

# ИЗОПАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ АМИНОГЛИКОЗИДНОЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ И ГЛУХОТЫ

(ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

М.Г. Абакаров<sup>1</sup>, Ю.Б. Белоусов<sup>1</sup>, М.М. Магомедов<sup>1</sup>, М.Ю. Готовский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет (г. Москва), <sup>2</sup>Центр «ИМЕДИС» (г. Москва)

## Резюме

**Целью** настоящего контролируемого клинического исследования является оценка эффективности изопатической терапии ототоксической нейросенсорной тугоухости потенцированными аминогликозидами.

**Контроль** - исходное состояние до начала изопатической терапии.

Для оценки эффективности выбран ряд критериев: **критерий А** – исчезновение субъективного ушного шума; **критерий Б** – расширение диапазона воспринимаемых частот (по данным тональной пороговой аудиометрии (ТПА) не менее чем на 1 диапазон по костной проводимости и **критерий В** – снижение порогов восприятия на частоте 1 кГц или 2 кГц не менее чем на 20 дБ.

**Лечение** проводилось у 16 человек с хронической ототоксической нейросенсорной тугоухостью тяжелой степени (4 степени) и глухотой. Возраст – от 19 до 58 лет, давность заболевания – от 18 до 40 лет. Применялись потенцированные аминогликозиды в потенциях С3, С6, С12, С30 и С50. Препараты, потенции и режим приема подбирались индивидуально в соответствии с анамнезом и результатами электропунктурного вегетативного резонансного теста.

В соответствии с критерием А достигнут положительный эффект у 15 пациентов, с критерием Б – у 13, а эффект по критерию В был лишь у 3 пациентов, что авторы связывают с небольшой продолжительностью лечения. В одном случае с наблюдением более 12 месяцев наблюдалось полное восстановление слуховой функции, подтвержденное динамикой показателей ТПА. Отмечена хорошая переносимость лечения.

**Выводы.** Результаты изопатической терапии у больных с тяжелой хронической аминогликозидной нейросенсорной тугоухостью свидетельствуют о положительном влиянии потенцированных аминогликозидов на функцию слухового анализатора.

**Ключевые слова:** изопатическая терапия, нейросенсорная тугоухость, ототоксичность, потенцированные аминогликозидные антибиотики.

## Введение

В настоящее время эффективных медикаментозных и физиотерапевтических методов лечения слуховых расстройств, вызванных применением аминогликозидных антибиотиков, не существует. Особенно это относится к случаям, когда имеется нейросенсорная тугоухость со стабилизацией порогов слышимости и завершением процесса дегенерации рецепторов улитки и нейронов специфического слухового пути. В таких случаях, по общепринятому мнению Солдатова И.Б. с соавт. [5], высказанному почти 30 лет назад, ведущими являются методы реэдукации, а лекарственная терапия должна проводиться преимущественно с целью стабилизации процесса дегенерации рецепторов улитки и уменьшения шума в ушах.

Ранее нами была высказана и обоснована идея о возможности лечения хронических

ототоксических эффектов аминогликозидных антибиотиков малыми дозами тех же аминогликозидных антибиотиков, применяемых в потенцированной (и динамизированной, как это принято в гомеопатии) форме [2].

Целью настоящего контролируемого клинического исследования является оценка эффективности изопатической терапии ототоксической нейросенсорной тугоухости потенцированными аминогликозидами.

## Материалы и методы

Исследование проведено у 16 больных с хронической нейросенсорной тугоухостью аминогликозидной этиологии различной степени тяжести и давности развития (таблица 1).

Всем пациентам проводили клиническое обследование, осмотр ЛОР-органов. Аудиологическое обследование (тональную пороговую

аудиометрию) (аудиометр GSI-61, Германия) проводили до и в процессе лечения каждые 3 месяца. У всех пациентов проводили (лаборатория молекулярной генетики НИИ физико-химической медицины) молекулярно-генетический анализ на мутации в гене белка коннексин 26 GJB2 (30-36 del G), сопряженной с 50% всех случаев прелингвальной врожденной глухоты [13], и в митохондриальном гене 12sRNA (A1555G) [8], сопряженной с высокой чувствительностью к аминогликозидам.

