного розриву, свідчив про ураження звукопровідної системи (легкого та середнього ступеню тяжкості), що відбувалось за ра-

РЕЗУЛЬТАТИ ТОНАЛЬНОЇ АУДИОМЕТРІЇ

ПРАВЕ ВУХО



ЛІВЕ ВУХО



- — — — — кісткова провідність протягом основного курсу хіміотерапії
- повітряна провідність протягом основного курсу хіміотерапії
- кісткова провідність після закінчення основного курсу хіміотерапії
- повітряна провідність після закінчення основного курсу хіміотерапії

Рис. 6.2. Результати тональної аудіометрії хворого на МРТБ легень з двобічним євстахеїтом протягом основного курсу антимікобактеріальної терапії та після його завершення.

хунок вегето-судинних розладів і порушення прохідності слухової труби (рис. 6.2). Хворим призначалось додаткове обстеження – тимпанометрія.

Цій категорії хворих протягом основного курсу антимікобактеріальної терапії призначали профілактичний курс антиневритної терапії, дезінтоксикаційної терапії, а також проводилось місцеве лікування вазомоторного риніту та відновлення прохідності слухової труби. Пацієнтам додатково призначали антигістамінні назальні спреї (Алергоділ, Кромогексал), санацію носоглотки розчином морської солі 2 рази на день, 3 % протаргол – краплі в ніс, судинозвужуючі краплі в ніс, пневмомасаж барабаних перетинок та продування слухових труб за загальноприйнятими методиками.

Протягом лікування пацієнти відмічали зменшення шуму та відчуття закладеності у вухах, головного болю, нормалізацію сну, а після закінчення основного курсу антимікобактеріальної терапії – відновлення слуху. За даними тональної аудіометрії відзначали зникнення або значне зменшення кістково-повітряного розриву, що об'єктивно підтверджувало нормалізацію функції слуху у досліджуваних хворих (рис. 6.2).

Третій вид медикаментозних ускладнень з кохлео-вестибулярною дисфункцією спостерігався у хворих з наявністю медикаментозної енцефалопатії. Діагноз медикаментозної енцефалопатії встановлював лікар-невропатолог.

Даний вид ускладнень виявлено у 3 (15 %) із 20 досліджуваних. Пацієнти скаржилися на виражене запаморочення, іноді нудоту, хиткість ходи. При дослідженні слуху шепітною мовою хворі були невпевнені у своїх відповідях. Пацієнти відмічали утруднення при визначенні латералізації звука, а також при проведенні дослідів Швабаха, Рінне і Бінга). У цього контингенту хворих визначено порушення уваги і зосереджуваності.

Аудіометричні криві, як за кістковою, так і за повітряною провідністю, носили горизонтальний характер. На всіх частотах від 125 Гц до 8000 Гц пороги за кістковою і повітряною провідністю знаходились в межах 0–20 дБ, що відповідало межам норми (рис. 6.3). Цій категорії хворих протягом основного курсу антимікобактеріальної терапії призначали курс антиневритної та дезінтоксикаційної терапії, а також спостереження у невропатолога.

Отже, медикаментозні ускладнення з боку центральної нервової системи, які виникли на тлі антимікобактеріальної терапії, імітували «порушення слуху». Після закінчення основного курсу антимікобактеріального лікування пацієнти суб'єктивно відмічали поступове «відновлення слуху», зменшення запаморочення, нормалізацію ходи. Показники тональної аудіометрії залишалися в межах норми (рис. 6.3).

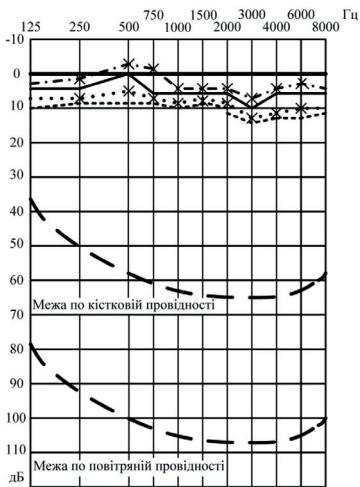
Таки чином, можна виділити основні фактори, які сприяють гіпер- або гіподіагностиці гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на МРТБ легень протягом основного курсу антимікобактеріальної терапії:

- несвоєчасне виявлення хворих з кохлео-вестибулярною дисфункцією;
- відсутність вузьких спеціалістів невропатологів і отоларингологів, які володіють сучасними технічними засобами діагностики і контролю медикаментозних ускладнень, в більшості протитуберкульозних закладів;
- необхідність диференціювати як мінімум 3 типи медикаментозних ускладнень (гострої сенсоневральної приглухуватості, двобічного євстахеїту, медикаментозної енцефалопатії), які супроводжуються «зниженням слуху», за допомогою технічних засобів контролю;

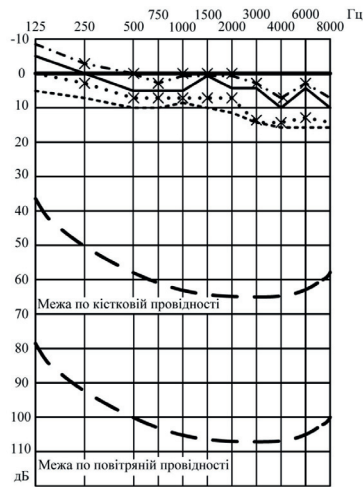
Підводячи підсумки, можна зробити висновки про те, що у фтизіатричній практиці протягом проведення основного курсу антимікобактеріальної терапії у хворих на МРТБ легень має місце гіпер- або гіподіагностика гострої сенсоневральної приглухуватості, в результаті чого об'єктивні дані про розповсюдженість цього ускладнення відсутні. При проведенні основного курсу антимікобактеріальної терапії у хворих на МРТБ виникають різні види меди-

РЕЗУЛЬТАТИ ТОНАЛЬНОЇ АУДИОМЕТРІЇ

ПРАВЕ ВУХО



ЛІВЕ ВУХО



- · — · — · — кісткова провідність протягом основного курсу хіміотерапії
- — — — — повітряна провідність протягом основного курсу хіміотерапії
- · · · · кісткова провідність після закінчення основного курсу хіміотерапії
- · · · · повітряна провідність після закінчення основного курсу хіміотерапії

Рис. 6.3. Результати тональної аудіометрії хворого на МРТБ з медикаментозною енцефалопатією протягом основного курсу антимікобактеріальної терапії та після його завершення (показники тональної аудіометрії – в межах норми).

каментозних ускладнень, які суб'єктивно супроводжуються синдромом «зниження слуху» – гостра сенсоневральна приглухуватість, двобічний євстахеїт та медикаментозна енцефалопатія. Ці ускладнення можуть бути диференційовані тільки за допомогою технічних засобів контролю і на підставі заключень вузьких спеціалістів – отоларинголога і невропатолога. Застосування технічних засобів контролю дозволяє своєчасно визначати різні види медикаментозних ускладнень з синдромом «зниження слуху», призначати адекватне лікування та орієнтувати хворого на подальший прогноз.

Гостра сенсоневральна приглухуватість є незворотнім ускладненням довготривалої антимікобактеріальної терапії у хворих на МРТБ легень. Два інших ускладнення – євстахеїт і медикаментозна енцефалопатія в більшості випадків мають зворотній характер – «відновлення слуху» після закінчення основного курсу антимікобактеріальної терапії. У деяких випадках ці ускладнення носять змішаний характер.

Широке втілення аудіометричних засобів контролю у фтизіатричну практику дозволить отримувати об'єктивні дані про розповсюдженість медикаментозних ускладнень з кохлео-вестибулярною дисфункцією серед хворих на МРТБ, які виникають протягом основного курсу антимікобактеріальної терапії. Також це дозволить нівелювати один з ризиків гіпердіагностики сенсоневральної приглухуватості - відміну аміноглікозидів, що негативно впливає на ефективність подальшого лікування хворих на МРТБ.

Наведені дані свідчать, що аудіометричний контроль у фтизіатричних хворих доцільно проводити, починаючи з моменту призначення антимікобактеріальної терапії, протягом її проведення – до повного закінчення лікування. Таким чином, під час аудіометричного контролю стане можливим відслідкувати перші об'єктивні ознаки виникнення кохлео-вестибулярних дисфункцій, гострої сенсоневральної приглухуватості, і своєчасно призначати адекватне лікування ускладнень.

Одним з ризиків гіпердіагностики сенсоневральної приглухуватості є відміна аміноглікозидів, що негативно впливає на ефективність подальшого лікування хворих на МРТБ.

РОЗДІЛ 7

АКТУАЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЇ ТА АУДИОМЕТРІЇ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ МЕДИКАМЕНТОЗНИХ УСКЛАДНЕНЬ З БОКУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ПРОТЯГОМ ОСНОВНОГО КУРСУ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

При проведенні поліхіміотерапії виникають певні труднощі, пов'язані з виявленням препарату (або препаратів), застосування яких стало причиною виникнення побічних реакцій.

У випадках непереносимості антимікобактеріального препарату або появи серйозних побічних реакцій на тлі застосування того чи іншого ПТЛЗ, хворому індивідуально підбирається альтернативне лікування. Тому на теперішній час поряд зі стандартними режимами антимікобактеріальної терапії широко застосовують індивідуальні. Але при всіх вище зазначених заходах повністю уникнути медикаментозних побічних явищ при лікуванні хворих на МРТБ неможливо.

Особливої уваги потребують негативні впливи антимікобактеріальної терапії на центральну та периферичну нервову систему. При цьому, крім загальної токсичної дії, багатьом ПТЛЗ властиві нейроспецифічні ефекти. Так, препарати групи аміноглікозидів викликають ураження вестибуло-кохлеарного нерву (VIII пара); етамбутол погіршує функцію зорового аналізатора, циклосерин, протіонамід та фторхінолони можуть викликати неврологічні побічні реакції як з боку периферичної, так і центральної нервової систем. Втрату слуху при гострій медикаментозній сенсоневральній приглухуватості

та втрату зору відносять до побічних ускладнень, які усунути практично неможливо.

Крім втрати слуху, аміноглікозидні антибіотики викликають вестибулярні розлади, які випереджають або виникають одночасно із порушенням слухового аналізатора. Ототоксичні побічні реакції при застосуванні аміноглікозидів нашаровуються на побічні ефекти інших препаратів, які входять до складу антимікобактеріальної терапії, посилюючи токсичний вплив на нервову тканину.

Дослідження, проведені в терапевтичних клініках Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», довели, що не кожен випадок «зниження слуху» у хворих на мультирезистентний туберкульоз є наслідком гострої сенсоневральної приглухуватості. Встановлено, що при проведенні основного курсу антимікобактеріальної терапії у хворих на МРТБ легень виникають різні види медикаментозних ускладнень, які суб'єктивно супроводжуються синдромом «зниження слуху», а саме — гостра сенсоневральна приглухуватість, двобічний євстахеїт у хворих з вегетативними розладами та медикаментозна енцефалопатія.

Відсутність вузьких спеціалістів у штаті більшості протитуберкульозних закладів, неможливість направити хворого на консультацію в спеціалізований неврологічний та отоларингологічний заклад в період проведення інтенсивної фази основного курсу антимікобактеріальної терапії, коли хворий продовжує виділяти мікобактерії, призводить до несвоечасної діагностики вказаних ускладнень, а деякі випадки медикаментозної енцефалопатії часто залишаються недіагностованими. При відсутності спеціальної діагностичної апаратури замість діагнозу медикаментозної енцефалопатії лікарем-невропатологом часто встановлюється діагноз астеноневротичний синдром. Зазначимо, що медикаментозна енцефалопатія у хворих на МРТБ може розвиватися на тлі судинної та дисметаболічної енцефалопатії, причиною якої можуть бути печінкова, ниркова, серцево-судинна недостатність (гіпертонічна хвороба, ІХС, атеросклероз в тяжкій формі) та загострення ендокринної патології. У таких випадках для диференційної діаностики необхідно проводити комплекс спеціальних лабораторних досліджень та магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку. Але ці методи дослідження не можуть дати повної характеристики медикаментозним ускладненням з боку нервової системи.

Застосування у фтизіатричній практиці таких технічних засобів діагностики і контролю як електроенцефалографія (ЕЕГ) і аудіометрія дозволить своєчасно визначати різні види медикаментозних ускладнень, діагностувати органічні та функціональні порушення з боку центральної і периферичної нервової системи, диференціювати синдром «зниження слуху» за його патогенетичними ознаками в кожному конкретному випадку, призначати адекватне лікування та орієнтувати хворого на подальший прогноз ускладнення.

Незворотне порушення слуху виникає у деяких хворих після прийому антибіотиків аміноглікозидного ряду (стрептоміцину, канаміцину, амікацину). Зворотня приглухуватість може розвиватися при прийомі деяких сечогінних препаратів, антибіотиків із групи макролідів і нестероїдних протизапальних лікарських засобів. При цьому зниження слуху може виникати гостро або поступово.

Гостра сенсоневральна приглухуватість розвивається протягом декількох діб. У разі, коли розвиток приглухуватості триває більше семи діб, але менше одного місяця, прийнято говорити про підгостру приглухуватість. Хронічна сенсоневральна приглухуватість розвивається на тлі проведення антимікобактеріальної терапії поступово протягом місяців або навіть років. Виділяють стабільну і прогресуючу стадії хронічної сенсоневральної приглухуватості.

При всіх видах приглухуватості можуть спостерігатися різні ступені зниження слуху - від легкої приглухуватості до повної глухоти. Виділяють наступні ступені зниження слуху:

- I ступінь — втрата слуху, при якій пацієнт не сприймає звуки мовного діапазону, що не перевищують 26-40 дБ;
- II ступінь — втрата слуху, при якій пацієнт не сприймає звуки мовного діапазону, що не перевищують 41-55 дБ;
- III ступінь — втрата слуху, при якій пацієнт не сприймає звуки мовного діапазону, що не перевищують 56-70 дБ;
- IV ступінь — втрата слуху, при якій пацієнт не сприймає звуки мовного діапазону, що не перевищують 71-90 дБ.

У разі, коли хворий не чує звуки мовного діапазону потужністю понад 90 дБ, йому виставляється діагноз «глухота».

Із технічних засобів діагностики і контролю функції слухового аналізатора застосовують акуметрію, тональну порогову і мовну аудіометрію. Аудіометричні дослідження проводять в звукоізолюваному приміщенні, в якому рівень шуму не перевищує 30-35 дБ. Тональна аудіометрія проводиться на стаціонарних апаратах в сурдологічних кабінетах або на поліклінічних аудіометрах типу «Interacustics AD 629». Пороги сприйняття тонів по повітряній і кістковій провідності визначаються в діапазоні 125–8000 Гц. Мовна аудіометрія виконується при настроюванні аудіометра по абсолютній шкалі, де нульовий рівень звукового тиску складає $P_0 = 2 \times 10^{-5}$ Па. При відтворенні мовного матеріалу в якості кінцевого підсилювача використовують підсилювач аудіометра. Для мовної аудіометрії застосовують мовні тести на українській мові.

Із камертональних методів дослідження проводять досліді Вебера, Рінне, Швабаха, Бінга, Федерічі.

Дослідження функції вестибулярного аналізатора проводять за стандартними методиками: дослідження спонтанного ністагму, оберտальна проба,

дослідження в позі Ромберга. В лабораторіях спеціалізованих закладів оториноларингологічного та неврологічного профілю проводиться комп'ютерна стабілометрія — реєстрація коливань центра ваги тіла пацієнта на стабілоплатформі у різних площинах. Результати дослідження обробляються комп'ютером.

Але для більш об'єктивного уявлення про патологічні зміни нервової системи, які спостерігаються протягом інтенсивної фази основного курсу хіміотерапії у хворих на МРТБ, доцільно проводити ЕЕГ із застосуванням викликаних потенціалів.

ЕЕГ — чутливий метод дослідження, який відображає найменші зміни функції кори головного мозку і глибинних мозкових структур, забезпечуючи мілісекундну розділну здатність у часі, чого не дозволяють інші методи дослідження мозкової активності. Крім того, ЕЕГ дає можливість проводити якісний та кількісний аналіз функціонального стану головного мозку та його реакцій на дію специфічних подразників.

Для виділення на ЕЕГ патологічних ознак її аналізують. Основними поняттями, на які спирається характеристика ЕЕГ, є середня частота коливань, їх максимальна амплітуда та їх фаза. При цьому оцінюють відмінність кривих ЕЕГ на різних каналах та їх динаміку у часі.

