

Обзоры

УДК 616.28-008.14

DOI:10.54503/0514-7484-2022-61.1-3

Разнородность этиологических факторов и патогенетические механизмы развития сенсоневральной тугоухости**Г.И. Тадевосян, Н.А. Лусинян, А.Г. Арутюнян, В.А. Азнаурян,
Г.Г. Ананян, Г.И. Петросянц, М.А. Шукурян, А.Р. Асланян,
А.К. Шукурян***ЕГМУ им. М. Гераци, кафедра ЛОР болезней
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

Ключевые слова: сенсоневральная тугоухость, этиологические факторы, патогенетические механизмы развития тугоухости

До настоящего времени сенсоневральная тугоухость (СНТ) остается одной из основных проблем отиатрии. Число больных с перцептивными нарушениями слуха, страдающих тугоухостью и шумом, растет, в связи с чем продолжается поиск новых факторов риска, идентификация которых позволит влиять на раннюю диагностику и лечение этой патологии [10,15,16,21,29,31]. Несмотря на значительное количество работ, проводимых в этой области, четкая градация причин возникновения и патогенетические механизмы развития изменений во внутреннем ухе не до конца изучены, отсутствует также определение клинических форм с дифференциально-диагностическим обоснованием.

Сенсоневральная тугоухость является полиэтиологическим заболеванием, при поражении различных отделов слухового анализатора от преддверно-улиткового нерва до слуховой зоны в коре головного мозга, обусловленным как эндогенными, так и экзогенными факторами, в патогенезе которого играют роль определенные взаимодействия эндогенных факторов самого макроорганизма и экзогенных факторов внешней среды, а патоморфологическим субстратом является количественный дефицит невральных элементов вследствие гибели волосковых рецепторных клеток улитки с последующей атрофией и дегенерацией нейронов спирального ганглия [3,5,10,17,24].

Среди врожденных сенсоневральных нарушений слуха выделяют наследственный фактор и патологию беременности и родов. В работе органа слуха и в процессе звуковосприятия участвуют более 100 генов,

изменения в которых можно предположить по клинической картине тугоухости. Так, при врожденной тяжелой тугоухости чаще всего изменен ген белка коннексина 26, причем 80% приходится на мутацию 35delG, остальные 20% связаны с другими мутациями в этом гене. Идентифицирована основная молекулярно-генетическая причина одной из форм наследственной глухоты, обусловленной мутацией с.-23+1G > A, локализованной в донорском сайте сплайсинга (экзон1) гена GJB2 (Cx26) [27]. С патологией гена SOCH связывают прогрессирующую тугоухость с вестибулярными симптомами, напоминающими болезнь Меньера после 16-20 лет. Изменения в генах миозина 7A, кадгерина 3 и клаудина 14, наряду с несиндромальной врожденной тугоухостью, могут вызывать клинические проявления, характерные для синдрома Ушера. Изменения в гене OTOF, кодирующем цитозольный белок внутренних волосковых клеток, отоферлин, сочетаются со слуховой нейропатией. Врожденная тугоухость, связанная с неполным развитием костного и перепончатого лабиринта, расширением вестибулярного водопровода и эндолимфатического мешка (гидропс лабиринта), обусловлена мутациями в гене SLC2644, кодирующем белок-переносчик анионов [19].

Известно большое количество неблагоприятных факторов, приводящих к тугоухости и глухоте, в том числе указываются около 80 заболеваний, при которых развивается острое нарушение слуха по сенсоневральному типу.

Разнородность этиологических факторов, вызывающих нейросенсорные повреждения слуха, отражается в патогенетических различиях развития, однако, несмотря на многообразие этиологических факторов, большинство исследователей считают, что типичными в патогенезе являются сосудистые расстройства – нарушения кровообращения во внутреннем ухе (ВУ), ведущие к ухудшению трофики волосковых клеток спирального органа, а также других структур слуховых путей, вплоть до их дегенерации.