*Дизайн исследования:* исследование в одной группе, контроль с исходным состоянием до лечения потенцированными аминогликозидами.

*Критерии включения* пациентов в исследуемую группу:

– информированное согласие пациента на обследование и лечение;

– хроническая одно- или двухсторонняя нейросенсорная тугоухость, этиологически связанная с фармакотерапевтическим применением аминогликозидных антибиотиков. Наличие аудиологических признаков смешанной тугоухости не являлось препятствием для включения пациента в группу при отсутствии

клинических признаков острого или обострения хронического среднего отита;

– отсутствие хронической неврологической патологии центральной или периферической нервной системы;

– отсутствие хронической патологии почек (гломерулонефрита, интерстициального нефрита или хронической почечной недостаточности);

– отсутствие в анамнезе указания на аллергическую непереносимость аминогликозидов.

*Критерий исключения* из группы:

– высокая чувствительность (идиосинкразия) к аминогликозидам с непереносимостью потенцированных лекарственных форм, выявляемой при субъективном медикаментозном тесте [1] или после приема пробной дозы в начале лечения;

– желание пациента прекратить лечение.

*Критерии эффективности:*

Критерий А. Исчезновение субъективного ушного шума.

Критерий В. Расширение диапазона воспринимаемых частот (по данным тональной пороговой аудиометрии) не менее, чем на

Таблица 1

### Характеристика больных с хронической нейросенсорной тугоухостью, которым проводилась терапия потенцированными аминогликозидами

№	Пациент, Возраст, лет	Пол	Степень тугоухости	Субъективный ушной шум	Тип тугоухости		Давность заболевания, лет	Анамнез, антибиотик	Результат ВРТ, антибиотик	Генотип 12sRNA (A1555G)	Генотип GJB2 (30-36 del G)
					Правое ухо	Левое ухо					
1	А.,9	М	5	-	НТ	НТ	8	?	NEO	-	-
2	Б.,19	М	4	+	НТ	НТ	18	?	AMI	AA	6G/6G
3	В.,20	М	5	+	См	См	19	STR	STR	AA	6G/6G
4	Г.,20	М	5	+	НТ	НТ	19	GEN	GEN	AA	6G/6G
5	Д.,20	Ж	4	+	См	См	19	?	SISO	AA	6G/6G
6	Е.,20	Ж	5	+	НТ	НТ	19	KAN	KAN	AA	5G/5G
7	Ж.,22	М	5	+	НТ	НТ	19	GEN	GEN	AA	6G/6G
8	З.,23	Ж	3	+	НТ	НТ	20	?	STR	AA	6G/6G
9	К.,46	Ж	5	+	НТ	НТ	41	STR	STR	AA	6G/6G
10	Л.,49	М	5	+	См	См	19	GEN	GEN	AA	6G/6G
11	М.,50	М	5	+	НТ	НТ	20	SISO	SISO	AA	5G/6G
12	Н.,54	Ж	5	+	См	НТ	15	KAN	KAN	AA	6G/6G
13	О.,56	Ж	5	+	НТ	См	15	KAN	KAN	AA	5G/6G
14	П.,56	М	5	+	НТ	НТ	36	STR	STR	AA	6G/6G
15	Р.,58	М	5	+	НТ	НТ	18	?	GEN	AA	6G/6G
16	С.,64	М	5	+	НТ	НТ	16	?	AMI	AA	6G/6G

Сокращения:

НТ – нейросенсорная тугоухость, См – смешанная тугоухость.

STR – стрептомицин, GEN – гентамицин, KAN – канамицин, AMI – амикацин, SISO – сизомицин, NEO – неомицин.

? – заболевание связано с применением аминогликозидного антибиотика, но препарат точно не известен.

1 диапазон по костной проводимости. Этот показатель отражает наиболее раннюю реакцию воскового эпителия на проводимую терапию.

Критерий С. Снижение порогов восприятия на частоте 1 кГц или 2кГц не менее, чем на 20 дБ через 3 мес. от начала лечения.