Сумарна фоновая ЕЕГ кори і підкіркових утворень мозку пацієнта варіює в залежності від рівня філогенетичного розвитку і відображає цитоархітектонічні і функціональні особливості структур мозку. ЕЕГ складається з різних за частотою повільних коливань. Сучасна класифікація частот ЕЕГ відповідає основним діапазонам, яким присвоєно назви букв грецького алфавіту (дельта — 0,5-3 Гц, тета — 4-8 Гц, альфа — 8-13 Гц, бета — 14-40 Гц, гамма — вище 40 Гц). Залежно від частотного діапазону, амплітуди, форми хвилі, топографії і типу реакції розрізняють певні ритми ЕЕГ, які також позначають буквами грецького алфавіту — альфа-ритм, бета-ритм, гамма-ритм, дельта-ритм, тета-ритм, каппа-ритм, мю-ритм, сигма-ритм та ін. Вважається, що кожен такий «ритм» відповідає певному стану мозку і пов'язаний з певними церебральними механізмами. Але на сьогодні такі дослідження у хворих на МРТБ не проводились. Тому відповідні дані в літературних джерелах відсутні.

Дослідження сумарної фоновой ЕЕГ дозволяє оцінити ступінь токсичного впливу ПТЛЗ на клітини кори головного мозку та підкіркових утворень, а також проводити моніторинг цих змін. Проте крім загальної токсичної дії, багатьом ПТЛЗ властиві специфічні нейротоксичні ефекти, а саме: вегетативні розлади, периферична полінейропатія, ураження вестибуло-кохлеарного нерву, зорового аналізатора. Дослідити такі специфічні впливи на нервову систему та вивчити їх перебіг в динаміці можливо за допомогою викликаних потенціалів. На сьогодні такі можливості на українському ринку мають наступні сучасні апарати: «НЕЙРОН-СПЕКТР-4/ВПМ» - 29-канальний багато-

.....
функціональний комплекс для проведення нейрофізіологічних досліджень та «НЕЙРОН-СПЕКТР-5» - 41-канальний багатофункціональний комплекс для проведення нейрофізіологічних досліджень (ТОВ «СПЕКТРОМЕД УКРАЇНА»).

Під поняттям «викликаний потенціал» (ВП) розуміють електричну реакцію мозку на зовнішній подразник або на виконання розумового (когнітивного) завдання. Найбільш широко використовують наступні подразники: візуальні — для реєстрації зорових ВП, звукові — для реєстрації слухових ВП та електричні — для реєстрації сомато-сенсорних ВП. Запис ВП проводять за допомогою електроенцефалографічних електродів, які розташовують на поверхні голови. Залежно від часу появи реакції після застосування стимулу всі ВП прийнято розділяти на коротко-латентні (до 50 мілісекунд), середньо-латентні (50-100 мс) і довго-латентні (понад 100 мс). Особливим різновидом ВП є моторні викликані потенціали, які реєструються з м'язів кінцівок у відповідь на транскраніальне електричне або магнітне подразнення моторної зони кори (транскраніальна магнітна стимуляція). Моторні ВП дозволяють здійснювати оцінку функції кортико-спінальних (моторних) систем мозку. Проведення методики ВП є високочутливою, але доволі складною процедурою. Її інтерпретація (верифікація діагнозу) потребує високої кваліфікації дослідника і обов'язкового контролю отриманого результату через деякий час.

В Україні досліджувались показники аудіометрії та ЕЕГ у робітників «шумових» професій (Шидловська Т. В., Заболотний Д. І., Шидловська Т. А., 2006), але у хворих на туберкульоз протягом основного курсу антимікобактеріальної терапії подібні дослідження не проводились. Звертаючи увагу на те, що медикаментозні ускладнення у цієї категорії хворих носять системний характер, при проведенні ЕЕГ доцільно визначати не тільки слухові ВП, а проводити дослідження ВП у комплексі (слухових, зорових, сомато-сенсорних, моторних).

Таким чином, своєчасне виявлення хворих з медикаментозними ускладненнями з боку нервової системи при застосуванні стандартних та індивідуальних режимів антимікобактеріальної терапії можливе лише при застосуванні об'єктивних методів дослідження — ЕЕГ з ВП та аудіометрії в комплексі з лабораторними методами дослідження та МРТ головного мозку.

Тому актуальним на сьогодні є зосередження уваги фахівців на вирішенні наступних задач:

1. Дослідження розповсюдженості медикаментозних ускладнень з боку нервової системи у хворих на МРТБ протягом проведення основного курсу антимікобактеріальної терапії. Ці ускладнення можуть бути диференційовані тільки за допомогою технічних засобів контролю і на підставі заключень вузьких спеціалістів — отоларинголога, офтальмолога і невропатолога.

2. Застосування технічних засобів контролю дозволить своєчасно діагностувати різні медикаментозні ускладнення з боку нервової системи при проведенні стандартних та індивідуальних курсів антимікобактеріальної терапії, диференціювати різні види медикаментозних ускладнень, оперативно корегувати «індивідуальний» курс антимікобактеріальної терапії для запобігання розвитку уражень нервової системи, призначати адекватне лікування та орієнтувати хворого на подальший прогноз ускладнення.

3. Широке втілення ЕЕГ з ВП та аудіометрії у фтизіатричну практику дозволить отримати об'єктивні дані про розповсюдженість медикаментозних ускладнень з боку нервової системи серед хворих на МРТБ легень, які виникають протягом основного курсу антимікобактеріальної терапії, та проводити моніторинг перебігу цих ускладнень.

Дані дослідження доцільно проводити на початку лікування, а потім кожні 1-3 місяці протягом прийому антимікобактеріальної терапії. При виявленні медикаментозних ускладнень з боку нервової системи контрольні дослідження рекомендується проводити кожен місяць або частіше (за показаннями) для корекції антимікобактеріальної та антиневритної терапії.

РОЗДІЛ 8

ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ ГОСТРОЇ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЇ ПРИГЛУХУВАТОСТІ У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ІНТЕНСИВНУ ФАЗУ ОСНОВНОГО КУРСУ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

Не дивлячись на те, що останнім часом має місце тенденція до зниження показника захворюваності на туберкульоз, проблема лікування МРТБ в Україні набуває все більшого медико-соціального значення. Це пов'язано як зі складнощами підбору ефективних режимів антимікобактеріальної терапії згідно з профілем медикаментозної чутливості МБТ, так і з рядом побічних ефектів, які виникають протягом інтенсивної фази основного курсу лікування туберкульозу.

Для попередження переривання антимікобактеріальної терапії внаслідок побічних реакцій лікар-фтизіатр повинен враховувати усі фактори ризику їх виникнення, вживати профілактичних заходів для їх попередження та проводити лікування у разі виникнення ускладнень, обирати оптимальний режим антимікобактеріальної терапії та дозування ПТЛЗ у пацієнтів із груп ризику, проводити моніторинг побічних реакцій протягом основного курсу антимікобактеріальної терапії.

Виникнення нейротоксичних побічних реакцій попереджують призначенням АТФ та вітамінів групи В: В₁, В₆, В₁₂ по 2,0 мл внутрішньом'язово через день. Добре зарекомендували себе такі препарати як нейровітан, нейрорубін, мільгама, які можна призначати спочатку внутрішньом'язово, а потім перорально.

Профілактику розвитку гепатотоксичних реакцій, які негативно впливають на реологічні властивості крові і також можуть призводити до виникнення гострої сенсоневральної приглухуватості, проводять шляхом призначення гепатопротекторів, жовчогінних препаратів. Із появою перших симптомів токсичної реакції (нудота, втрата апетиту) необхідно визначити біохімічні показники

функції печінки і, якщо рівень АЛТ буде мати 5-разове або більше підвищення, припинити прийом препаратів на термін, доки біохімічні показники функції печінки не придуть до норми. Протягом всього курсу хіміотерапії пацієнтам рекомендується санація жовчовивідних шляхів та прийом гепатопротекторів. Призначають жовчогінний збір №2, який чередують з іншими жовчогінними засобами, карсил, артишок, гепабене, есенціалє. Проводиться корекція дисбактеріозу із застосуванням пребіотика лактулози і пробіотиків.

При виникненні у хворого гострої сенсоневральної приглухуватості слід пам'ятати, що проводити лікування ускладнення в інтенсивну фазу основного курсу антимікобактеріальної терапії доводиться в умовах, коли основний етіологічний фактор ускладнення не усувається. Хворий продовжує приймати ПТЛЗ у повному обсязі, щоб не знизити ефективність лікування основного захворювання.

Є ще один момент, який не дозволяє своєчасно діагностувати і розпочати адекватне лікування ускладнення. Пов'язаний він з тим, що на тлі симптомів інтоксикації з приводу основного захворювання, хворий не зразу звертає увагу на клінічні симптоми гострої сенсоневральної приглухуватості — запаморочення, шум у вухах, зниження слуху і розбірливості мови. Як правило, хворі пред'являють скарги на ці симптоми, коли ускладнення досягає середнього або тяжкого ступеню. При гострій сенсоневральній приглухуватості випадіння слуху відбувається на високих частотах — 2000 Гц і вище. Тому при збереженні слуху на частотах до 1000 Гц або до 2000 Гц при силі звуку до 20 Дб, хворий розрізняє шепітну мову майже на відстані 5 м, що також сприяє утрудненню діагностики ускладнення при огляді пацієнта лікарем-отоларингологом без проведення аудіометричного дослідження. А це веде до того, що несвоєчасно діагностоване ускладнення в інтенсивну фазу основного курсу антимікобактеріальної терапії призводить до стрімкого прогресування гострої сенсоневральної приглухуватості, та як наслідок — до повної втрати слуху.

Такі особливості клінічного перебігу, діагностики і лікування гострої сенсоневральної приглухуватості свідчать про те, що кожному хворому на початку і в процесі інтенсивної фази основного курсу антимікобактеріальної терапії необхідно проводити аудіометричне дослідження, що дозволить своєчасно діагностувати і проводити адекватне лікування ускладнення. Наказом МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»» рекомендується проводити регулярний моніторинг ототоксичних реакцій. Аудіограма проводиться на початку лікування, а потім кожні 3 місяці протягом прийому аміноглікозидів.

Таким чином, стандартна схема профілактики та лікування (без застосування судинних препаратів) гострої сенсоневральної приглухуватості по-

винна включати: вітаміни групи В, пантотенат кальцію, гліцин, АТФ, санацію жовчовивідних шляхів, зменшення доз або відміну ототоксичних антибіотиків. Але на сьогодні не розроблено загальноприйнятих підходів до усунення ототоксичних побічних реакцій на різних етапах проведення антимікобактеріальної терапії. Розробка стандартних схем профілактики та лікування гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень в інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії, які б стали загальноприйнятими, є досить актуальною. Тому в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» проведено дослідження, метою якого було вивчення частоти розвитку ототоксичних реакцій в умовах тривалого застосування аміноглікозидів у хворих на МРТБ, та розробка методів їх профілактики та лікування.

В дослідження було включено 433 хворих на МРТБ легень, до схеми антимікобактеріальної терапії яких входили аміноглікозиди або капреоміцин. Усі пацієнти лікувались у терапевтичних відділеннях ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» з 2007 по 2012 роки.

Згідно з визначенням реєстраційних груп відповідно до проведеного попереднього лікування, хворі були розподілені наступним чином: «новий випадок» — 79 осіб; «повторне лікування» — 354, з них «лікування після невдачі 1-го курсу хіміотерапії» — 96 хворих, «лікування після перерви» — 40 пацієнтів, «рецидив» — 95 хворих відповідно; «хронічний туберкульоз» (неефективне лікування протягом 2 років та більше) мали 123 хворих. Туберкульозний процес був поширеним у 355 (82,0 %) обстежуваних з ураженням однієї та обох легень. Клінічні прояви туберкульозу у вигляді бронхо-легеневого та інтоксикаційного синдромів визначались у 337 (77,8 %) пацієнтів, лише бронхо-легеневого — у 96 (22,2 %). Вік хворих становив $(34,1 \pm 0,6)$ років, переважали чоловіки — 278 (64,2 %).

Пацієнти були розподілені на 3 групи: 176 осіб, які отримували канаміцин (Km), 165 був призначений амікацин (Am), 92 — капреоміцин (Cm). Крім цих ліків, в схему терапії входили ще 5 препаратів: піразинамід, етамбутол, левофлоксацин або моксифлоксацин, теризидон або циклосерин, парааміносаліцилова кислота. Інтенсивна фаза тривала 8 міс.

Була розроблена схема профілактики розвитку ототоксичних побічних реакцій від протитуберкульозних препаратів. Протягом інтенсивної фази хіміотерапії, коли використовувались аміноглікозиди або капреоміцин, виникнення нейротоксичних побічних реакцій попереджалося призначенням АТФ та вітамінів групи В: В₁, В₆, В₁₂ — по 2,0 внутрішньом'язово (2 міс), а далі — в таблетованих формах (нейровітан, нейрорубін, міальгама) до кінця інтенсивної фази. Для усунення проявів медикаментозної інтоксикації і корекції рео-

логічних властивостей крові ми застосовували синтетичні плазмозамінники з підвищеними осмолярними властивостями та комплексом електролітів 1 раз на тиждень протягом інтенсивної фази хіміотерапії. При появі гострої сенсоневральної приглухуватості до цих препаратів додавався кальцію пантотенат до завершення прийому аміноглікозидів/капреоміцину. У разі тяжких проявів ототоксичних реакцій (клінічні симптоми гострої сенсоневральної приглухуватості – запаморочення, шум у вухах, зниження слуху) аміноглікозиди відмінялись і зазначене лікування застосовувалось ще протягом 4 тижнів. В цих випадках через тиждень додавали судинні препарати. Нетяжкі прояви гострої сенсоневральної приглухуватості діагностувались під час моніторингу функції слуху (аудіометрії). Частота і тяжкість ототоксичних реакцій вивчались окремо для кожного препарату, якому властивий цей ефект.

Накопичення даних та їх математична обробка проводились за допомогою ліцензійних програмних продуктів, статистична обробка виконувалась за допомогою математичних і статистичних можливостей MS Excel.

Побічні реакції від комплексної антимікобактеріальної терапії спостерігались з перших діб лікування (алергічні, диспепсичні, гепатотоксичні). Ототоксичні реакції розвивались, як правило, після 4 тижнів від початку лікування. В переважній більшості випадків вони виникали через 3-6 міс. застосування аміноглікозидів. В табл. 8.1 наведена частота розвитку побічних реакцій від комбінованої антимікобактеріальної терапії у хворих на МРТБ.

Побічні реакції від комплексної антимікобактеріальної терапії спостерігались у 35,8 % хворих незалежно від застосування різних препаратів з групи

Таблиця 8.1

Переносимість комбінованої антимікобактеріальної терапії, яка включала аміноглікозиди або капреоміцин, при лікуванні хворих на МРТБ

Режим хіміотерапії включав:	Всього хворих	Побічні реакції (ПР)					
		усього ПР		ототоксичні ПР		в т.ч. ототоксичні ПР з тяжкими проявами	
		кількість хворих					
абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Km	176	63	35,8	20	11,4	9	5,1
Am	165	59	35,7	22	13,3	11	6,8
Cm	92	33	35,9	4	4,3*	2	2,1*
Разом	433	155	35,8	46	10,6	22	5,1

Примітка. * – показник достовірно відрізняється від такого при інших варіантах комплексної хіміотерапії ($p < 0,05$).

аміноглікозидів або капреоміцину. Ототоксичні реакції виникли у 11,4 % пацієнтів, які отримували канаміцин, у тому числі з тяжкими проявами, котрі потребували відміни препарату, в 5,1 % випадків. Амікацин викликав дещо більше ототоксичних реакцій, у тому числі з тяжкими проявами, проте їх показники достовірно не відрізнялись ($p > 0,05$). Достовірно менше ототоксичних реакцій, у тому числі з тяжкими проявами, було під час застосування капреоміцину. Серед 46 обстежуваних, у яких були ототоксичні реакції, 36 (78,3 %) раніше вже лікувались з використанням аміноглікозидів. Таким чином, зважаючи на суттєво кращу переносимість капреоміцину порівняно з канаміцином і амікацином, доцільно перед початком лікування визначати ризики розвитку ототоксичних побічних реакцій, насамперед попереднє лікування із застосуванням препаратів цієї групи. Таким пацієнтам доцільно зразу призначати капреоміцин. Ми спостерігали відносно невисоку частоту виникнення ототоксичних побічних реакцій порівняно з даними літератури. За показниками проспективних досліджень (Чуканов В. І., 2004; Baghaei P., 2011; De Jager P., 2002; Ramma L., 2012; Toğun T., 2005) частота розвитку тяжких ототоксичних побічних реакцій коливалась від 18,7 до 41,8 % (у середньому – 25 %), що достовірно нижче, ніж в нашому спостереженні, та свідчить про ефективність застосованої методики профілактики цих ускладнень.