Среди многообразия этиологических факторов возникновения СНТ, по данным многих авторов, предпочтение отдается инфекционным заболеваниям, при которых изменения обусловлены вазотропным и нейротропным действием возбудителя, и заболеваниям, сопровождающимся нарушениями мозгового кровотока [12,16,31]. Несмотря на различные этиологические факторы и неодинаковые патологические процессы, развивающиеся в периферическом отделе слухового анализатора, имеется определенная стереотипность реакции нервной ткани на различные раздражители, причем первоначально патологические изменения носят характер воспалительной реакции. Вокруг нервных волокон в результате воспаления образуется серозно-фибринозный экссудат, содержащий лимфоциты и нейтрофилы. При слабо выраженных изменениях может наступить обратное развитие патологического процесса, при значительной воспали-

тельной реакции наблюдается распад нервных волокон с образованием соединительной ткани и дегенеративными изменениями [28]. Нейрогистологическими исследованиями было показано, что нервная ткань является легкоранимой, обладает минимальной регенераторной способностью и подвергается относительно быстрому перерождению. Уже через 24 часа после воздействия токсического агента начинается распад осевого цилиндра и миелина, с 3 - 5-го дня и до 4 - 5-й недели проявляются реактивные воспалительные изменения швановских клеток, играющих главную роль в трофике нервного волокна.

Так, нарушение функции слухового анализатора при инфекционном гепатите связывают с изменением проницаемости сосудистых стенок и их атонией в связи с интоксикацией в результате нарушения обезвреживающей функции печени.

Самой популярной в настоящее время является вирусная теория возникновения острой СНТ, главными причинами инфицирования внутреннего уха выступают вирусы гриппа, парагриппа, вирус свинки, кори, Эпштейна-Барр, опоясывающего лишая, цитомегаловирус. По данным некоторых авторов, более чем у половины пациентов с СНТ в анамнезе отмечается вирусная инфекция верхних дыхательных путей, которая предшествует острой СНТ, а связь тугоухости с заболеваниями, вызываемыми этими вирусами, подтверждается наряду с клиническими проявлениями также серологическими показателями – повышением титра соответствующих антител. На основании тщательного клинко-аудиологического и вестибулологического исследования, а также по данным реоэнцефалографии и ультразвуковой доплерографии в сопоставлении с результатами анализа биохимического состава, реологических и коагуляционных свойств крови была сформулирована внезапная нейросенсорная тугоухость как периферическое, одностороннее изолированное нарушение слуха вирусной этиологии [22]. Так при эпидемическом паротите изменения органа слуха характеризуются развитием лабиринтита с поражением сосудов ВУ, приводящего к односторонней глухоте, несмотря на одно- или двустороннее поражение околоушных слюнных желез, а опасность тугоухости возникает за 4 дня до появления припухлости слюнных желез и подчелюстных лимфоузлов и сохраняется еще 18 дней после их исчезновения. Вирусу паротита свойственна высокая нейротропность, его обнаруживают в крови и спинномозговой жидкости в первые дни заболевания.

Вирус гриппа характеризуется вазо- и нейротропностью и при гематогенном распространении поражает как волосковые чувствительные клетки кортиева органа, так и кровеносные сосуды. В эксперименте на животных, зараженных вирусом гриппа типа В, основные патогистологические находки заключались в отечности спирального ганглия, разобщенности составляющих его нейронов с образованием "пустот". Среди них

обнаруживали гигантские клетки, похожие на мегакариоциты и симпласты, представляющие собой многоядерные клетки, зараженные вирусом. Также наблюдали экстравазаты в различных отделах органа слуха, значительное кровенаполнение сосудов в перепончатом лабиринте, модиолусе, во внутреннем слуховом проходе, набухание нейроэпителиальных рецепторных клеток и "сморщивание" или "скручивание" покровной мембраны. Таким образом, возникающий в ответ на вирусное заражение отек спирального ганглия – ганглионит может явиться патоморфологическим субстратом развивающихся внезапных нейросенсорных нарушений слуха. Учитывая локализацию спирального ганглия в толще костной пластинки модиолуса, любое набухание его приведет к сдавлению нейронов с возможной их в последующем дегенерацией. Однако описанные в работах морфологического характера такие глубокие изменения, как частичное отсутствие сосудистой полоски в основном и среднем завитках, разрушение структур спирального органа, деструкция покровной мембраны, не согласуются с клиническими фактами обратимости тугоухости и восстановления слуха после раннего проведения лечения. Так купирование отека может привести к восстановлению функции нейронов спирального ганглия, что клинически может привести к улучшению слуха у части больных.