Для анализа использовались показатели уха с худшими показателями.

При подборе потенцированных лекарственных средств исходили из анамнеза и результатов электропунктурного медикаментозного теста с применением вегетативного резонансного теста (ВРТ) («МИНИ-ЭКСПЕРТ-ДТ» и медикаментозный селектор ООО «ЦИМС «ИМЕДИС»») [6].

При медикаментозном тестировании в процессе выбора препарата использовали аминокликозидные антибиотики в потенции С3, а для лечения – в потенции С3, С6, С12, С30 и С50 производства ОАО Холдинг ЭДАС (г. Москва). Препараты для настоящего исследования изготовлены по индивидуальной заявке.

Медикаментозное тестирование проводилось впрямую и методом фильтрации [6] согласно нижеприведенной схемы:

1. Потенцированный антибиотик в потенции С3 ↓.
2. Органопрепарат «нерв и проток улитки» ↓.
3. «Приобретенная токсическая информация (Intox II)» ↓.

4. Органопрепарат «нерв и проток улитки» ↓ + Антибиотик С3 ↑.
5. «Приобретенная токсическая информация (Intox II)» ↓ + Антибиотик С3 ↑.

При выборе потенции и режима приема потенцированных аминокликозидов также исходили из результатов электропунктурного медикаментозного теста, который проводили по алгоритму, где гентамицин С6 приведен для примера:

1. Ferrum met. D800 ↓ («эффективность низких потенциалов») + гентамицин С6 ↑.
2. Manganum met. D800 ↓ («переносимость низких потенциалов») + гентамицин С6 ↑.
3. Eriphysis D4 1 у.е. ↓ («психовегетативная нагрузка») + гентамицин С6 ↑.

Оптимальной считали ту потенцию, которая удовлетворяла тестам «эффективность», «переносимость» и «психовегетативная нагрузка», а также не вызывала негативных субъективных ощущений при выполнении индивидуального медикаментозного теста.

Медикаментозное тестирование проводили при каждом визите пациента (2 раза в месяц), и в зависимости от результатов измерений и субъективной динамики повторяли прием препарата в той же или во вновь подобранной потенции. Описанный выше процесс оптимизации выбора потенции и режима приема потен-

Таблица 2

Результаты изопатической терапии

№	Пациент, Возраст, лет	Препарат	Потенции и число приемов лекарства	Субъективный ушной шум	Диапазон по костному проведению, Гц		Порог восприятия по частоте 1 кГц, дБ		Порог восприятия по частоте 2 кГц, дБ		
1	А.,9	NEO	С6, С12,С30	-	-	500	1500	90	70	90	75
2	Б.,19	AMI	С12,С12, С30	+	-	1000	2000	80	60	85	65
3	В.,20	STR	С12,С30,С30	+	-	750	1000	100	100	100	100
4	Г.,20	GEN	С12,С30,С30,С30	+	-	500	1000	100	100	100	100
5	Д.,20	SISO	С12,С30,С50	+	-	6000	6000	75	75	70	70
6	Е.,20	KAN	С12,С30	+	-	500	750	100	100	100	100
7	Ж.,22	GEN	С12,С30	+	-	125	1000	100	100	100	100
8	З.,23	STR	С12,С30,С30	+	-	1000	2000	70	50	75	70
9	К.,46	STR	С6,С12,С12	+	-	250	500	100	90	100	100
10	Л.,49	GEN	С12,С30	+	-	500	750	100	100	100	100
11	М.,50	SISO	С30,С50	+	-	500	750	100	100	100	100
12	Н.,54	KAN	С12,С12,С12	+	-	2000	2000	85	75	100	100
13	О.,56	KAN	С12,С12,С12	+	-	750	1500	100	100	100	100
14	П.,56	STR	С12,С12	+	-	250	750	100	100	100	100
15	Р.,58	GEN	С12,С30	+	-	500	500	100	100	100	100
16	С.,64	AMI	С12,С30	+	-	250	500	100	100	100	100

Сокращения:

STR – стрептомицин, GEN – гентамицин, KAN – канамицин, AMI – амикацин, SISO – сизомицин, NEO – неомицин.