Зазначену методику лікування ми використали у всіх хворих з ототоксичними реакціями, і завдяки цьому у половині випадків вдалось завершити інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії із застосуванням аміноглікозидів або капреоміцину. Результати лікування гострої сенсоневральної приглухуватості як наслідку побічних реакцій аміноглікозидів наведено у табл. 8.2.

Серед пацієнтів, яким відмінили аміноглікозиди/капреоміцин, на фоні комплексної патогенетичної терапії в переважній більшості випадків відмічалося покращення слуху, зникнення/зменшення шуму у вухах. На жаль, за час перебування хворих у стаціонарі (8-12 міс) ми не спостерігали повного відновлення слуху. У 8,9 % обстежуваних ускладнення були стійкими.

В групі осіб, які продовжували приймати аміноглікозиди на фоні лікування (без судинних препаратів), в 100,0 % випадків не відбувалось подальшого зниження слуху.

Таким чином запропонована терапія із застосуванням АТФ, вітамінів групи В у високих дозах, кальція пантотенату, синтетичних плазмозамінників з підвищеною осмолярністю та комплексом вітамінів дозволяє в більшості випадків гострої сенсоневральної приглухуватості завершити інтенсивну фазу з використанням аміноглікозидів без втрати її ефективності.

Наведені результати дослідження дозволяють зробити висновки про те, що на тлі патогенетичного лікування у хворих на МРТБ частота розвитку ототоксичних реакцій від аміноглікозидів становить 10,6 %, у тому числі з тяж-

Таблиця 8.2

Результати лікування хворих на гостру сенсоневральну приглухуватість як наслідок побічних реакцій

Групи хворих	Всього хворих	Результат лікування хворих на сенсоневральну приглухуватість							
		повне відновлення слуху		покращення		без змін		погіршення	
		кількість хворих							
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Аміноглікозиди/капреоміцин відмінено	22	0	0,0	20	91,1	2	8,9	0	0,0
Продовжується прийом аміноглікозидів/капреоміцину	24	0	0,0	7	29,2*	17	70,8*	0	0,0

Примітка.* – міжгрупові показники достовірно відрізняються ($p < 0,05$).

кими проявами, які вимагають відміни препарату, у 5,1 % випадків. Амікацин і канаміцин достовірно частіше викликають ототоксичні реакції (у 13,3 і 11,4 % хворих) порівняно з капреоміцином (у 4,3 %). У 100,0 % пацієнтів з нетяжкими проявами гострої сенсоневральної приглухуватості (зниження слуху реєструвалось при проведенні моніторингової аудіометрії) на фоні профілактичного лікування вдається досягти покращення слуху або попередити прогресування ускладнення і завершити інтенсивну фазу хіміотерапії без відміни препарату.

Необхідно зазначити, що у хворих на МРТБ легень відмінити аміноглікозиди або припинити інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії для лікування гострої сенсоневральної приглухуватості не завжди можливо. Тому для усунення проявів медикаментозної інтоксикації і корекції реологічних властивостей крові рекомендовано до запропонованої схеми антиневритної терапії включати Реосорбілакт.

До теперішнього часу Реосорбілакт залишається єдиним препаратом, який дозволяє на тлі інтенсивної фази основного курсу антимікобактеріальної терапії зменшити загальну інтоксикацію організму, послабити специфічну токсичну дію антибіотиків аміноглікозидів, нормалізувати реологічні властивості крові без збільшення доступу ототоксичних препаратів до вестибуло-кохлеарного аналізатора, позитивно впливає на функціональну активність нирок і печінки.

Реосорбілакт — комплексний інфузійний препарат, що містить натрію лактат (1,9 %), шестиатомний спирт сорбітол (6,0 %) і комплекс електролітів. Загальна осмолярність Реосорбілакту в три рази вища за осмолярність плазми крові, за рахунок чого препарат підвищує осмотичний тиск плазми та забезпечує переміщення рідини із міжклітинного сектору у внутрішньосудинний, що супроводжується посиленням перфузії тканин та створенням умов для дифузії токсичних чинників з уражених клітин у загальний кровотік. Евакуація води в судинне русло забезпечує гемодилуційний ефект Реосорбілакту, який супроводжується зниженням концентрації токсинів у плазмі крові, а завдяки осмодіуретичній дії препарату відбувається виведення токсинів і метаболітів із організму. Важливо також те, що Реосорбілакт нормалізує функціональний стан гепатоцитів, які є найважливішою ланкою в дезінтоксикаційних та метаболічних перетвореннях. За рахунок лактату натрію Реосорбілакт коригує метаболічний ацидоз: лактат натрію окислюється в печінці до вугільної кислоти, натрій, що вивільнюється, вступає в реакцію із вугільною кислотою, утворюючи бікарбонат натрію, який збільшує лужний резерв крові. Важливо те, що корекція метаболічного ацидозу відбувається м'яко, без різких коливань рН крові.

При виникненні гострої сенсоневральної приглухуватості в інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії Реосорбілакт доцільно призначати внутрішньовенно крапельно за схемою: 200 мл/добу протягом 7–10 діб, а потім 1 раз на тиждень протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії.

В ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського Національної академії медичних наук України» проведено дослідження, метою якого було вивчити ефективність препарату Реосорбілакт (200 мл внутрішньовенно 1 раз на добу) в комплексному лікуванні гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії за даними технічних засобів контролю.

Під спостереженням знаходилось 30 пацієнтів на МРТБ легень (11 чоловіків і 19 жінок у віці 19–45 років), у яких гостра сенсоневральна приглухуватість виникла в період проведення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії із застосуванням 5–6 препаратів відповідно до стратегії ДОТС та наказу МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»». I група — 15 хворих, яким проводилась стандартна антинеовритна терапія (вітаміни B₁, B₆ по 2 мл внутрішньом'язово через день, пантотенат кальцію по 0,2 — 0,4 г 2 рази на добу, гліцин по 100 мг 2 рази на день, АТФ по 1,0 внутрішньом'язово) на тлі проведення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії. 15 пацієнтам II групи додатково призначали Реосор-

білакт внутрішньовенно крапельно по 200 мл/добу за наведеною вище схемою протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії. Судинні препарати не призначались.

При об'єктивному огляді ЛОР-органів використовувались передня та задня риноскопія, фарингоскопія та отоскопія.

Із технічних засобів діагностики і контролю функції слухового аналізатора в дослідженні застосовували акуметрію, тональну порогову і мовну аудіометрію. Аудіометричні дослідження проводились у звукоізольованому приміщенні, в якому рівень шуму не перевищував 30–35 дБ. Тональна аудіометрія проводилась на апараті «Interacustics AD 229-в» (Данія) за методикою виробника апаратури. Пороги сприйняття тонів по повітряній і кістково-тканинній провідності визначались в діапазоні 125–8000 Гц. Мовна аудіометрія виконувалась при налаштуванні аудіометра по абсолютній шкалі, де нульовий рівень звукового тиску складав $P_0 = 2 \times 10^{-5}$ Па. Для мовної аудіометрії застосовували тести на українській мові.

Із камертональних методів дослідження проводились досліді Вебера, Рінне, Швабаха, Бінга, Федерічі.

Дослідження функції вестибулярного аналізатора проводили за стандартними методиками (дослідження спонтанного ністагму, дослідження в позі Ромберга, обертальна проба).

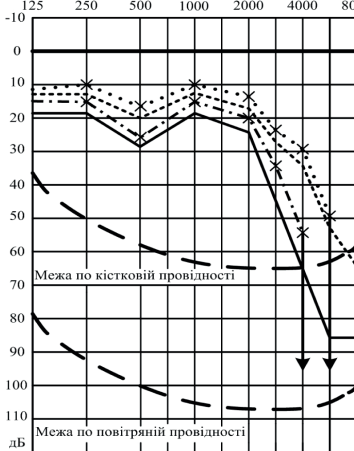
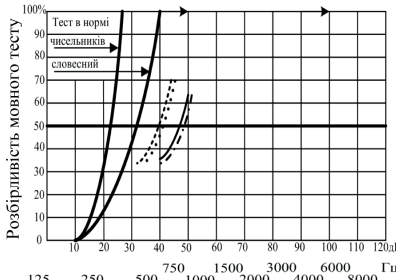
Накопичення даних та їх математична обробка проводились за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять в пакет Microsoft Office Professional 2000. Статистична обробка виконувалась за допомогою математичних і статистичних можливостей MS Excel.

До початку проведення антиневритної терапії хворі скаржилися на сильний шум у вухах, запаморочення, головний біль, зниження слуху, погіршення розбірливості мови та погіршення сну. У всіх хворих спостерігалися клінічні ознаки гострої сенсоневральної приглухуватості (Шепітна мова (Ш. М.) у хворих I групи — AD ($2,7 \pm 0,4$) м, AS ($2,1 \pm 0,3$) м; II групи — AD ($2,4 \pm 0,3$) м, AS ($2,9 \pm 0,2$) м, латералізація звуку у вухо, що краще чує, укорочений дослід Швабаха, позитивні досліді Рінне і Бінга), ознаки медикаментозної лабіринтопатії (обертובה проба II-III ступеню, у 2-х хворих I групи і 3-х хворих II групи — спонтанний ністагм, позитивна проба Ромберга). Вестибулярні порушення у 7 хворих I групи і 9 хворих II групи виникали раніше, ніж кохлеарні. Аудіометричні криві, як за кістковою, так і за повітряною провідністю, у хворих в обох групах носили різко низхідний характер на частотах 2000–8000 Гц з найбільшим зниженням порогів або обривом на високих частотах (4000–8000 Гц). В зоні 125–2000 Гц пороги були незначно змінені і знаходились в межах 10–20 дБ. Такий тип аудіограм, з відсутністю кістково-повітряного розриву, свідчив про ураження звукосприймаючого апарату (рис. 8.1, 8.2).

РЕЗУЛЬТАТИ АУДИОМЕТРІЇ

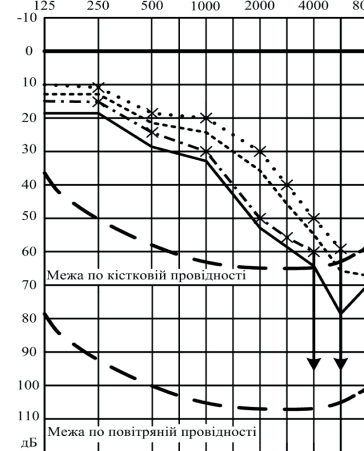
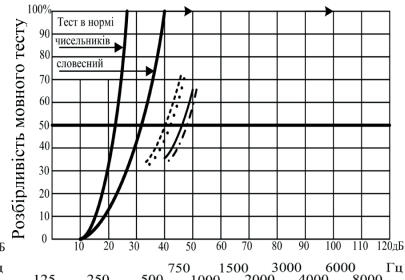
ПРАВЕ ВУХО

ШМ	РМ	ФОА	Дослід Бінга	Дослід Федерічі
1,5	>5,0	+	+	К > С
2,0	>5,0	+	+	К > С



ЛІВЕ ВУХО

ШМ	РМ	ФОА	Дослід Бінга	Дослід Федерічі
0,2	>5,0	+	+	К > С
1,0	>5,0	+	+	К > С



- кісткова провідність до лікування
- повітряна провідність до лікування
- кісткова провідність після лікування
- повітряна провідність після лікування

Рис. 8.1. Результати аудіометрії хворого на МРТБ легень з гострою сенсоневральною приглухуватістю до та після курсу антиневритної терапії із застосуванням препарату Реосорбілакт, яка проводилась протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії.

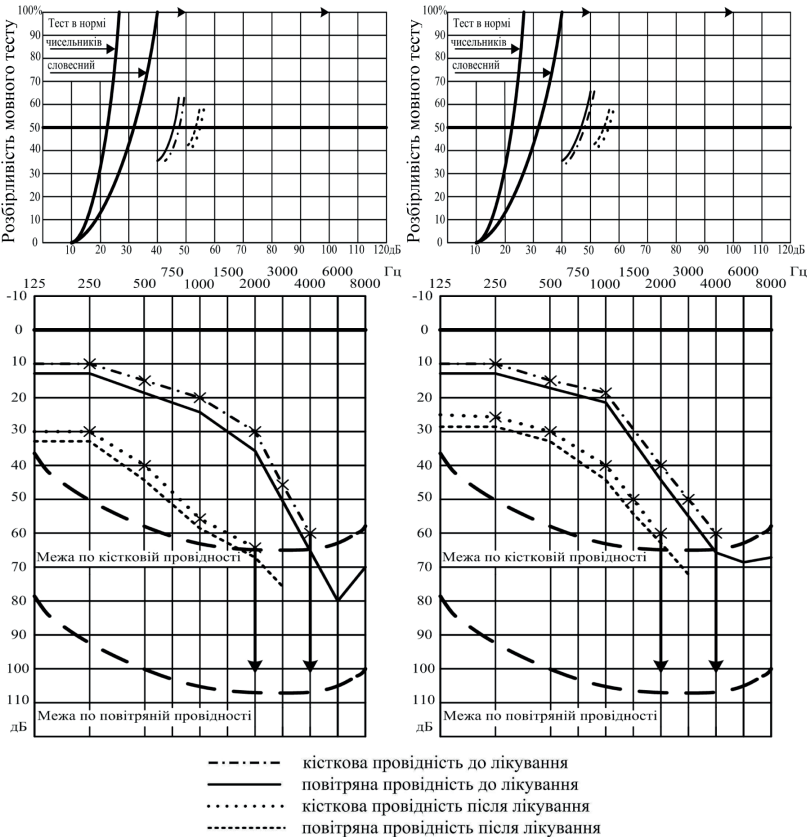
РЕЗУЛЬТАТИ АУДИОМЕТРІЇ

ПРАВЕ ВУХО

ЛІВЕ ВУХО

ШМ	РМ	ФОА	Дослід Бінга	Дослід Федерічі
2,5	>5,0	+	+	К > С
0	1,5	+	+	К > С

ШМ	РМ	ФОА	Дослід Бінга	Дослід Федерічі
0,5	>5,0	+	+	К > С
0	3,5	+	+	К > С



При аналізі мовних аудіограм встановлено, що пороги розбірливості мови для 50 % рівня були підвищені на 15–25 дБ. У всіх випадках не було досягнуто 100 % розбірливості мови (рис. 8.1, 8.2).

Найбільш ранній клінічний ефект відмічено у хворих II групи – на 8–10-й день лікування зменшувався шум у вухах, головний біль, відбувалось деяке покращення розбірливості мови, нормалізація сну. Визначалось зменшення інтенсивності проявів лабіринтопатії, відбувалась стабілізація аудіометричних показників наприкінці фази інтенсивної антимікобактеріальної терапії (рис. 8.1).

У хворих I групи позитивної динаміки клінічних симптомів не відмічалось або спостерігалось їх погіршення. Так у 4 пацієнтів I групи показники, що вивчались, залишалися без змін, у 8 – визначалось помірне і у 3 пацієнтів значне зниження слуху, що підтверджувалось даними аудіометрії наприкінці інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії (рис. 8.2).

Проведені дослідження дозволяють зробити висновки про те, що при лікуванні гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень в інтенсивній фазі антимікобактеріальної терапії необхідно враховувати довготривалість лікування туберкульозного процесу, а також те, що до будь-якої схеми лікування хворих на МРТБ протитуберкульозними препаратами як I, так і II ряду, відповідно до стратегії ДОТС та Наказу МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»», входять аміноглікозидні антибіотики, що робить неможливим призначення в цей період судинних препаратів, як це рекомендується Наказом МОЗ України від 24.03.2009 р. № 181 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Отоларингологія».

Застосування Реосорбілакту в комплексному лікуванні гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень за схемою 200 мл/добу внутрішньовенно протягом 7–10 діб, а потім 1 раз на тиждень протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії сприяє зменшенню симптомів медикаментозної інтоксикації та покращенню реологічних властивостей крові, що проявляється в позитивній динаміці клінічних симптомів ускладнення, зменшенні шуму у вухах, стабілізації показників аудіограм, нормалізації функції вестибулярного апарату.

Якщо у хворого на туберкульоз відсутні скарги на зниження слуху, але є прояви медикаментозної лабіринтопатії, а при аудіометрії вже спостерігається зниження слуху в діапазоні високих частот (4000–8000 Гц), рекомендується підсилити курс антинеуритної терапії, але без застосування судинних препаратів. Також ні в якому разі не рекомендується підвищувати дози ототоксичних антибіотиків та призначати комбінації аміноглікозидів.

Хворим на МРТБ легень із груп ризику виникнення побічних ефектів доцільно з перших діб лікування в складі профілактичної антиневритної терапії призначати Реосорбілакт в дозі 200 мл в/в крапельно 1 раз на тиждень протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії.