Несмотря на то, что ВУ не восприимчиво для иммунологических исследований в клинической практике, экспериментальные данные, полученные у животных, показали, что при острой нейросенсорной тугоухости ВУ способно на вызов местного антигена иммунной реакцией с синтезом иммуноглобулина. Выявлены также характерные с иммунологических позиций сдвиги значений цитокинов, в частности TNF α IL-1, которые являются критерием эндогенной интоксикации и наиболее быстро купируются при благоприятном исходе СНТ [15]. Известно также, что иммунореактивные агенты различных вирусов могут перекрестно взаимодействовать с антигенами ВУ и за счет их активации вызывать аутоиммунные заболевания.

При опоясывающем лишае поражение локализуется преимущественно в стволе слухового нерва и нередко в процесс вовлекается и вестибулярный отдел лабиринта, при цереброспинальном менингите нарушения проявляются на 3-6-й день заболевания и обусловлены нарушением защитных свойств гематоэнцефалического и гематолабиринтного барьеров.

В структуре причин СНТ интоксикационный фактор занимает 10-15%, наиболее распространенными среди которых являются ототоксические воздействия лекарственных препаратов:

- антибиотики аминогликозидного ряда – стрептомицин, гентамицин, неомицин, канамицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин, ванкомицин, полимиксин Б;

- другие группы антибиотиков – макролиды, эритромицин, азитромицин, кларитромицин; салицилаты;
- петлевые диуретики – этакриновая кислота, лазикс, фуросемид, верошпирон, буметанин;
- цитостатики – эндоксан, цисплатин, карбоплатин, блеомицин;
- противомаларийные препараты – хинин и его производные, квинин, хлороквин;
- антиаритмические препараты;
- трициклические антидепрессанты;
- ненаркотические анальгетики;
- местные ушные препараты, содержащие антибиотики (неомицин, полимиксин Б, хлорамфеникол);
- противовоспалительные препараты (пропиленгликоль, хлоргексидин, повидон-йод);
- окисляющие – 2% раствор уксусной кислоты.

Промышленные токсические вещества – тяжелые металлы (ртуть, свинец, бензин), растворители (толуол, стирол), прочие (мышьяк, кобальт, бензол), бромид калия, производные цианистой кислоты, фторсодержащие вещества, дисульфид углерода, тетрахлорид углерода, монооксид углерода, вещества, содержащие органические фосфаты.

Бытовые токсические вещества – никотин, алкоголь, героин, кокаин.

Ототоксическое действие аминогликозидов в основном является следствием длительного применения при туберкулезе, муковисцидозе, либо генетически детерминированной повышенной чувствительности организма к действию аминогликозидов, проявляющейся ототоксической слуховой дисфункцией, ассоциированной с мутацией A1555G в гене 12S митохондриальной РНК [33]. Ототоксические антибиотики избирательно накапливаются в пери- и эндолимфе и действуют на составляющие соединительной ткани – кислые гликозаминогликаны.

Петлевые диуретики нарушают проницаемость клеточных мембран, поэтому в лечебной практике сочетание ототоксических антибиотиков и диуретиков вызывает особенно выраженные, как правило, необратимые поражения нейросенсорных структур ВУ. Исследования ионного состава в отдельных клетках сосудистой полоски и эндолимфы после введения 120мг/кг этакриновой кислоты, проведенные методом энергетического дисперсного рентгенологического микроанализа, показали, что маргинальные и интрамедиальные клетки сосудистой полоски являются первыми мишенями ототоксического воздействия, а изменения ионного состава эндолимфы наступают позднее (Anniko M.)

Важная роль в патогенезе СНТ отводится состоянию окислительно-восстановительных процессов во ВУ, повреждающему действию свободных радикалов, образование которых провоцируется в том числе ототок-

сическими антибиотиками, противоопухолевыми препаратами, петлевыми диуретиками и др.