цированных гомеопатических лекарственных средств, получивший название «вегетативно-резонансный мониторинг» (ВР-мониторинг) и детально описанный в [1], по своим задачам (повышение безопасности и эффективности) является аналогом терапевтического лекарственного мониторинга, применяемого в клинической фармакологии.

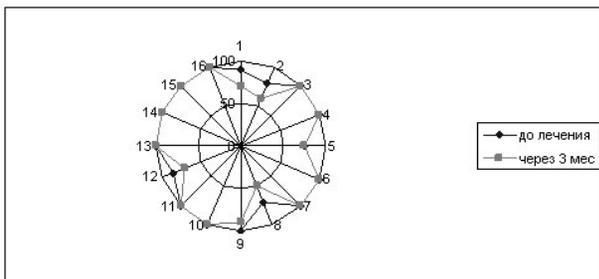
Все препараты применяли в дозе 1 крупинка на прием, сублингвально. Потенции и режим приема препаратов представлены в таблице 2.

Исследование проведено в соответствии с планом научных исследований и согласия Этического Комитета ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава (г. Москва).

### Результаты

**Переносимость терапии.** В процессе изопатической терапии каких-либо нежелательных эффектов у всех 16 пациентов зафиксировано не было.

**Эффект в соответствии с критерием А.** Практически у всех пациентов наблюдалось исчезновение ушного шума. Этот эффект был наиболее ранним, и некоторыми пациентами был отмечен уже через 2 недели после приема первой дозы препарата. Наряду с исчезновением ушного шума, что существенно улучшило качество жизни пациентов, практически все пациенты отметили значительное улучшение настроения, сна, работоспособности. Несколько неожиданным был результат у пациентки Н., 54 лет, у которой после начала лечения канамицином в потенции С12 прекратились мигренозные головные боли и головокружение при перемене положения тела. У пациента А., 9 лет, эффект по критерию А не был оценен из-за глухонемоты.



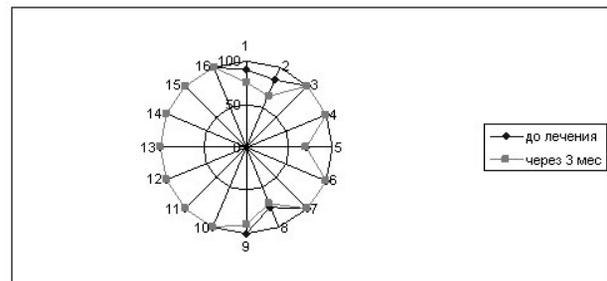
**Рис.2.** Изменения порога восприятия по частоте 1 кГц через 3 месяца после начала изопатической терапии потенцированными аминогликозидами. По периметру указаны номера пациентов.

**Эффект в соответствии с критерием В.** Расширение диапазона воспроизводимых частот (критерий В) (рис.1) по костной проводимости через 3 месяца от начала терапии наблюдалось у 13 из 16 пациентов. При этом степень расширения диапазона была различной - от одного диапазона до 3. Наилучшими были результаты у пациентов А., 9 лет (от 500 до 1500 Гц), Ж., 22 лет (от 125 до 1000 Гц) и О., 56 лет (от 750 до 1500 Гц). У пациента Р., 58 лет, с полной глухотой, диапазон воспринимаемых частот в 500 Гц остался прежним, хотя наблюдалось исчезновение ушного шума и улучшение общего самочувствия состояния.

**Эффект в соответствии с критерием С.** Эффективность в соответствии с данным критерием была наименее показательной (рис.2 и рис.3). Только у троих пациентов (А, Б и З) наблюдалось снижение порогов воспринимаемых частот по данным тональной пороговой аудиометрии более, чем на 20 дБ. Отличительной особенностью пациентов Б., 19 лет и З., 23 лет, была более низкая (по сравнению с другими пациентами) степень тугоухости (3 и 4 ст) и более широкий, до 1000 Гц, исходный диапазон



**Рис.1.** Диапазон воспринимаемых частот (по костному проведению) до и через 3 месяца после начала изопатической терапии потенцированными аминогликозидами.