Основний курс лікування гострої сенсоневральної приглухуватості із застосуванням судинних препаратів, згідно Наказу МОЗ України від 24.03.2009 р. № 181 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Отоларингологія», доцільно проводити після закінчення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії під контролем аудіометрії.

Слухопротезування (при наявності показань) також слід проводити після закінчення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії, коли у хворого спостерігається стійка стабілізація слуху за даними аудіометрії. Такі хворі проходять періодичний контрольний огляд у лікаря-сурдолога, а при необхідності проводиться переналаштування слухового апарату.

РОЗДІЛ 9

ПРОФІЛАКТИКА ГОСТРОЇ СЕНСОНЕВРАЛЬНОЇ ПРИГЛУХУВАТОСТІ У ХВОРИХ НА МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ В ІНТЕНСИВНУ ФАЗУ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

На теперішній час найбільш ототоксичними вважаються аміноглікозидні антибіотики, які відносяться до помірно ефективної групи протитуберкульозних препаратів і застосовуються в усіх режимах антимікобактеріальної терапії у хворих на МРТБ.

Відзначимо, що через тяжкі наслідки ототоксичних реакцій стрептоміцин було виключено із стандартних схем лікування хворих з новими і повторними випадками туберкульозу. Його призначення можливе тільки у виключних випадках при поганій переносимості інших антимікобактеріальних препаратів I ряду. Аміноглікозиди застосовуються лише для лікування пацієнтів з МРТБ, проте ситуація ускладнюється тим, що, згідно із сучасними рекомендаціями, тривалість їх використання для підвищення терапевтичного ефекту збільшилась з 6 до 8 міс. Отже, таке лікування супроводжується виникненням побічних реакцій. Нетяжкі прояви цих реакцій (зниження слуху, яке визначається лише при аудіометрії) не вимагають відміни аміноглікозидів і капреоміцину, оскільки в таких ситуаціях оцінюється користь (рятування життя) і шкода (тяжкість ототоксичних реакцій) для пацієнтів.

У разі застосування ототоксичних антибіотиків на ваги ставиться з одного боку життя пацієнта, а з іншого — ризик зниження слуху та виникнення глухоти. Тому у цьому випадку підписання інформованої згоди пацієнтом перед початком проведення антимікобактеріальної терапії вважається обов'язковим.

Сучасні правові норми вимагають наявності інформованої згоди пацієнта або його опікуна в усіх випадках застосування потенційно небезпечного препарату або іншого втручання з лікувальною метою. Пацієнт (або його юри-

дично повноправний опікун) повинен бути проінформований про можливість ототоксичного впливу препарату, про альтернативні методи лікування і дати письмову згоду на застосування такого лікування.

У розвинених країнах світу застосування ліків, які мають ототоксичну дію, дозволяється лише за умови моніторингу концентрації лікарських засобів у сироватці крові та моніторингу слуху (особливо на високих частотах (8–20 кГц), що дозволяє виявити ранні стадії ураження слухового аналізатору). На жаль, в умовах сучасної інфраструктури України виявлення ранніх проявів ототоксичної дії антимікобактеріальних антибіотиків в інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії не доступне більшості практикуючих лікарів протитуберкульозних закладів.

Наказом МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»» рекомендується проводити регулярний моніторинг ототоксичних реакцій. Аудіограма проводиться на початку лікування, а потім кожні 3 місяці протягом прийому аміноглікозидів. При виявленні порушень кохлеарного аналізатора контрольні дослідження проводять частіше (за показаннями).

Аудіометрія в традиційному діапазоні від 125 Гц до 8 кГц та отоакустична емісія дозволяють виявити ототоксичний ефект препаратів значно пізніше.

Зазначимо, що зниження частоти проявів ототоксичності аміноглікозидів в розвинених країнах світу пов'язане з:

- наявністю юридичної та матеріальної відповідальності лікаря за наслідки побічної дії ліків;
- впровадженням моніторингу стану нирок і рівня препарату в сироватці крові на момент введення наступної дози (through level) з подальшим регулюванням доз призначеного антибіотика;
- широким впровадженням об'єктивних методів дослідження слуху. Проводиться моніторинг слуху на високих частотах (8-20 кГц), а при необхідності – реєстрація викликаних слухових потенціалів;
- появою останніх поколінь фторхінолонів – антибактеріальних препаратів, які не є ототоксичними, і, у зв'язку з цим, можуть застосовуватись як препарати вибору в індивідуальних схемах лікування хворих на МРТБ;
- появою сучасних аміноглікозидів зі значно менш вираженим токсичним впливом на вестибуло-кохлеарний аналізатор.

Протипоказаннями до застосування потенційно ототоксичних антибіотиків є:

- вагітність;
- порушення функції нирок;
- порушення функції печінки;

- порушення слуху та/або рівноваги, встановлені перед початком лікування;
- застосування одночасно ще одного аміноглікозидного антибіотика або петльового діуретика;
- застосування аміноглікозидних антибіотиків або інших ототоксичних ліків в минулому;
 - поява під час лікування порушення слуху та/або рівноваги;
 - вік 65 років і старше;
 - вік молодше 3-х років;
- наявність в анамнезі випадків глухоти у родичів.

Протипоказаннями до місцевого застосування потенційно ототоксичних антибіотиків є:

- наявність перфорації барабанної перетинки, стан після операції на середньому вусі;
- одночасне застосування з антибіотиком препаратів, які збільшують проникність тканин (димексид, препарати гіалуронідази).

Як вже відмічалось, до груп ризику, у яких можуть спостерігатись побічні реакції на протитуберкульозні препарати, та у яких періодично слід проводити клінічний контроль, лабораторні тести та аудіометричні дослідження, належать хворі літнього віку, пацієнти, що погано харчуються, вагітні жінки або ті, що годують немовлят груддю, алкоголіки, пацієнти з хронічною нирковою або печінковою недостатністю, ВІЛ-інфіковані, пацієнти з дисемінованим та занедбаним туберкульозом, хворі з алергічними захворюваннями, анемією, цукровим діабетом, пацієнти, у яких в сімейному анамнезі були побічні реакції, пацієнти, що одержують антимікобактеріальну терапію нерегулярно, а також особи, які поряд з антимікобактеріальними препаратами приймають інші ліки.

Призначати профілактичну антиневритну терапію із застосуванням препарату Реосорбілакт хворим на МРТБ легень із груп ризику виникнення побічних ефектів доцільно з перших діб лікування (в дозі 200 мл в/в крапельно 1 раз на тиждень протягом інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії), що значно зменшує кількість випадків гострої сенсоневральної приглухуватості та інших ускладнень антимікобактеріальної терапії у даної категорії хворих.

РОЗДІЛ 10

КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

Пацієнтка А., 1980 р. н., знаходилась на лікуванні в І терапевтичному відділенні ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» з приводу МРТБ (10.03.2009 р.) нижньої долі лівої легені (інфільтративний), лівого нижньодольового бронха (інфільтративний), Дестр +, МБТ +, М -, К +, Резист 0, Гіст 0, Кат 4, Ког 1 (2009).

В індивідуальній схемі антимікобактеріальної терапії приймала: піразинамід 1,5; левофлоксацин 1,0; канаміцин 1,0; протіонамід 0,75; циклосерин 0,75.

Через 2 місяці лікування звернулась до лікаря-отоларинголога зі скаргами на періодичне запаморочення, шум у вухах, зниження слуху на обидва вуха.

Огляд отоларинголога від 14.05.2009 р. При отоскопії AD і AS: вушні раковини, ділянки соскоподібних відростків — не змінені. Зовнішні слухові проходи — широкі, вільні. Барабанні перетинки — сірі, їх контури, світовий конус — чіткі. Спостерігалися клінічні ознаки гострої сенсоневральної приглухуватості (Ш. м. AD — 3,0 м, AS — 2,0 м; латералізація звука у вухо, що краще чує, на обидва вуха — укорочений дослід Швабаха, позитивні досліди Рінне і Бінга), ознаки медикаментозної лабіринтопатії (слабопозитивна проба Ромберга, обертальна проба не проводилась). Інші ЛОР-органи без особливостей.

Проведено аудіометричне дослідження. На тональній аудіометрії від 14.05.2009 р. визначалося порушення звукосприймання на обидва вуха. Аудіометричні криві за кістковою та повітряною провідністю мали низхідний характер на частотах 2000–8000 Гц з найбільшим зниженням порогів на частоті 8000 Гц — до 50 дБ на праве вухо та до 60 дБ на ліве вухо. Заключення: гостра двобічна сенсоневральна приглухуватість. Призначено: Вітаміни B_1/B_6 — 1,0 в/м через день № 20, потім Нейровітан 1 таб. на день протягом 1 місяця. Гліцин 100 мг 2 рази на день, АТФ — 1,0 в/м щодня № 20, потім АТФ-лонг 0,1 3 рази на день протягом 1 місяця. Реосорбілакт 200,0 в/в крапельно № 3-5, потім 1-2 рази на тиждень протягом курсу хіміотерапії. Карсил 1 таб. 3 рази на день. Пацієнтка попереджена, що на даний час інше лікування ускладнення їй не

показано, у тому числі судинні препарати. Але, незважаючи на попередження, пацієнтка звернулася в центр слуху, де після повторного проведення аудіометричного дослідження їй було призначено антинеуритну терапію із застосуванням судинних препаратів: кавінтон 2,0 на 200,0 фіз. р-ну в/в крапельно. Наприкінці крапельниці вводився пірацетам 5,0 на 20,0 фіз. р-ну в/в струйно № 10. Актівегін 2,0 в/м № 10. Віт. В₁/В₆ 1,0 в/м через добу № 20. АТФ 1,0 в/м № 10.

Повторно до отоларинголога ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» хвора звернулася через 2 тижня зі скаргами на зникнення слуху на обидва вуха. Ретроспективно: за даними обстеження в центрі слуху до початку проведення антинеуритної терапії із застосуванням судинних препаратів на тональній аудіометрії від 19.05.2009 р. визначалося порушення звукосприймання середньої тяжкості на обидва вуха. Заключення: гостра двобічна сенсоневральна приглухуватість. Після проведення судинної терапії 01.06.2009 р. діагностовано втрату слуху на обидва вуха.

Даний випадок свідчить про те, що проведення антинеуритної терапії з парентеральним введенням судинних препаратів в інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії може призвести до повної втрати слуху.

Зважаючи на такі випадки, у грудні 2012 р. до Президента Українського науково-медичного товариства лікарів-отоларингологів було направлено звернення головного фтизіатра України Ю. І. Фещенка з проханням при підготовці клінічних протоколів зі спеціальності «отоларингологія» врахувати наступні пропозиції щодо надання медичної допомоги хворим з гострою сенсоневальною приглухуватістю на рівні первинної ланки медичної допомоги та на вторинному і третинному спеціалізованому рівнях: «У разі виникнення гострої сенсоневальної приглухуватості як побічної реакції на протитуберкульозні препарати (переважно із групи аміноглікозидів) у хворих на туберкульоз, які продовжують приймати антимікобактеріальні засоби, протипоказано призначення судинних препаратів, таких як пірацетам, вінпроцетін, актовегін, пентоксифілін та їх аналогів. Застосування судинної терапії можливе тільки після завершення основного курсу антимікобактеріальної терапії».

Але не тільки в/в або в/м введення судинних препаратів може призвести до прогресування гострої сенсоневальної приглухуватості. Наводимо приклад, коли навіть пероральне застосування одного судинного препарату призвело до прогресування даного ускладнення.

Пацієнтка Д., 1973 р. н., знаходилась на лікуванні в II терапевтичному відділенні ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» з приводу: РМРТБ (06.2009) обох легень (дисемінований) Дестр +, МБТ+, М+, К +, Резист 0, Гіст +, Кат 4, Ког 2 (2009). Супутній діагноз – хронічний цистит (1980).

В індивідуальній схемі антимікобактеріальної терапії приймала: піразинамід 1,5; левофлоксацин 1,0; канаміцин 1,0; протіонамід 0,75; циклосерин 0,75; ПАСК 8,0.

Через 3 місяці лікування звернулась до лікаря-отоларинголога зі скаргами на періодичне запаморочення, шум у вухах, зниження слуху на обидва вуха.

Огляд отоларинголога від 22.09.2009 р. При отоскопії AD і AS: вушні раковини, ділянки соскоподібних відростків — не змінені. Зовнішні слухові проходи — широкі, вільні. Барабанні перетинки — сірого кольору, їх контури, світовий конус — чіткі. Спостерігалися клінічні ознаки гострої сенсоневральної приглухуватості (Ш.м. AD — 5,0 м, AS — 5,0 м; на обидва вуха — укорочений дослід Швабаха, позитивні досліді Рінне і Бінга), ознаки медикаментозної лабіринтопатії (слабопозитивна проба Ромберга, обертальна проба не проводилась). Інші ЛОР-органи без особливостей.

Попередній діагноз: Медикаментозна лабіринтопатія. Призначено лікування: Вітаміни B_1/B_6 — 1,0 в/м через день № 20, потім Нейровітан 1 таб/д протягом 1 місяця, Гліцин 100 мг 2 рази на день, АТФ — 1,0 в/м щодня № 20, потім АТФ-лонг 0,1 3 р/д протягом 1 місяця, Реосорбілакт 200,0 в/в крапельно № 3-5, потім 1-2 рази на тиждень протягом основного курсу антимікобактеріальної терапії. Санація жовчовивідних шляхів (жовчогінний збір №2 протягом 1 місяця, карсил 1 таб 3 р/д. протягом 3 місяців).

Через тиждень хвора знову звернулась до лікаря-отоларинголога зі скаргами на посилення запаморочення, шум у вухах, зниження слуху на обидва вуха. При цьому відмічала, що в перші 3 доби прийому призначеної терапії спостерігалось деяке покращення загального стану, зменшення запаморочення та шуму у вухах. Але за останні 4 доби стан хворої став різко погіршуватись. При ретельному опитуванні пацієнтки виявлено, що на 3 добу проведення антинеuritної терапії, лікарем-фтизіатром для зменшення проявів запаморочення додатково перорально було призначено препарат Вестібо в середньотерапевтичній дозі — 16 мг два рази на добу. При призначенні препарату лікар керувався інструкцією, де вказано, що показанням для застосування даного лікарського засобу є вестибулярні порушення, які супроводжуються запамороченням, головним болем, шумом у вухах, прогресуючим зниженням слуху, нудотою і блюванням.

Огляд отоларинголога від 29.09.2009 р. При отоскопії AD і AS: вушні раковини, ділянки соскоподібних відростків — не змінені. Зовнішні слухові проходи — широкі, вільні. Барабанні перетинки — сірі, їх контури, світовий конус — чіткі. Спостерігалися клінічні ознаки гострої сенсоневральної приглухуватості (Ш. М. AD — 4,0 м, AS — 4,0 м; на обидва вуха — укорочений дослід Швабаха, позитивні досліді Рінне і Бінга), ознаки медикаментозної лабіринтопатії (позитивна проба Ромберга, обертальна проба не проводилась). Інші ЛОР-органи

без особливостей. На тональній аудіометрії від 29.09.2009 р. визначалося порушення звукосприймання на обидва вуха. Аудіометричні криві за кістковою та повітряною провідністю мали низхідний характер. На частоті 4000 Гц визначалось зниженням порогів - до 35 дБ на праве вухо і до 40 дБ на ліве вухо, на частоті 8000 Гц — до 50 дБ на праве вухо і до 45 дБ на ліве вухо. Висновок: Гостра двобічна сенсоневральна приглухуватість.

Зазначимо, що діючою речовиною препарату Вестібо є бетагістину дигідрохлорид, який покращує мікроциркуляцію і проникність капілярів, нормалізує тиск ендолімфи в лабіринті та завитці, стимулює приплив крові в базилярні артерії. Тому при застосуванні цього лікарського засобу в інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії він сприяв ще більшому доступу ототоксичних речовин до місця ураження, в результаті чого і погіршив стан хворої. Проведено відміну препарату Вестібо. Рекомендовано продовжувати призначене лікування від 22.09.2009 р. Через тиждень стан хворої покращився. Пацієнтка була направлена на контрольне аудіометричне дослідження, за даними якого встановлено заключний діагноз: Гостра двобічна сенсоневральна приглухуватість.

Наведений випадок свідчить про те, що навіть пероральне застосування одного препарату, який селективно покращує мікроциркуляцію в ділянці вестибуло-кохлеарного аналізатора, може призвести до прогресування даного ускладнення. Тому в інструкції до таких препаратів (наприклад Вестібо, Бетасерк та ін.) у розділах «особливі вказівки» або «застереження при застосуванні» доцільно додати інформацію про те, що даний препарат не слід призначати під час проведення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз.