При ототоксическом действии салицилатов имеет место угнетение активности процессов окисления трансаминаз, в результате чего повреждаются митохондрии и рибосомы воспринимающих нейроэпителиальных клеток, приводящих к нарушению обмена нуклеиновых кислот и белков, однако биохимические процессы имеют обратимый характер. Следует иметь в виду также, что ототоксический эффект обычно проявляется симметрично и в первую очередь у больных с нарушениями функции почек и печени, у детей первых лет жизни и у лиц пожилого и старческого возраста.

Причиной возникновения СНТ могут быть травматические повреждения ВУ – механические, акустические и баротравма. Механические травмы ВУ, вследствие травм черепа и головного мозга, могут быть структурными (ушиб лабиринта) и функциональными (сотрясение лабиринта). Одной из распространенных видов травм организма являются закрытые травмы черепа. Травмы черепа, напрямую не связанные с лабиринтом, могут приводить к воздействию не прямых сил на лабиринт и вызвать его повреждение. Вследствие передачи костям черепа кинетической энергии формируется гидродинамический удар, действующий на структуры головного мозга и ВУ. Схематично сложная система взаимообусловленных реакций в патогенезе легкой черепно-мозговой травмы сведена к так называемой "цепной реакции", состоящей из четырех звеньев: дисфункция, дисциркуляция, дистрофия и атрофия [2,12].

При открытых травмах – переломах височной кости, линия перелома может проходить по лабиринту с трещиной пирамиды и повреждением слухового нерва. Акустическая травма имеет место при действии кратковременного, но чрезвычайно сильного, импульсивного звука (выстрел, крик, гудок), интенсивность которого превышает 160 дБ, в результате чего преимущественно поражается периферический отдел слухового анализатора, имеет место отек сосудистой полоски, который приводит к гипоксии улитки, окислительному стрессу и, в конечном итоге, к гибели волосковых клеток из-за активации путей некроза или апоптоза.

При минновзрывной травме сочетаются интенсивный шум и вибрация, в связи с чем неблагоприятный эффект в 2,5 раза больше, и преимущественно поражаются центральные отделы слухового анализатора.

Баротравма ВУ или перилимфатическая фистула с повреждением лабиринтных окон имеет место при резком изменении давления на овальное и круглое окно.

Воздействие интенсивного шума и вибрации приводит к профессиональной или шуминдуцированной тугоухости, которая наиболее часто регистрируется у лиц со стажем работы около 15 лет в условиях интенсивного производственного шума, 81-90 дБ, однако отрицательный эф-

фект может проявиться уже в первые годы контакта с ним. Среди всех заболеваний от воздействия физических факторов доля профессиональной СНТ составляет 53,7%. Профессиональная тугоухость в основном регистрируется у работников транспорта и связи, на обрабатывающих предприятиях и при добыче полезных ископаемых. Природа и степень выраженности поражения зависят от энергии звука и длительности его воздействия. Чем выше уровень звука и чем сильнее он нарастает, тем больше вероятность травмы ВУ – повреждения рецепторов, прежде всего в основном завитке улитки. Повышенная шумовая нагрузка может вызвать прямое механическое повреждение тонкой структуры улитки, а при длительном воздействии шума к механической травме присоединяются также нарушения метаболизма [23].

Одной из причин развития СНТ может стать повышенная акустическая нагрузка у молодежи – прослушивание аудиоплееров, причем не просто постоянное использование, но и прослушивание очень громкой музыки. MP3-плеер может непрерывно играть 12 часов, при этом громкость исходящей музыки доходит до 120дБ, и так как звук исходит из звукового носителя плотно вставленного в слуховой проход, то действие его является оглушающим и травмирующим. Этот звук может быть сопоставим с ревом взлетающего реактивного самолета (120-140дБ) или звуковой волной от выстрела ружья (120-140дБ). Длительное воздействие такого сильного звука на ВУ способно повредить рецепторные клетки кортиева органа и вызвать понижение слуха [9].