**Рис.3.** Изменения порога восприятия по частоте 2 кГц через 3 месяца после начала изопатической терапии потенцированными аминогликозидами. По периметру указаны номера пациентов.

воспринимаемых частот по костной проводимости. Они же отмечали более заметное субъективное улучшение слуха.

Наблюдение за пациентом А., 9 лет, было наиболее длительным. Через 12 месяцев от начала лечения достигнута значительная динамика в показателях тональных пороговых аудиограмм, которые практически нормализовались, хотя динамика в первые 3 месяца существенно не отличалась от таковой других пациентов. Из этого наблюдения следует вывод о том, что изопатическая терапия должна проводиться длительно, а эффект этой терапии должен оцениваться через промежуток времени не менее, чем 12 месяцев от начала лечения.

По данным генетического исследования, ни у одного пациента не выявлена мутация A1555G в митохондриальном гене 12S. У пациентки Е., 20 лет, с прелингвальной глухотой, развившейся в возрасте 1 года, которую родители связывали с применением канамицина, в гене GJB2 выявлена мутация генотип 5G/5G, т.е. в этом случае речь идет о врожденной прелингвальной глухоте, в развитии которой канамицин сыграл роль фактора, вызвавшего фенотипическое проявление мутации. Переносимость лекарственных средств и результат терапии в соответствии с критериями А, В и С у этой пациентки был аналогичен таковому других пациентов, не имевших указанной мутации. После того как стали известны результаты генетического исследования (они стали известны по прошествии 3 месяцев от начала лечения), родители приняли решение прервать лечение пациентки.

У большинства пациентов по результатам измерений начальная потенция составила С12, повторные С30. В одном случае (пациентка К., 46 лет) лечение начинали с С6, по одной крупинке 1 раз через день, а затем дважды, с интервалом в 2 недели применяли потенцию С12. У троих пациентов эффективными и безопасными потенциями были С12, в то же время, у троих пациентов потенция С12 потребовалась только в начале лечения, в последующем потребовались повторные дозы в потенции С30 (таблица 1).

В процессе проведения ВР-мониторинга было отмечено, что решение о выборе препарата, потенции начальной дозы, повторе дозы или изменении потенции очередной дозы

возможно лишь на основании результатов ВРТ. Это связано с невозможностью выделить индивидуальные симптомы заболевания, которые были бы характерны для отдельных аминогликозидов, медленной динамикой симптомов заболевания, затруднением, а нередко и отсутствием вербального контакта с пациентами.

### Обсуждение

Учитывая тяжесть и давность развития слуховых расстройств, наиболее важным результатом проведенного анализа является наличие какого-либо эффекта вообще.

В литературе имеется целый ряд экспериментальных исследований [например, 11, 12], которые свидетельствуют о возможности восстановления нейроэпителлия органа Корти при повреждении волосковых клеток местным введением аминогликозидов. Согласно этим данным, поддерживающие клетки окружения (клетки Дейтерса) обнаруживают способность к трансформации в специализированные волосковые клетки вестибулярного и слухового анализаторов. Отсутствие подобных изменений в контрольном ухе свидетельствует о том, что стимулом для подобной трансформации служит повреждение волосковых клеток аминогликозидами [11, 12]. При этом необходимо подчеркнуть, что поддерживающие клетки устойчивы к токсическому действию аминогликозидов, несмотря на то, что в них и волосковых клетках обнаруживают одинаковый порядок величины концентраций лекарства [9,10].

Эти данные позволили нам сформулировать и обосновать рабочую гипотезу, которая объясняет механизм восстановления слуховой функции при изопатической терапии. Эта гипотеза основана на целом ряде феноменов, которые достаточно подробно описаны в научной литературе. Это феномены гормезиса (инверсии эффекта токсикантов при снижении дозы по сравнению с токсической более, чем в 10–15 раз) [7], особенности действия малых и сверхмалых доз ксенобиотиков и биологически активных веществ эндогенного происхождения [3], митогенетического излучения [4], клеточной трансформации.