Не дивлячись на успіхи, які досягнуті за останні 20 років в діагностиці та лікуванні туберкульозу легень, завдяки втіленню міжнародних угод в практику охорони здоров'я, актуальною проблемою фізіатричної практики залишаються позалегенові форми туберкульозу, серед яких особливої уваги потребує туберкульозний середній отит. У Наказі МОЗ України від 24.03.2009 р. № 181 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Отоларингологія» відсутні критерії діагностики та лікування туберкульозного отиту, у зв'язку з чим несвоечасна діагностика і неадекватне лікування можуть призводити до тяжких внутрішньочерепних ускладнень. У Наказі МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»» інформація про діагностику та ведення хворих на позалегеновий туберкульоз також відсутня. Тому дана патологія потребує пильної уваги та співпраці отоларингологів і фізіатрів.

Якщо раніше туберкульоз середнього вуха виникав як вторинний процес у хворих на дисеміновані та інші форми легеневого туберкульозу або на кістково-суглобовий туберкульоз, то в останній час все частіше стали з'являтися

позалеженеві випадки туберкульозного отиту. За даними різних авторів, серед всіх випадків гнійного середнього отиту туберкульозний середній отит складає від 1,5 % до 3,0 %. Але епідеміологічні дослідження у цьому напрямку в Україні не проводились, а методи діагностики на теперішній час залишаються недовисконалими. Такий метаморфоз даної патології за останні роки обумовлений як особливостями імунного статусу організму, так і екологічними умовами, розвитком технічних засобів індивідуального користування (мобільні телефони, смартфони, блютуз-гарнітури, комп'ютерні технології) та зловживанням ними, що може призводити до зниження місцевого імунітету тканин зовнішнього, середнього і внутрішнього вуха та активізації патологічних властивостей мікобактерії туберкульозу (МБТ) або атипичних мікобактерій.

При туберкульозному отиті в слизовій оболонці середнього вуха переважають патоморфологічні зміни у вигляді процесів проліферації та ексудації, а в кістковій тканині — процеси некрозу та деструкції. Ураження слизової оболонки стінок барабанної порожнини має вигляд сірих або жовто-білих міліарних горбиків, які перетворюються в казеозний розпад з оголенням кісткових структур і виникненням множинних перфорацій барабанної перетинки з гнійними виділеннями. Іноді казеозний розпад міліарних горбиків призводить до тотального руйнування слухових кісточок і стінок барабанної порожнини.

Якщо при вторинному туберкульозному середньому отиті патологічний процес протікає поступово з характерними клінічними симптомами — без болю і температурної реакції, з наявністю скудних патологічних виділень, а при отоскопії визначаються множинні перфорації барабанної перетинки, то при позалегенових формах туберкульозного отиту мають місце ряд особливостей, які унеможливають своєчасну діагностику і лікування даної патології, що з часом може призвести до виникнення секвестрів не тільки стінок барабанної порожнини, слухових кісточок, але й лабіринту з формуванням нориць та внутрішньочерепних ускладнень.

Позалегеновий туберкульозний середній отит клінічно протікає як банальний гострий середній отит. Часто виникає після або на тлі загальної респіраторної інфекції. Починається гостро, можливі наявність болю у вусі, підвищення температури тіла, гіперемія та набряк барабанної перетинки. Процес швидко прогресує, але при цьому інтенсивність болю зменшується і наростає зниження слуху: спочатку — за типом порушення звукопроведення, а при довготривалому перебігу, в результаті руйнування звукопровідного апарату та токсичної дії продуктів життєдіяльності МБТ на функцію слухового аналізатора, — за змішаним типом. В слизовій оболонці середнього вуха переважають процеси проліферації та ексудації, а в кістковій тканині — некрозу та деструкції. При отоскопії частіше виявляється поширена перфорація барабанної перетинки, рідше — декілька дрібних перфорацій. Неспецифічна антибактеріальна

терапія виявляється неефективною. Запальний процес поступово переходить в хронічну стадію з інтенсивним поширенням в напрямку соскоподібного відростка. В патологічних виділеннях із вуха визначають МБТ та банальну мікрофлору. Слід підкреслити, що в більшості випадків при туберкульозному середньому отиті, особливо на початку захворювання, не вдається виявити збудник методом мікроскопії, за допомогою культуральних методів, а також провести гістологічне дослідження.

Тому особливої актуальності набуває застосування додаткових методів, а саме — комп'ютерної томографії (КТ) скроневих кісток в комплексі з клінічним і аудіометричним дослідженнями як для діагностики позалегенового туберкульозного отиту, так і для оцінки ефективності лікування даного контингенту хворих.

Наводимо клінічний випадок складності діагностики і лікування даної патології.

Пацієнтка Н., 1978 р. н., була направлена в консультативну поліклініку ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» 19.03.2014 р. для дообстеження, уточнення діагнозу та проведення диференційної діагностики між гострим середнім отитом неспецифічної і туберкульозної етіології.

Із анамнезу відомо, що пацієнтка захворіла гостро в листопаді 2014 року. На фоні гострого респіраторного захворювання з'явився біль у вусі зліва. На 5 день захворювання 10.11.2014 р. звернулась до лікаря-отоларинголога ТОВ «ХЕЛСІ ЕНД ХЕПІ» зі скаргами на біль у вусі зліва, зниження слуху зліва, нежить, утруднення носового дихання.

В анамнезі життя відмічає хронічний гастрит. Алергологічний анамнез без особливостей. Перенесені туберкульоз, ВІЛ, гепатит, венеричні захворювання хвора заперечує. Перенесені операції в минулому — апендектомія (1995 р.). У зв'язку з особливостями професійної діяльності вимушена часто і довготривало користуватися мобільним телефоном. Має звичку звуковий сигнал сприймати переважно на ліве вухо.

При риноскопії слизові оболонки виглядають гіперемованими, набряклими. У носових ходах з обох боків скудні слизові виділення. При пальпації та перкусії навколоносові пазухи безболісні. Носове дихання утруднене. Нюх збережений. Носова перегородка не викривлена. При задній риноскопії склепіння носоглотки вільне. Проведення орофарингоскопії дозволило виявити незмінену слизову оболонку ротової порожнини. Зуби сановані. Слизові оболонки ротоглотки рожеві, без патологічних змін. Піднебінні мигдалини не збільшені, без ознак запалення. Защелепні та шийні лімфовузли не збільшені. Гіпофарингоскопія без особливостей. При непрямій ларингоскопії визначено, що слизова оболонка надгортаника, вестибулярного відділу гортані

має рожевий колір, без патологічних змін. Голосові складки сірі, не набряклі. При фонації складки необмежено рухомі, голосова щілина широка. Отоскопія AD: Ш.м. — 6,0 м, Р.м. — 6,0 м, вушна раковина не змінена. Ділянка соскоподібного відростка не змінена. Зовнішній слуховий прохід широкий, вільний. Барабанна перетинка сіра з чіткими контурами. Отоскопія AS: Ш.м. — 5,0 м, Р.м. — 6,0 м, вушна раковина не змінена. Ділянка соскоподібного відростка не змінена. Зовнішній слуховий прохід широкий, вільний. Барабанна перетинка гіперемована, контури її згладжені, перфорація відсутня. Встановлено клінічний діагноз: Гострий секреторний отит зліва. Призначено: електрофорез з 3 % розчином йодиду калію на ліву заушну ділянку № 5, препарат Полідекса — краплі у вухо 2 р/день, препарат Евказолін аква ендоназально 3 р/день, препарат Німесил по 1 порошку при болях курсом до 5 діб, антибактеріальна терапія кліндамицином у дозі по 2 капсули 3 р/день протягом 10 діб.

Оскільки ефекту від проведеного лікування не спостерігалось, то пацієнтка повторно звернулася за медичною допомогою спочатку 29.12.2014 р. в клініку «Борис», а потім 05.01.2015 р. в медичний центр «Інго» зі скаргами на закладеність та виділення з носу, закладеність у вусі зліва, субфебрильну температуру тіла 37,3 °C, де спостерігалася до 16.03.2015 р.

При об'єктивному огляді лікарем-отоларингологом визначено наступне. При риноскопії — слизові оболонки рожеві, незначно набряклі. У носових ходах з обох боків виділень немає. Дані гіпофарингоскопії, непрямой ларингоскопії, а також отоскопії AD — без особливостей: Ш.м. — 6,0 м, Р.м. — 6,0 м. Отоскопія AS: вушна раковина, ділянка соскоподібного відростка не змінені. Зовнішній слуховий прохід — широкий, вільний. Барабанна перетинка сіра, вкорочений світовий конус, контури — чіткі, перфорація — відсутня, Ш.м. — 3,0 м, Р.м. — 5,0 м. За даними аудіометрії виявлено кондуктивну приглухуватість ліворуч з кістково-повітряним інтервалом (КПІ) 20-30 дБ. Встановлено діагноз: гострий лівобічний секреторний отит, гострий назофарингіт. Під час візиту до лікаря було виконане продування слухової труби та рекомендоване наступне лікування: продування слухової труби № 5, катетеризація слухової труби з розчином гідрокортизону/дексаметазону № 5, промивання носу сольовими розчинами, препарат Біопарокс 3 р/день ендоназально протягом 5 діб, Супрастин по 1 таб. 1 раз на день, увечері після їжі протягом 7 діб, препарат Полідекса з фенілефріном — 2 р/день протягом 5 діб, Ринза по 1 таб. 2 р/день протягом 7 діб, Ереспал — 1 таб. 2 р/день протягом 7 діб, дексаметазон в дозі 4 мг — 1 р/день протягом 3 діб, Фуросемід — 1 таб. вранці 3 дні через день.

Але протягом призначеного лікування стан хворої не покращувався. 04.02.2015 р. у хворої з'явилися сукровичні виділення з лівого вуха. При отоскопії AS: вушна раковина, ділянка соскоподібного відростка не змінені. Зовнішній слуховий прохід — широкий, заповнений сукровичним вмістом.

Барабанна перетинка — сіра, набрякла, контури її згладжені, спостерігається перфорація у передньо-верхньому квадранті. Стан інших ЛОР-органів без змін. Пацієнці було призначено: туалет зовнішнього слухового проходу зліва, антибактеріальна терапія препаратом Зіннат 500 мг 1 таб. 2 р/день протягом 5 діб, Фармазолін ендоназально 2 р/день протягом 5 діб, Нормакс по 2-3 краплі 3-4 р/день протягом 7 діб, Лоратадин 1 таб. 1 р/день протягом 5 діб, препарат Лінекс по 1 капс. 3 р/день протягом 8 діб.

Але загальний і місцевий статус хворої залишався без динаміки, у зв'язку з чим їй було призначено дообстеження, зокрема багатопланова КТ скроневих кісток. Заключення за результатами КТ від 14.02.2015 р.: лівобічний середній гнійний отит, мастоїдит (рис 10.1).

25.02.2015 р. хворій призначено внутрішньовенний курс неспецифічної антибактеріальної терапії цефатоксимом в дозі 1,0 г 2 р/день протягом 10 діб, прийом Лінексу по 1 капс. 3 р/день протягом 10 діб, Флюконазол по 100 мг 1 р/день протягом 5 діб.

Під час контрольного огляду 09.03.2015 р. при отоскопії AS: вушна раковина, ділянка соскоподібного відростка — не змінені. Зовнішній слуховий прохід - широкий, заповнений сукровичним вмістом. Барабанна перетинка — сіра, потовщена, контури її згладжені, перфорація спостерігається у передньо-верх-

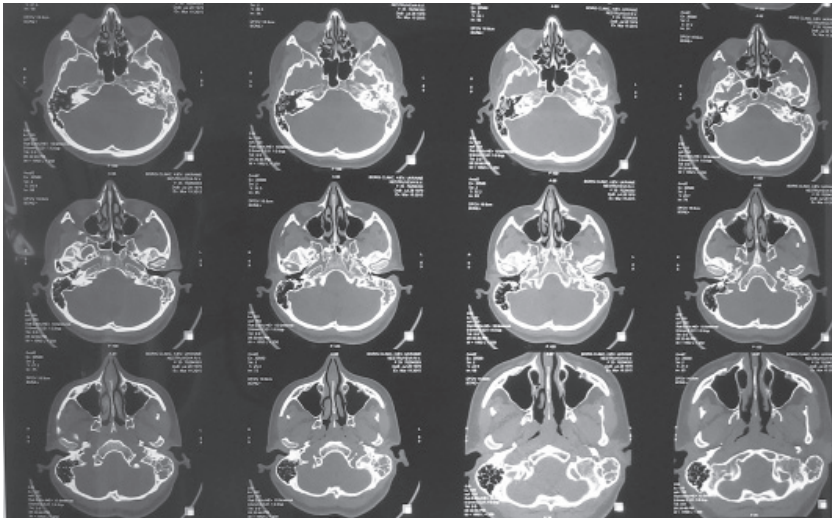


Рис. 10.1. КТ скроневих кісток від 14.02.2015 р.: комірки соскоподібного відростка і пірамідка зліва заповнені рідиною, яка визначається і в барабанній порожнині навколо слухових кісточок.

ньому квадранті (збільшена в розмірах). Інші ЛОР-органи без змін. Встановлено клінічний діагноз: гострий лівобічний перфоративний отит, мастоїдит. Призначено дообстеження, а саме: повторна аудіометрія, КТ скроневих кісток, консультація в ДУ «Інститут отоларингології ім. О. С. Коломійченка».

16.03.2015 р. при отоскопії AS: вушна раковина, ділянка соскоподібного відростка — не змінені. Зовнішній слуховий прохід — широкий, вільний. Барабанна перетинка — сіра, не набрякла, контури — згладжені, спостерігається дві перфорації в передньому і задньому відділах, Ш.м. — 0,5 м, Р.м. — 1,5 м. На тональній аудіометрії визначається порушення звукосприймання і звукопроведення — приглухуватість ліворуч за змішаним типом з КПІ 20–40 дБ, що свідчило про погіршення слуху порівняно з попереднім обстеженням. При дослідженні 4-х мазків із лівого вуха в одному із мазків виявлено підозру на наявність кислотостійких бактерій. Інші ЛОР-органи без змін. Діагноз: латентний середній отит зліва (поліперфоративний).

19.03.2015 р. проведена контрольна КТ скроневих кісток, на якій виявлено тотальне затемнення комірок соскоподібного відростка лівої скроневої кістки, барабанної порожнини зліва, а також потовщення слизової оболонки в лівій максиллярній пазусі та пазухах гратчастої кістки (рис 10.2). Позитивної динаміки порівняно з КТ від 14.02.2015 р. не визначено.

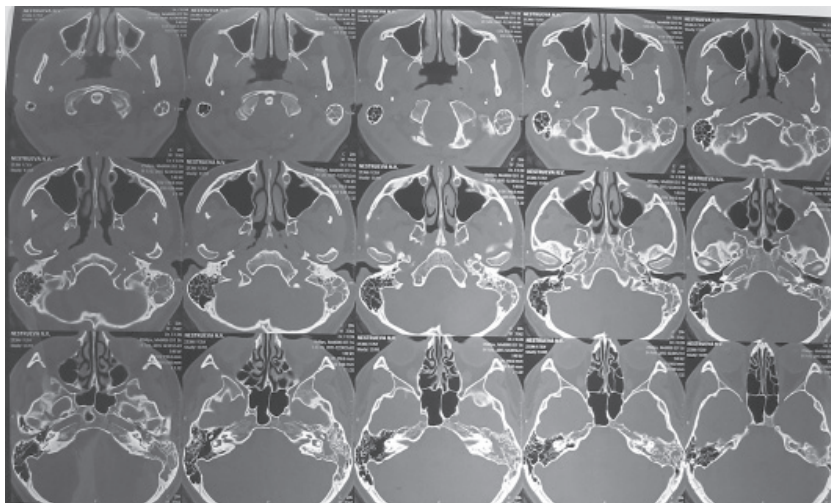


Рис. 10.2. На контрольній КТ від 19.03.2015 р. після проведених 3-х курсів антибактеріальної терапії позитивної динаміки не спостерігається. Визначається тотальне затемнення комірок соскоподібного відростка лівої скроневої кістки і барабанної порожнини зліва.

Хвора направлена до консультативної поліклініки ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» для дообстеження і уточнення діагнозу.

В результаті проведеного дообстеження даних за туберкульоз легень не виявлено, у зв'язку з чим подальше перебування хворої в клініці інституту було нелогічним. При консультації препарату мазка із лівого вуха цитологом інституту наявність кислотостійких бактерій не підтверджено.