Среди возможных причин повреждения ВУ – острый и хронический средний отит. По данным М.Е. Загорянской и соавт. [8], причиной развития СНТ у взрослых в 25,5% случаев являются перенесенные ранее острый средний отит или хронический гнойный средний отит. При остром среднем отите медиальная стенка барабанной полости, которая является основным барьером проникновения инфекции во ВУ, подвергается выраженным микроциркуляторным расстройствам, за счет общности кровоснабжения и лимфооттока среднего и ВУ, являющимися основным патогенетическим звеном, ведущим к функциональным и морфологическим изменениям в рецепторах ВУ. На фоне выраженной воспалительной реакции и интоксикации организма при остром среднем отите отмечается снижение гранулообразования прижизненного красителя в рецепторных и ганглиозных клетках кортиева органа, снижение содержания кислой и щелочной фосфатаз в эндотелии сосудистой полоски, в цитоплазме и ядрах наружных и внутренних волосковых клеток, наиболее выраженное в нижнем завитке улитки [6].

При хроническом гнойном среднем отите медиаторы воспаления проникают через мембрану окна улитки, проницаемость которой повышена, и могут замедлять кровоток в улитке. Гистамин и свободные радикалы неблагоприятно влияют на эфферентную иннервацию наружных и

структуру внутренних волосковых клеток [18]. Эндотоксины нарушают проницаемость натрий-калиевых каналов, что приводит к изменению состава и концентрации эндолимфы. В начальном периоде эти нарушения в той или иной мере обратимы, затем они приобретают стойкий характер. При этом в первую очередь повреждаются структуры базального завитка улитки, что объясняется лучшей васкуляризацией его по сравнению с апикальной частью [25].

Адгезивные процессы в барабанной области и рубцы в области лабиринтных окон в ряде случаев приводят к ухудшению проведения звуковых колебаний и ослаблению раздражения нейроэпителлия, нарушениям гемодинамики и кровообращения во ВУ.

Для отосклероза характерна кондуктивная тугоухость, которая объясняется неподвижностью слуховых косточек за счет фиксации основания стремени, переломами ножек стремени или атрофией стремечка, однако с самого начала нарушения слуха может присутствовать и СНТ, но чаще появляется с возрастом, присоединяясь к кондуктивной тугоухости, в результате распространения отосклеротического процесса во ВУ, и воздействия токсических продуктов на чувствительные образования ВУ, приводящие к ослаблению функции нейроэпителлиальных воспринимающих клеток – "атрофия от бездействия". На сегодняшний день существуют три основные гипотезы происхождения отосклероза: генетический фактор, иммунологические процессы и вирусная гипотеза, связанная с обнаружением экспрессии нуклеокапсида вируса кори в хондроцитах, остеоцитах и остеобластах [20].

Особый контингент составляют больные с хронической общесоматической патологией, среди которых наибольший процент сенсоневральных нарушений слуха выявлен при сердечно-сосудистой патологии, эндокринных заболеваниях и заболеваниях нервной системы [14]. На фоне сосудистых заболеваний головного мозга, в частности гипертонии, атеросклероза и остеохондроза шейного отдела позвоночника, исподволь развивается хроническая СНТ, ведущую патогенетическую роль при которой играют гемодинамические нарушения в вертебро-базиллярном бассейне.

При всем многообразии причин СНТ именно сосудистые расстройства во ВУ, вследствие недостаточности мозгового кровообращения в вертебро-базиллярном бассейне, в последние годы выступают на первый план и являются ключевым звеном в патогенезе СНТ. Вне зависимости от этиологического фактора именно гемодинамические и ангионевротические изменения в вертебро-базиллярном бассейне и улитковой артерии, такие как нарушения микроциркуляции, спазм, тромбоэмболия, приводящие к нарушению доставки кислорода, ферментов и гормонов и др. веществ, необходимых для метаболизма нейроэпителлия, в первую очередь липидного обмена, играют существенную патогенетическую роль в развитии СНТ. Нарушения микроциркуляции во ВУ, как указывает преиму-

щественное большинство авторов, являются основным патогенетическим звеном, ведущим к развитию функциональных и морфологических изменений в рецепторных образованиях ВУ [6].

Как острая, так и хроническая СНТ в 31% случаев связана с нарушением кровообращения в сосудах вертебро-базилярной системы и, как следствие, ВУ, сосуды которого принадлежат к единой мозговой артериальной системе и подвержены тем же регуляторным влияниям, что и сосуды вертебро-базилярного бассейна, из которых они исходят.