В соответствии с феноменом гормезиса, аминогликозидные антибиотики, применяемые в потенцированной форме, оказывают на остаточный волосковый эпителий обратное, стиму-

лирующее действие, которое приводит к возникновению вторичного биогенного излучения (митогенетического излучения, в соответствии с теорией биологического поля А.Г.Гурвича [4]), которое, в свою очередь, инициирует митоз и трансформацию недифференцированных поддерживающих клеток (клеток Дейтерса) в волосковые клетки кортиевого органа. Другими словами, при изопатической терапии потенцированные аминокликозиды являются тем недостающим сигналом, который стимулирует восполнение популяции волосковых клеток при их повреждении теми же аминокликозидами.

### Выводы

Несмотря на то, что лечение еще не завершено и представленные результаты носят предварительный характер, можно сделать ряд выводов:

1. Изопатическая терапия потенцированными аминокликозидными антибиотиками оказывает положительное действие на функцию слухового анализатора, выражающееся в исчезновении шума в ушах, расширении диапазона и снижении порогов воспринимаемых частот по данным тональной пороговой аудиометрии.

2. Изопатическая терапия потенцированными аминокликозидами должна проводиться длительное время, а эффект ее должен оцениваться не менее, чем через 12 месяцев от начала лечения.

3. Применение метода ВРТ является необходимым условием оптимизации выбора потенции и режима приема потенцированных аминокликозидов в процессе изопатической терапии.

Окончательные результаты настоящего исследования будут отражены в последующих публикациях.

### Литература

1. Абакаров М.Г. Применение вегетативного резонансного теста в классической гомеопатии: Методические рекомендации. – М.: «ИМЕДИС», 2005.

2. Абакаров М.Г., Магомедов М.М. Аминокликозидные антибиотики: от избирательной токсичности к гомеопатической и изопатической терапии // Традиционная медицина, 2006. – №2. – С. 7–10.

3. Бурлакова Е.Б. Особенности действия сверхмалых доз биологически активных веществ и физических факторов низкой интенсивности // Российский химический журнал. – 1999. – Т. XLIII. – №5. – С. 3–11.

4. Гурвич А.Г. Принципы аналитической биологии и теории клеточных полей. – М.: Наука, 1991.

5. Солдатов И.Б., Преображенский Н.А., Пяткина О.К. Консервативное лечение тугоухости. // Тугоухость./ Под. ред. Н.А. Преображенского. – М.: «Медицина», 1978. – 440 с.

6. Электропунктурный вегетативный резонансный тест: Методические рекомендации. – М.: Научно-практ. центр традиционной медицины и гомеопатии МЗ РФ, 2000.

7. Calabrese E.J. The maturing of hormesis as a credible dose-response model // Nonlinearity in Biology, Toxicology, and Medicine. – 2003. – V.1. – P. 319–343.

8. Fischel-Ghodsian N., Prezant T.R., Chaltraw W. et al. Mitochondrial gene mutations: a common predisposing factor in aminoglycoside ototoxicity // Am. J. Otolaryngol. – 1997. – V.18. – P. 173–178.

9. Hayashida T., Nomura Y., Iwamori M. et al. Distribution of gentamicin by immunofluorescence in the guinea pig inner ear // Arch. Otorhinolaryngol. – 1985. – V.242. – P. 257–264.

10. Hiel H., Erre J., Auroousseau C. et al. Gentamicin uptake by cochlear hair cells precedes hearing impairment during chronic treatment // Audiology. – 1993. – V.32. – P.78–87.

11. Li L., Forge A. Morphological evidence for supporting cell to hair cell conversion in the mammalian utricular macula // Int. J. Dev. Neurosci. – 1997. – V.15, N.4–5. – P.433–46.

12. White P.M., Doetzlhofer A., Lee Y.S., et al. Mammalian cochlear supporting cells can divide and trans-differentiate into hair cells // Nature. – 2006. – V.2441, N. 7096. – P.984–987.

13. Zelante L., Gasparini P., Estivill X. et al. Connexin 26 mutations associated with the most common form of nonsyndromic neurosensory autosomal recessive deafness (DFNB1) in Mediterraneans // Hum. Mol. Genet. – 1997. – V.6. – P.1605–1609.