При огляді лікаря-отоларинголога 19.03.2015 р. проведена отоскопія AS: вушна раковина, ділянка соскоподібного відростка — не змінені. Зовнішній слуховий прохід — широкий, з незначною кількістю слизово-гнійних виділень. Барабанна перетинка — потовщена, гіперемована, з ознаками крововиливу, велика перфорація спостерігається у передньо-верхньому квадранті (розміром до 5 мм) і три дрібні перфорації в задньоверхньому і задньонижньому квадрантах. Інші ЛОР-органи без особливостей.

Для уточнення етіології запального процесу середнього вуха призначено мікробіологічне дослідження патологічних виділень із лівого вуха на вторинну мікрофлору та 2-х кратне експрес-обстеження на МБТ в умовах клініко-діагностичної лабораторії Центрального міського протитуберкульозного диспансеру ТМО «Фтизіатрія» в м. Києві, диспансерне спостереження з наступним лікуванням в протитуберкульозному диспансері за місцем проживання. Але всі 2 експрес-обстеження не виявили наявності МБТ, у зв'язку з чим хворій було відмовлено у призначенні протитуберкульозного лікування і спостереженні в протитуберкульозному диспансері. При дослідженні мазка на неспецифічну мікрофлору виявлені сапрофітні мікроорганізми, зокрема *St. Epydermidis*. Пацієнтка направлена на подальше лікування до лікаря-отоларинголога.

За особистою ініціативою хвора знову звернулась до консультативної поліклініки ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», де була оглянута лікарем-отоларингологом і фтизіатром. За результатами сумісного огляду і з урахуванням клінічного перебігу захворювання, відсутності ефективності від попереднього лікування, прогресування деструктивних процесів в структурах середнього вуха при проведенні 3-х курсів системної неспецифічної антибактеріальної терапії, а також погіршення показників аудіометрії і даних КТ скроневих кісток, хворій було встановлено попередній діагноз: ВДТБ (19.03.2015). Середній лівобічний отит, ускладнений мастоїдитом. Дестр(+). МБТ(-), М(-), МГ(-), К(-), Резист.(-), Гіст.(-), Кат.1, Ког.1 (2015). Супутній діагноз: Хронічний вазомоторний риніт. Призначена інтенсивна фаза антимікобактеріальної терапії за вимогами категорії 1 (2 HRZE), а також місцева терапія у вигляді туалету зовнішнього слухового проходу розчином Декасану, вушні краплі левофлоксацину або гатіфлоксацину (по 2 кр. 2–3 р/день протягом 2 міс.), Алергоділ інтраназально 2 р/день протягом 1 міс.

На тлі лікування стан хворої покращився, зменшились виділення із лівого вуха, покращився слух. Огляд лікаря-отоларинголога від 30.04.2015 р. при отоскопії AS виявив наступне: вушна раковина, ділянка соскоподібного відростка — не змінені. Зовнішній слуховий прохід — широкий, без патологічних виділень. Барабанна перетинка — сіра. Дрібні перфорації, які спостерігалися 19.03.2015 р. затяглись. Субтотальна перфорація в передньо-верхньому квадранті зменшилась в розмірі, Ш.м. — 1,5 м, Р.м. > 5,0 м. Інші ЛОР-органи без особливостей. Призначено контрольну аудіометрію і КТ скроневих кісток.

На аудіограмі від 19.05.2015 р. визначалося покращення слуху в порівнянні з даними від 17.03.2015 р. — зменшення КПІ до 10–20 дБ.

Висновки за результатами КТ скроневих кісток від 09.06.2015 р.: КТ дані за лівобічний мезотимпаніт. В порівнянні з попередніми даними на останній КТ визначається позитивна динаміка — відновлення пневматизації комірок соскоподібного відростка (рис. 10.3).

На підставі позитивної динаміки клінічних симптомів, даних аудіометрії та КТ скроневих кісток на тлі антимікобактеріальної терапії встановлено заключний діагноз: ВДТБ (19.03.2015 р.). Лівобічний мезотимпаніт. Дестр (+). МБТ(-). М(-). МГ(-). К(-). Резист.(-). Гіст.(-). Кат-1. Ког.1 (2015). Супутній діагноз: Хронічний вазомоторний риніт. Призначена підтримуюча фаза антимікобактеріальної терапії за вимогами категорії 1 (4HR).

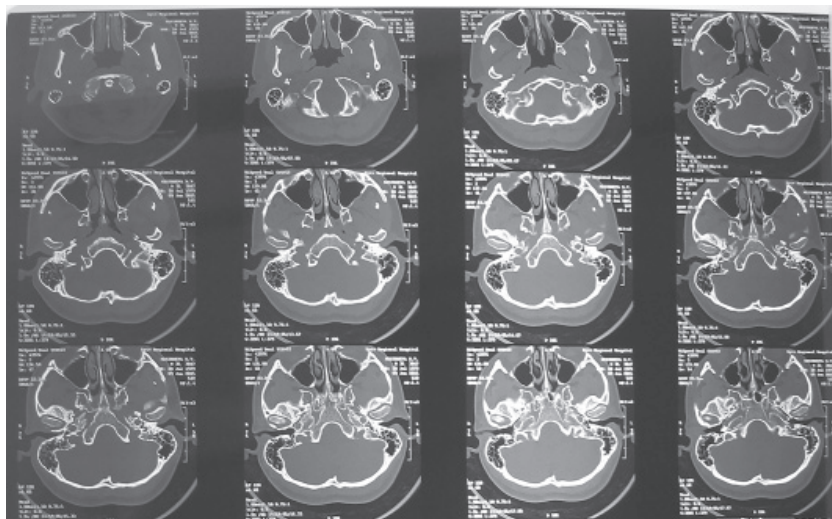


Рис. 10.3. На контрольній КТ скроневих кісток від 09.06.2015 р. на тлі проведення антимікобактеріальної терапії визначається відновлення пневматизації комірок соскоподібного відростка.

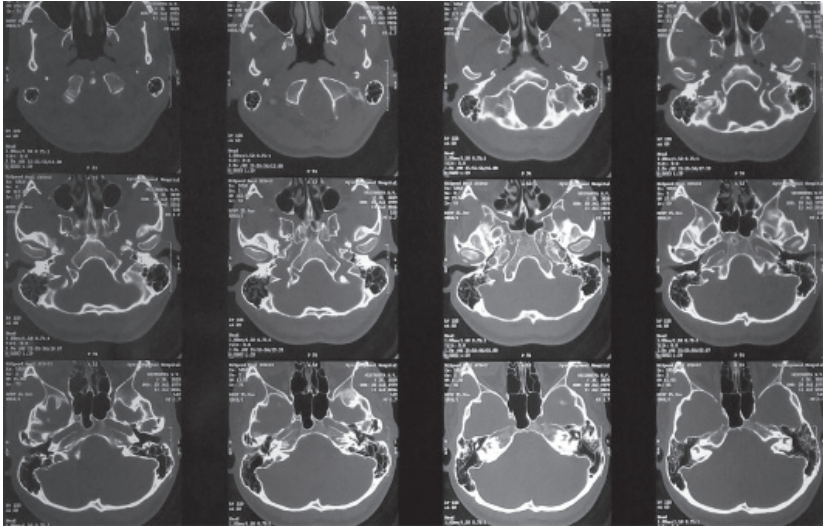


Рис. 10.4. Контрольна КТ скроневих кісток від 11.07.2016 р. Спостерігається повне відновлення пневматизації комірок соскоподібного відростка.

На рисунку 10.4. наведена контрольна КТ (через рік) від 11.07.2016 р.

На теперішній час відсутні рекомендації щодо діагностики і ведення хворих на позалегеновий туберкульозний отит, у зв'язку з чим, незважаючи на раннє звернення хворої за медичною допомогою, захворювання не було своєчасно діагностовано і не було призначене відповідне лікування. Заключний діагноз туберкульозного отиту був встановлений лише на тлі емпіричної антимікобактеріальної терапії.

Даний клінічний випадок свідчить про те, що при відсутності бактеріовиділення і неможливості провести гістологічне дослідження у хворого з невизначеною етіологією середнього отиту і відсутності позитивної динаміки на тлі проведення неспецифічної антибактеріальної терапії, необхідно проводити диференціальну діагностику зі специфічним процесом у вусі. Доцільно для ранньої діагностики туберкульозного середнього отиту та оцінки ефективності лікування хворих, крім клініко-аудіометричних досліджень, додатково призна-чати комп'ютерну томографію скроневих кісток.

РОЗДІЛ 11

АЛГОРИТМ ОРГАНІЗАЦІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО ОТИТУ

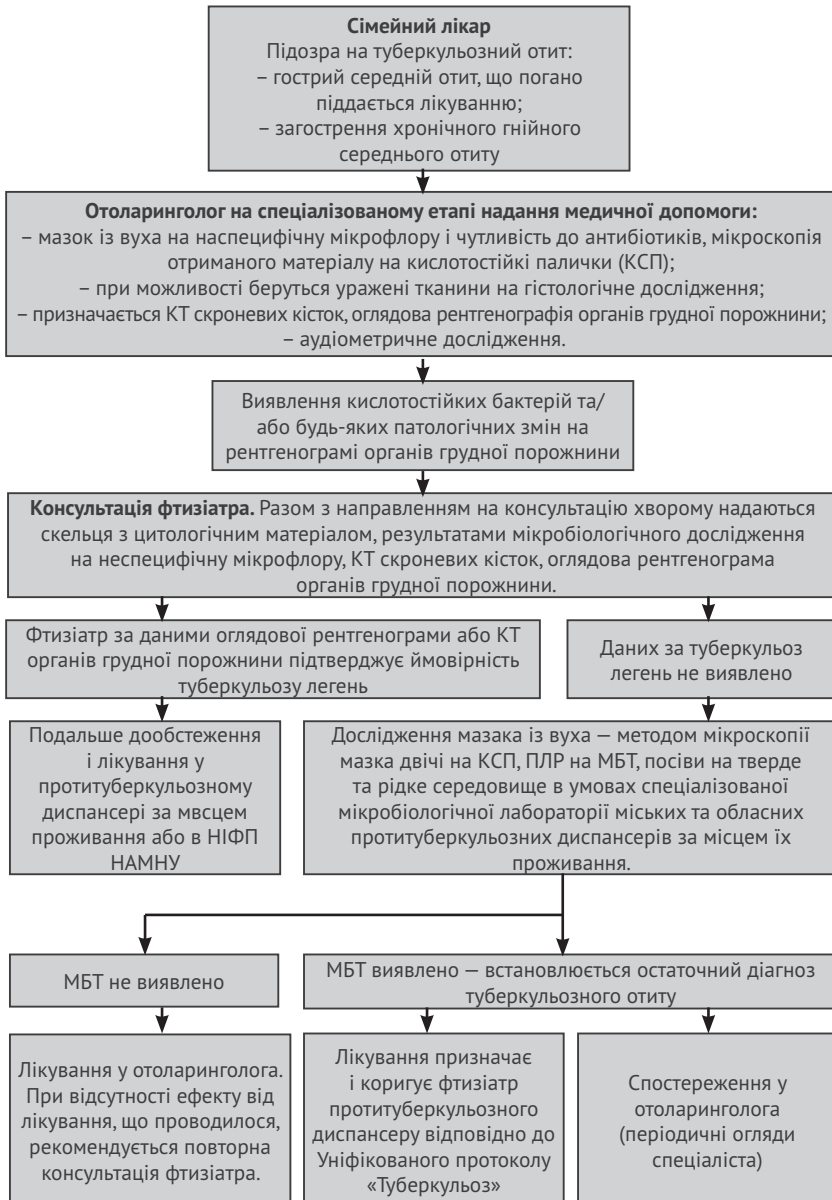
В умовах несприятливої епідеміологічної ситуації з туберкульозу в Україні на тлі швидкого розповсюдження ВІЛ-інфекції почали все частіше спостерігатися випадки позалегенового туберкульозу, які мають атиповий перебіг. У зв'язку з відсутністю стандартних схем обстеження хворих на туберкульозний отит профілактичні і лікувальні заходи при цій патології не проводяться належним чином.

Якщо раніше туберкульоз середнього вуха виникав як вторинний процес у хворих на дисеміновані та інші форми легеневого туберкульозу або на кістково-суглобовий туберкульоз, то останнім часом все частіше стали з'являтися позалегенові випадки туберкульозного отиту. За даними різних авторів, серед всіх випадків гнійного середнього отиту туберкульозний середній отит складає від 1,5 % до 3,0 %.

Особливі труднощі виникають в ситуаціях, які потребують оперативного лікування хворих. Якщо специфічний процес не було своєчасно діагностовано, то в післяопераційному періоді можуть виникати ускладнення у вигляді прогресування деструктивно-некротичних процесів, відсутності загоєння післяопераційної рани, генералізації специфічного процесу.

У патологічних виділеннях із вуха методом посіву рідше визначають МБТ і частіше банальну мікрофлору. Слід підкреслити, що в більшості випадків при туберкульозному середньому отиті, особливо на початку захворювання, не вдається виявити збудник методом мікроскопії, за допомогою культуральних методів, а також провести гістологічне дослідження. Тому особливої актуальності набуває застосування додаткових методів, а саме комп'ютерної томографії (КТ) скроневих кісток в комплексі з клінічним та аудіометричним дослідженнями як для діагностики деструктивного патологічного процесу, так і для оцінки ефективності лікування даного контингенту хворих.

АЛГОРИТМ ОРГАНІЗАЦІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ТУБЕРКУЛЬОЗНОГО ОТИТУ



Для раннього виявлення та своєчасного лікування туберкульозного отиту ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» сумісно з кафедрою фтизіатрії і пульмонології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика МОЗ України розроблений та рекомендується до впровадження в практику лікувально-профілактичних закладів алгоритм організації діагностики та лікування туберкульозного отиту (рис. 11.1).

Першою ланкою, куди звертаються хворі з ранніми симптомами даної патології, є сімейні лікарі. При наявності гострого середнього отиту, який виник на тлі гострої респіраторної інфекції та погано піддається лікуванню, а також при загостренні хронічного гнійного середнього отиту, пацієнт направляється на спеціалізований етап медичної допомоги — до лікаря-оториноларинголога.

На спеціалізованому етапі медичної допомоги проводяться:

- мазок із вуха на неспецифічну мікрофлору і чутливість до антибіотиків;
- мікроскопія отриманого матеріалу на кислотостійкі палички (КСП);
- гістологічне дослідження уражених тканин (при можливості);
- КТ скроневих кісток та оглядова рентгенографія органів грудної порожнини;

- аудіометричне дослідження.

При виявленні кислотостійких бактерій та/або будь-яких патологічних змін на рентгенограмі органів грудної порожнини, пацієнта необхідно направити на консультацію до фтизіатра. Разом із направленням хворому надаються скельця з цитологічним та гістологічним матеріалами, результати мікробіологічного дослідження на неспецифічну мікрофлору, КТ скроневих кісток, оглядова рентгенограма (або КТ) органів грудної порожнини. Якщо фтизіатр за даними оглядової рентгенограми або комп'ютерної томограми органів грудної порожнини підтверджує імовірну наявність туберкульозу легень, хворий повинен пройти дообстеження і розпочати основний курс антимікобактеріальної терапії в протитуберкульозному диспансері за місцем проживання або в НІП НАМНУ.

Якщо даних за активний туберкульоз легень не виявлено, продовжується подальша діагностика позалегенового специфічного процесу — туберкульозного отиту. Проводиться дослідження мазка із вуха: методом мікроскопії двічі на КСП, полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР) на мікобактерії туберкульозу (МБТ), посіви на тверде та рідке середовище в умовах спеціалізованої мікробіологічної лабораторії міських та обласних протитуберкульозних диспансерів. При виявленні МБТ або при гістологічному підтвердженні специфічного процесу встановлюється остаточний діагноз туберкульозного отиту. Лікування призначає та коригує фтизіатр, враховуючи спектр чутливості виділених МБТ до протитуберкульозних препаратів. Тривалість лікування аналогічна такій

при кістковому туберкульозі згідно з Наказом МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз»». У зв'язку з відсутністю такої спеціальності, як фтизіооториноларинголог та недоступністю в протитуберкульозних диспансерах штатних оториноларингологів, пацієнту рекомендується сумісне спостереження у фахівців двох спеціальностей – фтизіатра та оториноларинголога.

ВИСНОВОК

Діагностика і лікування побічних реакцій, які виникають під час проведення антимікобактеріальної терапії у хворих на туберкульоз, є актуальною проблемою, яка розглядається як елемент цілісної програми боротьби з туберкульозом.

Особливості сучасної епідемії туберкульозу як в Україні, так і у світі, нові принципи організації контролю за туберкульозом та новітні підходи до лікування туберкульозної інфекції суттєво впливають на виникнення побічних ефектів в різні фази проведення антимікобактеріальної терапії.