Гемодинамические и реологические расстройства во ВУ приводят к:

- гипоксическому состоянию;
- образованию, активации и повреждающему действию свободных радикалов, которые в условиях гипоксии усугубляются;
- активации перекисного окисления липидов;
- увеличению концентрации триглицеридов;
- повышению уровня фибриногена;
- повышению уровня холестерина;
- увеличению внутриклеточного кальция.

Возникающие гемодинамические нарушения приводят к ухудшению доставки кислорода, ферментов, гормонов и других веществ, необходимых для метаболизма нейроэпителлия и в первую очередь липидного обмена. Метаболические изменения в свою очередь ведут к функциональным и дистрофически-дегенеративным изменениям периферических нейронов. При этом одним из основных гемодинамических факторов патогенеза острой СНТ является нарушение внутрисосудистого фактора микроциркуляции – феномен сладжирования и склонность к тромбообразованию. На фоне сосудистых заболеваний головного мозга, в частности гипертонии, атеросклероза и остеохондроза, исподволь развивается хроническая СНТ, ведущую патогенетическую роль при которых играют гемодинамические нарушения в вертебро-базилярном бассейне. При острых нарушениях мозгового кровообращения развитие СНТ является неблагоприятным прогностическим признаком. В литературе описываются наблюдения за 70 пациентами в остром периоде ишемического инсульта, у которых имелось малоощутимое снижение слуха центрального генеза, а также описано несколько случаев ишемического инсульта в области передней нижней мозжечковой артерии, развитие которого началось с внезапной потери слуха (одно- и двусторонней) вплоть до глухоты и шума в ухе без мозговых очаговых симптомов [21,34]. Важная роль в патогенезе СНТ отводится окислительно-восстановительным процессам во внутреннем ухе и повреждающему действию свободных радикалов. Гипоксическое состояние, возникающее вследствие реологических расстройств во внутреннем ухе, приводит к активации перекисного окисления липидов, что в свою очередь способствует накоплению кальция в цитоплазме, инициации апоптоза [4,13].

Причиной развития СНТ может явиться нейроваскулярный конфликт кохлеовестибулярного нерва – сдавление слухового нерва сосудом, в подавляющем большинстве случаев, передней нижней мозжечковой артерией [11]. Нейроваскулярный конфликт обнаружен в 66,6% случаев при односторонней СНТ и одностороннем шуме в ушах или двустороннем шуме с превалированием на одной стороне.

Нередкой причиной СНТ, развившейся на фоне стресса, сосудистых, эндокринных и аллергических нарушений, является отек внутреннего уха или гидропс.

Причиной развития СНТ может стать дисфункция вегетативной нервной системы, которая, как известно, оказывает на орган слуха адаптационно-трофическое влияние, обеспечивает адекватные компенсаторно-приспособительные, сосудистые и тканевые реакции при помощи биологически активных веществ – нейромедиаторов.

Эндокринные заболевания, в частности сахарный диабет, вызывают кохлеарные нарушения у 70% пациентов, причем степень понижения слуха и особенно разборчивость речи зависят от длительности течения заболевания. Доказано также, что у пациентов с сахарным диабетом только высокие показатели постпрандиальной гипергликемии являются независимым фактором риска развития микроангиопатических осложнений, к которым относится и кохлеарная дисфункция [36]. В патогенезе развития СНТ особое значение придается двум основным моментам: нарушения обмена веществ, приводящие к образованию токсинов, которые могут оказывать негативное влияние на различные отделы слухового анализатора, в первую очередь на слуховые рецепторы, и микроангиопатии, вызывающие нарушения кровотока в мелких сосудах и капиллярах ВУ [1].

Установлена связь между развитием СНТ и хронической почечной недостаточностью. Общеизвестно, что тугоухость является сенсоневральной и улитка является "главной точкой приложения" патологического процесса. Так среди детей, страдающих пиелонефритом, в 37% случаев удается обнаружить СНТ с преимущественным поражением слуха на высокие частоты [7]. Снижение слуха при патологии почек связано с нарушением метаболических процессов во внутреннем ухе, токсическим влиянием накопленных патологических субстанций. В целом внутреннее ухо и почки имеют много общего в структуре и функциях. В частности, наличие пероцитов и подоцитов во ВУ и клубочках почек указывает на схожие особенности микроциркуляции, нарушение которой приводит к электролитному дисбалансу и последующим изменениям эндокохлеарного потенциала. В развитии оторенальной дисфункции определенная роль придается воспалению, приводящему к циркуляторной дисфункции, которая наблюдается при хронической нефропатии и кардиоваскулярной патологии. Ведущим механизмом развития дегенеративных процессов

считается нарушение взаимодействия между перицитами/подоцитами и сосудистым эпителием в условиях воспаления [32].

В литературе имеются данные, свидетельствующие о персистирующем влиянии микоплазм и развитии СНТ на раннем этапе течения обычной респираторной инфекции [3]. Патогенез влияния атипичных микроорганизмов, в частности микоплазменной инфекции на структуры ВУ, по всей вероятности, можно объяснить структурной организацией микоплазм и возможностью их сохранять активное состояние, связанное с формированием аутоиммунных реакций в результате митогенного действия на лимфоциты и изменением их функциональной активности, а также иммунодепрессивное действие, связанное с цитодеструктивным эффектом [28]. Представлено наблюдение острой односторонней СНТ, развившейся на фоне респираторного микоплазмоза у 10-летнего ребенка и отмечена возможность причинно-следственной связи между инфекцией, вызванной *m. pneumoniae*, и внезапной потерей слуха [35].

Профессиональная СНТ, или шумовая тугоухость, составляет 53,7% среди всех заболеваний, возникших от воздействия различных физических факторов, и наиболее часто регистрируется у лиц со стажем работы около 15 лет в условиях интенсивного производственного шума (81-90дБ). Авиационная техника, в частности воздушные суда, являются источником высокоинтенсивного шума, характеризующегося высоким уровнем звукового давления, превышающего 100 дБ во всех октавных частотах, инфразвуковой составляющей и непостоянным характером [29].

Понижение слуха центрального генеза при отсутствии заинтересованности периферического отдела слухового анализатора выявлено при рассеянном склерозе, при котором, по данным речевой аудиометрии, на фоне помех выявлено ухудшение разборчивости речи, свидетельствующее о поражении центрального отдела слухового анализатора [26].

Возрастные изменения слуха характеризуются выраженными в различной степени деструктивными процессами в архитектонике слухового анализатора. Патогистологическая сущность этих изменений – дегенеративные и атрофические изменения в улитке, ганглии, ядрах слухового нерва, а также в слуховой зоне коры, приводящие к атрофии и уменьшению числа чувствительных клеток и нейронов. Ведущую роль в развитии возрастной инволюции играет атрофия сосудов, причем уменьшение числа сосудов в спиральной связке начинается с раннего детского возраста, а затем все более нарастает. Изменения происходят и в Рейснеровой мембране, которые извращают транспорт ионов через нее и тем самым способствуют нарушению звукопроведения в жидкостях внутреннего уха.

Имеется немало количество факторов риска, которые не выступают в качестве этиологических факторов развития СНТ, но могут играть существенную роль в патогенетических механизмах ее развития. В частности, определенная роль в патогенезе СНТ отводится нарушениям

кальциевого обмена, выраженные изменения при которых претерпевает доля ионов кальция среди других микроэлементов. В эксперименте было показано, что увеличение внутриклеточного кальция в группе животных с СНТ, вызванное ототоксическими антибиотиками, сменяется его относительным уменьшением после проведенного лечения. Доказана также гибель волосковых клеток на фоне изменения гомеостаза спирального органа в связи с разрушением эпителия спиральной связки и спирального выступа, нарушения функции сосудистой полоски, ответственной за ионный состав эндолимфы, накопления ионов кальция в клетках, что позволяет признать очевидным значимость этого микроэлемента, и изменения кальциевого метаболизма в патогенезе СНТ [4,5].

Определенное патогенетическое значение в остром периоде СНТ придается бета-эндорфину, повышение уровня которого в ранний период острой СНТ связано со стрессовым состоянием, оказывающим влияние на опиоидную систему, которая обеспечивает адекватно-приспособительные, сосудистые и тканевые реакции. Постепенно уровень бета-эндорфина снижается и через 25-30 дней показатели в крови приближаются к норме.