За час розвитку людства розрізняють триєдину епідемію туберкульозу, що містить три складові загальної епідемії: 1 — епідемія типового туберкульозу, який спостерігався у доантибактеріальну еру та добре піддається антимікобактеріальній терапії (складає до 70–90 % хворих в структурі захворюваності на туберкульоз у різних країнах); 2 — епідемія хіміорезистентного туберкульозу (насамперед йдеться про первинну резистентність МБТ до антимікобактеріальних препаратів — від 7 до 25 % хворих в структурі захворюваності на туберкульоз); 3 — епідемія туберкульозу у поєднанні з ВІЛ-інфекцією та СНІДом (ВІЛ/СНІД-асоційований туберкульоз — близько 5–10 % хворих у структурі захворюваності). Кожна з трьох наведених вище складових в силу своїх типових особливостей має певні труднощі в діагностиці, виборі терапії, виникненні та усуненні побічних реакцій при проведенні антимікобактеріальної терапії.

Епідеміологічна ситуація з туберкульозу на початку 1990-х років в багатьох країнах світу, особливо у найбідніших, вийшла з-під контролю, у зв'язку з чим ВООЗ у 1993 році проголосила туберкульоз глобальною небезпекою і була оголошена епідемія цього захворювання. В Україні епідемія туберкульозу зареєстрована в 1995 р. У цей час ВООЗ рекомендувала запровадження ДОТС-стратегії, що включала 5 принципів:

1. Постійну підтримку програми боротьби з туберкульозом із боку уряду і регіональних органів управління охороною здоров'я.

2. Виявлення випадків захворювання туберкульозом за допомогою мікроскопічного дослідження мокротиння всіх хворих, що звернулися в медичну

установу з підозрою на туберкульоз.

3. Проведення стандартного режиму лікування від 6 до 8 місяців у всіх хворих із позитивним мазком мокротиння під безпосереднім спостереженням медичних працівників.

4. Регулярне, безупинне забезпечення всіма необхідними антимікобактеріальними препаратами.

5. Стандартну систему реєстрації і звітності для проведення оцінки як результатів лікування, так і програми боротьби з туберкульозом у цілому.

Якщо на перших етапах боротьби з туберкульозом увага медиків була цілком прикута до розробки нових антимікобактеріальних препаратів та режимів їх застосування, спрямованих на виживання хворих при цьому захворюванні, то після досягнення перших успіхів в лікуванні туберкульозу дослідники стали більше уваги приділяти лікуванню і профілактиці побічних реакцій, що виникають внаслідок антимікобактеріальної терапії.

У ситуації, що склалася, лікарі-отоларингологи виявилися недостатньо поінформованими щодо подій, які відбувалися у фтизіатричній медичній допомозі. Вона почала стрімко розвиватися з моменту оголошення епідемії туберкульозу та на сьогодні має ряд особливостей і проблем, що обумовлює й новий підхід до діагностики та лікування такого ускладнення як гостра сенсоневральна приглухуватість. Це ускладнення виникає переважно в інтенсивну фазу антимікобактеріальної хіміотерапії.

Основними патогенетичними факторами, які обумовлюють виникнення гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень в інтенсивну фазу основного курсу антимікобактеріальної терапії є:

- токсична дія продуктів життєдіяльності МБТ;
- специфічна дія на вестибуло-кохлеарний аналізатор антибіотиків групи аміноглікозидів;
- загальнотоксична дія призначеної антимікобактеріальної терапії;
- порушення реологічних властивостей крові, які виникають за рахунок загальної та специфічної інтоксикації, наявності супутніх захворювань з порушенням мікроциркуляції, а також функції нирок та печінки;
- алергічна сенсibiliзація до антимікобактеріальних препаратів.

Найбільш ототоксичними вважаються аміноглікозидні антибіотики, які відносяться до помірно ефективної групи протитуберкульозних препаратів і застосовуються в усіх режимах антимікобактеріальної терапії у хворих на МРТБ. Маловивченим залишається питання про вплив фторхінолонів на центральну ланку слухового та вестибулярного аналізаторів, а також можливі побічні реакції в результаті взаємодії препаратів різних фармакологічних груп, які входять до індивідуального режиму антимікобактеріальної терапії окремо взятого хворого.

У фтизіатричній практиці відсутні дані про розповсюдженість медикамен-

тозних ускладнень з боку нервової системи протягом проведення основного курсу антимікобактеріальної терапії у хворих на МРТБ. Ці ускладнення можуть бути диференційовані тільки за допомогою технічних засобів контролю (електроенцефалографії та аудіометричного контролю) і на підставі заключень вузьких спеціалістів — отоларинголога, офтальмолога і невропатолога.

До груп ризику, у яких можуть спостерігатись побічні реакції на протитуберкульозні препарати та у яких періодично слід проводити клінічний контроль, лабораторні тести та аудіометричні дослідження, належать: хворі літнього віку, пацієнти, що погано харчуються, вагітні жінки або ті, що годують немовлят груддю, алкоголіки, пацієнти з хронічною нирковою або печінковою недостатністю, ВІЛ-інфіковані, пацієнти з дисемінованим та занедбаним туберкульозом, хворі з алергічними захворюваннями, анемією, цукровим діабетом, пацієнти, у яких в сімейному анамнезі були побічні реакції, пацієнти, що одержують антимікобактеріальну терапію нерегулярно, а також особи, які поряд з антимікобактеріальними препаратами приймають інші ліки.

Крім приналежності хворого до груп ризику, слід виділити особливості антимікобактеріальної терапії, які обмежують об'єм лікарських засобів, які можуть бути застосовані для лікування гострої сенсоневральної приглухуватості, а саме: тривалість лікування — мінімум 6 місяців, у випадку хіміорезистентного туберкульозу — 20 місяців; комбіноване лікування — мінімум 4 антимікобактеріальних препарати в інтенсивну фазу (2 місяці) і 2 препарати у підтримуючу фазу (4 місяці); обмежена кількість ПТЛЗ; розвиток резистентності мікобактерій туберкульозу до ПТЛЗ. Більшість антимікобактеріальних препаратів І ряду забезпечують бактерицидну дію по відношенню до мікобактерій туберкульозу, тому виключення хоча б одного з них із режиму хіміотерапії через побічні реакції негативно впливає на ефективність лікування. Таким чином, лікувати гостру сенсоневральну приглухуватість у хворих на туберкульоз легень в інтенсивну фазу основного курсу антимікобактеріальної терапії доводиться в умовах, коли припинити проведення антимікобактеріальної терапії неможливо, а традиційне лікування із застосуванням судинних препаратів може ще більше погіршити перебіг даного ускладнення.

Більшість лікарів-отоларингологів загального профілю орієнтовано на лікування гострої сенсоневральної приглухуватості за стандартними схемами — за Наказом МОЗ України від 24.03.2009 р. № 181 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Отоларингологія»», які не враховують особливості антимікобактеріальної терапії у фтизіатричних хворих.

Основною установою, де впроваджувались нові режими антимікобактеріальної терапії, проводилось виявлення і лікування ускладнень, стала ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН

України». У зв'язку з цим до Президента Українського науково-медичного товариства лікарів-отоларингологів було направлено звернення головного фтизіатра України Ю. І. Фещенка з проханням при підготовці клінічних протоколів за фахом «оториноларингологія» врахувати наступні пропозиції щодо надання медичної допомоги хворим з гострою сенсоневральною приглухуватістю: «У разі виникнення гострої сенсоневральної приглухуватості як побічної реакції на протитуберкульозні препарати (переважно із групи аміноглікозидів) у хворих на туберкульоз, які продовжують лікування, протипоказано призначення судинних препаратів (таких як пірацетам, вінпроцетін, актовегін, пентоксифілін та їх аналогів). Застосування препаратів цієї групи можливе тільки після завершення основного курсу антимікобактеріальної терапії».

У даній роботі висвітлені питання щодо діагностики і лікування гострої сенсоневральної приглухуватості та дисфункції вестибуло-кохлеарного аналізатора у хворих на туберкульоз легень протягом основного курсу антимікобактеріальної терапії. Наведено клінічний приклад виникнення гострої сенсоневральної приглухуватості у хворій на МРТБ легень, якій в інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії лікарем-отоларингологом був призначений внутрішньовенний курс судинної терапії, що призвело до повної втрати слуху. Також наведено клінічний випадок, коли навіть пероральне застосування одного судинного препарату призвело до прогресування даного ускладнення.

Проведені дослідження доводять, що застосування технічних засобів контролю дозволить своєчасно діагностувати різні медикаментозні ускладнення з боку нервової системи при застосуванні стандартних та індивідуальних режимів антимікобактеріальної терапії, диференціювати різні види медикаментозних ускладнень з синдромом «зниження слуху», оперативно коригувати «індивідуальний» режим антимікобактеріальної терапії задля запобігання розвитку ураження ЦНС, призначати адекватне лікування та орієнтувати хворого на подальший прогноз ускладнення.

Представлено розроблені методи профілактики та лікування гострої сенсоневральної приглухуватості в інтенсивну фазу основного курсу антимікобактеріальної терапії у хворих на МРТБ. Стандартна схема лікування (без застосування судинних препаратів) гострої сенсоневральної приглухуватості при проведенні антимікобактеріальної терапії включає: вітаміни групи В, пантотенат кальцію, АТФ, гліцин (та інші амінокислоти), санацію жовчовивідних шляхів, зменшення доз або відміну ототоксичних антибіотиків. Для усунення проявів медикаментозної інтоксикації і корекції реологічних властивостей крові рекомендується до стандартної схеми антиневритної терапії включати препарат Реосорбілакт внутрішньовенно крапельно за схемою: 200 мл/добу протягом 7–10 діб, а потім 1 раз на тиждень протягом інтенсивної фази основного курсу антимікобактеріальної терапії. Профілактичний курс антиневритно-

го лікування рекомендується застосовувати з першої доби проведення антимікобактеріальної терапії у хворих із групи ризику виникнення побічних реакцій на антимікобактеріальні препарати.

Зазначено, що особливої уваги потребує діагностика та лікування позалегенових форм туберкульозного отиту. Наведено клінічний випадок, який свідчить про те, що при відсутності бактеріовиділення і неможливості провести гістологічне дослідження у хворого з невизначеною етіологією середнього отиту і відсутності позитивної динаміки на тлі проведення декількох курсів неспецифічної антибактеріальної терапії, необхідно проводити диференціальну діагностику зі специфічним процесом у вусі. Відмічено, що на сьогодні відсутні рекомендації щодо діагностики і ведення хворих на позалегеновий туберкульозний отит, у зв'язку з чим, не дивлячись на раннє звернення хворої за медичною допомогою, захворювання не було своєчасно діагностовано і не призначено відповідне лікування. Заключний діагноз туберкульозного отиту був встановлений лише на тлі емпіричної антимікобактеріальної терапії. В таких випадках для ранньої діагностики туберкульозного середнього отиту та оцінки ефективності лікування хворих, крім клініко-аудіометричних досліджень, доцільно додатково призначати комп'ютерну томографію скроневих кісток.

Таким чином, у цьому виданні висвітлені особливості сучасної епідемічної ситуації з туберкульозу в Україні та світі, принципи організації контролю за туберкульозом, нові підходи до лікування туберкульозної інфекції, що суттєво впливають на виникнення побічних ефектів в різні фази проведення антимікобактеріальної терапії. Представлено досвід діагностики та лікування гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень, отриманий в ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», наведено результати деяких досліджень, проведених у цьому напрямку. Запропоновано алгоритм організації діагностики та лікування туберкульозного отиту в умовах реформування системи охорони здоров'я.

ЛІТЕРАТУРА

1. Актуальність застосування електроенцефалографії та аудіометрії для діагностики медикаментозних ускладнень з боку нервової системи у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень протягом основного курсу хіміотерапії / Ігнат'єва В. І., Марцинюк Т. М., Святенко В. А., Гуменюк Г. Л. // Інфузія & хіміотерапія. 2018. № 1(18). С. 25–29.
2. Актуальні питання щодо хіміорезистентного туберкульозу в Україні / Мельник В. М. та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2017. № 2. С. 51.
3. Александріна Т. А. Особливості епідемії туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2012. № 2(9). С. 7–13.
4. Аналіз недоліків організації лікування хворих на хіміорезистентний туберкульоз / В. М. Мельник та ін. // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2014. №3. С. 5–11.
5. Аналітично-статистичний довідник: Туберкульоз в Україні / під ред. Н. М. Нізової, М. В. Голубчикова. Київ, 2016. 141 с.
6. Аналітично-статистичні матеріали за 2016 рік / ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України». URL : [http : // https://phc.org.ua/pages/diseases/tuberculosis/surveillance/statistical-information](http://https://phc.org.ua/pages/diseases/tuberculosis/surveillance/statistical-information).
7. Антоненко П. Б., Кресюк В. Й., Бажора Ю. І. Генотипування *micobacterium tuberculosis* за шістьма локусами // Укр. пульмонол. журн. 2010. №3. С. 15–18.
8. Бажора Ю. М. Молекулярно-генетические механизмы туберкулезной инфекции. Одесса: Одесский государственный медицинский университет; 2005. 259 с.
9. Білогорцева О. І. Епідемічна ситуація щодо ВІЛ-інфекції та ВІЛ-асоційованого туберкульозу серед дітей та підлітків в Україні за період з 2006 по 2009 рік // Український хіміотерапевтичний журнал. 2011. № 3. С. 11–14.
10. Благовещенская Н. С. Вопросы профилактики нарушений слуха и вестибулярных функций // Вестник оториноларингологии. 1988. № 6. С. 3–8.
11. Вольф С. Б. Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2016. №3(55). С. 141–146.
12. Гуменюк М. І., Моногарова Н. Є. Вплив реосорбілакту на газовий склад і кислотно-основний стан крові у хворих ідіопатичним фіброзуючим альвеолітом // Укр. пульмонол. журн. 2007. № 1. С. 29–31.
13. Гольхасян А. А. Ранняя диагностика, профилактика и лечение нарушений слуха, возникших после приема антибиотиков // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1973. № 6. С. 8–12.
14. Гольхасян А. А. Некоторые данные о поражении слуховой функции больных туберкулезом легких, лечившихся стрептомицином // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1969. № 2. С. 13–16.
15. Дадамухамедов А. Н. Клиника и лечение гнойных средних отитов и их осложнений у туберкулезных больных : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. Н. Дадамухамедов. Ташкент, 1975. 22 с.
16. Дослідження слуху за допомогою технічних засобів контролю у хворих на мультирезистентний туберкульоз легень протягом основного курсу хіміотерапії / В. І. Ігнат'єва та ін. // Український хіміотерапевтичний журнал. 2016. № 1 (31). С. 8–12.
17. Епідеміологічні аспекти мультирезистентного із розширеною резистентністю туберкульозу у дорослих / М. І. Сахелашвілі, І. Л. Платонова, Л. М. Рак, Г. Д. Штибель // Укр. пульмонол. журн. 2017. № 4. С. 13–16.
18. Ефективність і недоліки функціонування протитуберкульозної служби в Україні / Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2016. № 2. С. 5–8.

19. Ефективність реосорбілакту в комплексному лікуванні гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень протягом фази інтенсивної хіміотерапії за даними технічних засобів контролю / В. І. Ігнат'єва, М. І. Гуменюк, Л. П. Линник, В. А. Святненко // Український хіміотерапевтичний журнал. 2012. № 1-2. С. 69–74.
20. Застосування комп'ютерної томографії скроневих кісток в діагностиці туберкульозного середнього отиту та оцінці ефективності лікування хворих / В. І. Ігнат'єва, С. В. Зайков, О. Д. Ніколаєва, В. А. Святненко // Український науково-практичний журнал "Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція". 2016. № 2 (25). С. 85–91.
21. Ігнат'єва В. І. Клініко-функціональна ефективність препарату реосорбілакт в комплексному лікуванні гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень // Укр. пульмонол. журн. 2013. № 3 (Додаток). С.127.
22. Ігнат'єва В. І., Гуменюк М. І. Профілактика та лікування гострої нейросенсорної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень // Укр. пульмонол. журн. 2010. № 2. С. 47–52.
23. Карачунский М. А. Молекулярна епідеміологія туберкульозу // Проблеми туберкульозу і болезней легких. 2007. № 4. С. 3–7.
24. Кехаёв А. Н. К вопросу о стрептомициновой кохлео-вестибулярной интоксикации // Вестник оториноларингологии. 1965. № 2. С. 30–32.
25. Кицера А. Е., Любинец Ю. В. Звуковой, вестибулярный, обонятельный и вкусовой анализаторы у больных туберкулезом легких при лечении стрептомицином и канамицином // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1982. № 5. С. 37–40.
26. Кицера А.О., Кицера А.А. Ототоксическое действие антибиотиков. URL : <https://z-l.com.ua/ru/article/229>
27. Клінічні особливості перебігу ко-інфекції туберкульоз/ВІЛ у осіб з різним ступенем імуносупресії / О. В. Корж та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2012. № 1. С. 13–16.
28. Колесова Л. И. Состояние слуха у впервые выявленных больных туберкулезом // Вестник оториноларингологии. 1977. № 5. С. 22–24.
29. Кузнецов В. С., Морозов А. Б. Значение отдельных факторов в формировании распространенности нейросенсорной тугоухости // Вестник оториноларингологии. 1979. № 2. С. 3–7.
30. Лікування гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень протягом інтенсивної фази основного курсу протитуберкульозної хіміотерапії / Ю. І. Фещенко, В. І. Ігнат'єва, С. О. Черненко, М. І. Гуменюк // Український хіміотерапевтичний журнал. 2013. № 1 (28). С. 31–37.
31. Литвиненко Н. А. Вартість-ефективність та переносимість внутрішньовенної або пероральної форми лінезоліду у складі індивідуалізованих режимів хіміотерапії на стаціонарному етапі лікування у хворих на туберкульоз із розширеною резистентністю // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2016. № 2 (25). С. 22–29.
32. Литвиненко Н. А. Ефективність лікування хворих на мультирезистентний туберкульоз та туберкульоз із розширеною резистентністю МБТ до протитуберкульозних препаратів залежно від анамнезу попереднього лікування // Укр. пульмонол. журн. 2015. № 1. С. 10–14.
33. Литвинюк О. П., Зайков С. В., Кулик Л. Г. Особливості перебігу та ефективність лікування туберкульозу у медичних працівників // Укр. пульмонол. журн. 2018. № 2. С. 11–14.
34. Махмутов И. Ф. Туберкулез среднего уха у больных туберкулезом легких и плевры. URL : <http://www.mediasphera.ru/journals/oto/detail/571/8773/>
35. Медики заметили особенности слуха у ВИЧ-инфицированных. URL : <http://svit24.net/zdorovie/121709-mediki-zametilili-osobennosti-slukha-u-vich-infitsirovannykh>
36. Мельник В. М. Аналітичний погляд на проблему хіміорезистентного туберкульозу: нинішній стан, досягнення та деякі невирішені питання // Укр. пульмонол. журн. 2012. № 1. С. 5–7.
37. Наказ МОЗ України від 24.05.2006 року № 318 «Протокол по впровадженню ДОТС-стратегії в Україні». Київ : Міністерство Охорони Здоров'я України, 2006. 51 с.
38. Наказ МОЗ України від 24.03.2009 року № 181 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Отоларингологія». Київ : МНІАЦ медичної статистики МБЦ «Медінформ», 2009. 103 с.
39. Наказ МОЗ України від 14.02.2012 року № 108 «Про затвердження змін до стандарту надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз». Київ : Міністерство Охорони Здоров'я України, 2012. 4 с.
40. Наказ МОЗ України від 09.06.2006 року № 384 «Протокол надання медичної допомоги хворим на туберкульоз». Київ : Міністерство Охорони Здоров'я України, 2006. 87 с.

41. Наказ МОЗ України від 22.10.2008 року № 600 «Про затвердження Стандарту надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз». Київ : Міністерство Охорони Здоров'я України, 2008. 111 с.
42. Наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз у дорослих»». К., 2014. 128 с.
43. Оптимізація стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Л. Д. Тодоріко та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2012. № 1. С. 8–12.
44. Організація діагностики та лікування туберкульозного отиту / В. І. Ігнат'єва та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2018. №1 (Додаток). С. 22–24.
45. Особливості сучасної ситуації з туберкульозом в Україні / Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2016. № 1. С. 5–9.
46. Ототоксичні побічні реакції від протитуберкульозних препаратів та методи їх профілактики і лікування / С. О. Черенько, В. І. Ігнат'єва, О. А. Рева // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2013. № 1. С. 2–8.
47. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006 – 2010 роки / Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2011. № 4. С. 5–10.
48. Оцінка ефективності реосорблякту в комплексному лікуванні гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень за даними аудіометрії / В. І. Ігнат'єва, М. І. Гуменюк, Л. П. Линник, В. А. Святненко // Український хіміотерапевтичний журнал. 2012. № 3 (27). С. 189–190.
49. Оцінка результатів лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень та з рецидивами захворювання за показниками когортного аналізу / В. М. Петренко та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2011. № 1. С. 5–10.
50. Оцінка контролю за туберкульозом в Україні за період 2006 – 2010 роки / Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2011. № 4. С. 5–10.
51. Пальчун В. Т., Преображенский Н. А. Болезни уха, горла, носа. Москва, 1978. 424 с.
52. Патоморфоз туберкульозу – реалії сьогодення, хіміорезистентність як ознака прогресування / Ю. І. Фещенко, Л. Д. Тодорко, М. М. Кужко, М. І. Гуменюк // Укр. пульмонол. журн. 2018. № 2. С. 6–9.
53. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты (профилактика, мониторинг, купирование) : методические рекомендации / С. М. Лепшина и др. Донецк, 2012. 28 с.
54. Радиш Г. В. Потенційний прорив у лікуванні хіміорезистентного туберкульозу // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2012. № 2(9). С. 106–107.
55. Реєстрація побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні хворих на туберкульоз / Ю. І. Фещенко та ін. // Укр. пульмонол. журн. 2008. № 4. С. 8–13.
56. Сагалович Б. М., Сениюков М. В. Влияние сенсibilизации организма на проницаемость гемато-лабиринтного барьера для меченого стрептомицина и радиоактивного фосфора // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1970. № 4. С. 18–24.
57. Сафарян М. Д., Геворкян А. П. Побочные реакции на противотуберкулезные препараты у больных с лекарственноустойчивым туберкулезом // Смоленский медицинский альманах. 2015. № 3. С. 129.
58. Сватко Л. Г., Довгалою А. Ю. Кариометрическое исследование волосковых клеток спирального органа морских свинок при введении дигидрострептомицина // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1982. № 5. С. 40–44.
59. Стрептомицин: лечение туберкулеза. URL : http://humbio.ru/humbio/infect_har/003adbc8.htm
60. Тодоріко Л. Д. Імунопатогенез лікарсько-стійкого туберкульозу з позицій сьогодення // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2017. № 3(30). С. 92–98.
61. Тодоріко Л. Д., Петренко В. І., Гришин М. М. Резистентність мікобактерій туберкульозу – міфи та реальність // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. 2014. № 1(16). С. 60–67.
62. Тодоріко Л. Д. Молекулярно-генетичні аспекти формування резистентності мікобактерій туберкульозу // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2013. № 4. С. 7–11.
63. Тодоріко Л. Д., Петренко В. І., Шевченко О. С. Перспективи подолання туберкульозу в Україні // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2016. № 1. С. 72–78.
64. Туберкульоз: організація діагностики, лікування, профілактики та контролю за смертністю / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, Л. В. Турченко, С. В. Лірник. Київ : Здоров'я, 2010. 447 с.
65. Туберкулез среднего уха. URL : http://meduniver.com/Medical/otorinolaringologia_bolezni_lor_organov/146.html

66. Туберкулезный средний отит. URL : http://live.com.ua/health/tuberkuleznyy-sredniy-otit_75213i15951.html
67. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високо-спеціалізованої) медичної допомоги «Туберкульоз» : стандарт / О. Г. Єщенко та ін.; МОЗ України. Київ, 2014. 87 с.
68. Фещенко Ю. І., Гуменюк М. І., Денисов О. С. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів: стан проблеми та шляхи її вирішення // Укр. хіміотерапевт. журн. 2011. № 1–2. С. 4–10.
69. Фещенко Ю. І., Мельник В. М., Турченко Л. В. Погляд на проблему боротьби з туберкульозом в Україні // Укр. пульмонолог. журн. 2016. № 3. С. 5–10.
70. Характер церебральної гемодинамики и напруги кислорода в м'яких тканинах у дітей с різними формами тугоухості / Г. Є. Тимен и др. // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. 1988. № 4. С. 22–27.
71. Частота и характер побочных реакций при лечении больных туберкулезом легких / В. И. Чуканов, Г. О. Каминская, Э. Ливчане // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2004. № 10. С. 6–10.
72. Чуканов В. И. Проблемы излечения больных туберкулезом органов дыхания // Российский медицинский журнал. 2001. Т. 9, № 21. С. 954.
73. Шидловська Т. В., Заболотний Д. І., Шидловська Т. А. Сенсоневральна приглухуватість. Київ : ЛОГОС, 2006. 752 с.
74. Шрамко А. Н. Острый туберкулезный средний отит, осложненный парезом лицевого нерва. URL : http://www.lorlife.kiev.ua/2013/2013_2_75.pdf
75. Эйвазов А. А. Влияние стрептомицина на вестибулярную и слуховую функции больных туберкулезом // Вестник оториноларингологии. 1968. № 3. С. 24–28.
76. Adverse effects of multidrug-resistant tuberculosis treatment with a standardized regi-men: a report from Iran / P. Baghaei et al. // Am. J. Ther. 2011. Vol. 18, № 2. P. 29–34.
77. Child mortality in relation to HIV infection, nutritional status and socio-economic backgroup / E. Villamor, L. Misegades, M. R. Fataki // Int. J. Epidemiol. 2005. Vol. 34. P. 61–68.
78. Crane M, Iser D, Lewin SR. Human immunodeficiency virus infection and the liver // World J. Hepatol. 2012. Vol. 4, № 3. P. 91–98.
79. Duggal P., Sarkar M. Audiologic monitoring of multi-drug resistant tuberculosis patients on aminoglycoside treatment with long term follow-up // BMC Ear, Nose and Throat Dis. 2007. Vol. 7, № 5. P. 1472–1477.
80. Ejele O. A. A comparative study of CD4 positive lymphocyte count and the ESR of HIV seropositive patients at University of Port Harcourt Teaching Hospital Pmju Pioneer // Med. J. Umuahia. 2012. Vol. 2, № 1. P. 13–21.
81. European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe / Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2013.
82. Global tuberculosis control: WHO report 2016 // World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2016. 214 p.
83. Hearing loss and nephrotoxicity in long-term aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis / P. de Jager et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2002. Vol. 6. P. 622–627.
84. Swaminathan S. HIV-Associated Tuberculosis: Clinical Update / CMAJ. 1987. Vol. 137. P. 213–216.
85. Manifestations and outcome of extra-pulmonary tuberculosis: impact of human immunodeficiency virus co-infection / A. Kwara et al. // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2005. Vol. 5. P. 485–493.
86. Moore R. D., Smith C.R., Lietman P.S. Risk factors for development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides // J. Infect. Dis. 1984. Vol. 149. P. 23–30.
87. Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis / T. Maitre et al. // Med Mal Infect. 2017. Vol. 47, № 1. P. 3–10.
88. Occurrence of serious adverse effects in patients receiving community-based therapy for multi-drug-resistant tuberculosis / J. J. Furin et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2001. Vol. 5. P. 648–655.
89. Parametres of red blood cell aggregation as correlates of the inflammatory state / R. B. Armi et al. // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2001. Vol. 280, № 5. P. 1982–1988.
90. Parida S. K., Kaufmann SHE. Novel tuberculosis vaccines on the horizon // Curr. Opin. Immunol. 2010. Vol. 22, № 3. P. 374–384.
91. Ramma L., Ibekwe T. S. Cochleo-vestibular clinical findings among drug resistant tuberculosis patients on therapy-a pilot study // Int. Arch. Med. 2012. Vol. 5, № 3. P. 1755–1762.

92. Side effects associated with treatment of multidrug-resistant tuberculosis / T. Torun et al. // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2005. Vol. 9, № 12. P. 1373–1377.
93. Thais CA, Kaufmann ShE. Toward novel vaccines against tuberculosis: current hopes and obstacles // Yale Journal of Biology and Medicine. 2010. Vol. 83. P. 209–215.
94. Todoriko L. D., Koloskova O. K., Ieremenchuk I. V. Dynamic analysis of the role of cytokines and apoptosis in the formation of tubercular inflammation of the lungs // Georgian respiratory journal. 2017. Vol. 13, № 3. P. 44–47.
95. Toxic ocular effects of ethambutol / L. M. Kahana et al. // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2005. Vol. 5. P. 485–493.
96. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis / E. D. Chan et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. Vol. 169. P. 1103–1109.
97. Treatment of tuberculosis : guidelines for national programmes / Geneva: WHO, 2003. 313p.
98. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014 / WHO: Geneva, 2014.
99. World Health Organization. Global Tuberculosis Control Report // WHO Report Geneva. Switzerland. 2017. 273 p.
100. WHO Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis – 2016 update / WHO: Geneva, 2016. 60 p.
101. WHO Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed., 2010. 420 p.
102. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018 / WHO: Geneva, 2018
103. WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis: 2018 update.

Епідемія туберкульозу, яка була проголошена ВООЗ з 1993 р. є глобальною медико-соціальною проблемою в усьому світі та в Україні.

Не дивлячись на те, що в Україні реалізовано три загальнодержавні програми протидії цьому особливо небезпечному інфекційному захворюванню (2002-2005 рр., 2007-2011 рр., 2012-2016 рр.), ситуація і по теперішній час залишається складною.

При впровадженні нових стандартів та індивідуальних режимів антимікобактеріальної терапії перед фахівцями виникла інша актуальна проблема — профілактика, своєчасна діагностика та лікування побічної дії антимікобактеріальних препаратів.

В монографії представлено аналіз сучасних даних з питань особливостей епідемії туберкульозу, діагностики, лікування та профілактики гострої сенсоневральної приглухуватості у хворих на туберкульоз легень в інтенсивну фазу антимікобактеріальної терапії. Представлено результати досліджень та деякі розробки, які було отримано в клініках ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». Монографія ілюстрована наглядними клінічними випадками.

Зазначено, що особливої уваги потребує діагностика та лікування туберкульозного отиту, запропоновано алгоритм організації його діагностики та лікування в умовах реформування системи охорони здоров'я.

Формат 64 × 90/16. Папір крейдований.

Гарн. «PT Sans Pro». Друк офсетн.

Ум. друк арк. 15,25. Накл. 300 прим.

Зам. 4/19.

Видруковано ТОВ “Велес”

Україна, м. Київ, вул. Б. Хмельницького, 15.

Свід. К1 № 94 від 18.12.2006 р.

Tuberculosis epidemic, declared by WHO in 1993, is a global medical and social problem all over the world in general and in Ukraine specifically.

Regardless of implementing three national programs against this highly dangerous infectious disease in Ukraine (2002–2005, 2007–2011, 2012–2016 years). the situation is still difficult.

While introducing new standards and individual regimens of antimycobacterial therapy, specialists faced another topical problem – prevention, timely diagnosis and management of adverse reactions from antimycobacterial medications.

The monograph analyses present-day knowledge regarding tuberculosis epidemic, its diagnosis, treatment and prevention of acute sensorineural deafness in TB patients during intensive phase of antimycobacterial therapy. Study results and some developments made by clinics of State Enterprise “National Institute for Phthisiology and Pulmonology named after F. H. Yanovskyi, the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” are presented. The monograph contains examples of clinical cases.

It was noted that special attention should be paid to diagnosis and treatment of tuberculous otitis media, an algorithm for arranging its diagnosis and treatment in the conditions of reforming the healthcare system is proposed.

Эпидемия туберкулеза, которая была провозглашена ВОЗ с 1993 г. является глобальной медико-социальной проблемой во всем мире и в Украине.

Несмотря на то, что в Украине реализовано три общегосударственные программы противодействия этому особо опасному инфекционному заболеванию (2002-2005 гг., 2007-2011 гг., 2012-2016 гг.) ситуация и по настоящее время остается сложной.

При внедрении новых стандартов и индивидуальных режимов антимикобактериальной терапии перед специалистами возникла другая актуальная проблема - профилактика, своевременная диагностика и лечение побочных эффектов антимикобактериальных препаратов.

В монографии представлен анализ современных данных по вопросам особенностей эпидемии туберкулеза, диагностики, лечения и профилактики острой сенсоневральной тугоухости у больных туберкулезом легких в интенсивную фазу антимикобактериальной терапии. Представлены результаты исследований и некоторые разработки, которые были получены в клиниках ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины». Монография иллюстрирована наглядными клиническими случаями.

Отмечено, что особого внимания требует диагностика и лечение туберкулезного отита, предложен алгоритм организации его диагностики и лечения в условиях реформирования системы здравоохранения.