Доказана роль метеорологического фактора в возникновении СНТ и выявлена связь между перепадами атмосферного давления, колебаниями спектра электромагнитных полей и частотой развития патологии [16].

В литературе приводятся редкие причины, вызывающие кохлеарную дисфункцию. Так, приведен клинический случай синдрома Аргайла-Робертсона – локального сифилитического менингоэнцефалита, манифестирующего острую СНТ [15].

В настоящее время известно, что около 100 генов, участвующих в работе органа слуха и процессе звуковосприятия, изменения в которых можно предположить, учитывая отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, экстрагенитальную патологию и гестоз, являются причиной рождения недоношенного ребенка с незрелым слуховым аппаратом, что подтверждается результатами аудиологического скрининга. При развитии тугоухости по клинической картине (время начала, степень тяжести, характер прогрессирования и тип наследования) также можно предположить, в каком гене искать изменения [19,30]. Так, прогрессирующую СНТ с вестибулярными нарушениями, развивающуюся после 16-20 лет, связывают с патологией гена СОСН.

Клинико-генетические исследования последних лет показали, что как несиндромальные, так и синдромальные нарушения слуха могут быть вызваны мутациями генов, в частности тех, которые отвечают за формирование коллагеновых волокон. В настоящее время расшифрованы 12 генов, из которых 5 генов кодировали разные формы коллагена, в последующем обнаружена экспрессия генов в общей сложности 10 различных типов коллагена, который, как известно, является структурным компонентом соединительной ткани и играет существенную роль в формиро-

вании нормального слуха. Так, коллаген IV типа составляет основу базилярной мембраны и обнаружен также в спиральной связке и сосудистой полоске улитки. Молекулы коллагена оказались также важным компонентом покровной мембраны, строение которой долгие годы оставалось загадкой. Сейчас известно, что она состоит из четырех типов коллагена и в состав ее входят также неколлагеновые гликопротеины α -, β -текторины и отогелин [20].

СНТ является одним из симптомов наследственных заболеваний, таких как синдром Альпорта, причина которого, в 85% случаев, многочисленные мутации $\alpha 5$ - и $\alpha 6$ -цепи коллагена IV типа (COL4A5, COL4A6), расположенного на X-хромосоме. На основании гистологических исследований височных костей больных синдромом Альпорта патогенетический механизм поражения внутреннего уха объясняется разрывами между базальной мембраной и эпителиальными клетками, аномалиями базальной мембраны с нарушением морфогенеза органа Корти.

Хотя патогенез СНТ при синдроме Стиклера пока не известен, значительные нарушения слуха были обнаружены вследствие мутаций коллагена II типа. В экспериментальных условиях при гистологическом изучении наблюдалось недоразвитие органа Корти в области основного завитка улитки, где отсутствовали поддерживающие, наружные и внутренние волосковые, столбиковые клетки и нервные окончания. Все эти данные говорят о врожденном характере сенсоневрального компонента тугоухости.

При синдроме Маршалла, который отличается тяжелой врожденной СНТ, описаны мутации гена $\alpha 1$ -цепи коллагена XI типа (COL11A1), тогда как изменения в гене $\alpha 2$ -цепи коллагена XI типа являются причиной развития несиндромальной тугоухости (COL11A2) [20].

Таким образом, изучение разнородных этиологических факторов, вызывающих сенсоневральную тугоухость, новые открытия в области молекулярных исследований, а также точная диагностика синдромов, сопровождающихся изменениями слуха, приблизят нас к пониманию причин этой сложной патологии и позволят улучшить диагностику несиндромальных и синдромальных нарушений слуха.

Поступила 22.12.21

Մենտոնրալ ծանրալսության տարբեր էթիոլոգիական գործոնները և զարգացման ախտաբանական մեխանիզմները

Գ.Ի.Թադևոսյան, Ն.Ա.Լուսինյան, Ա.Գ.Հարությունյան, Վ.Ա.Ազնաուրյան,
Գ.Գ. Անանյան, Գ.Ի.Պետրոսյանց, Մ.Ա.Շուքուրյան, Ա.Ռ.Ասլանյան,
Ա.Կ.Շուքուրյան

Մենտոնրալ ծանրալսությունը լսողության խանգարման և աղմուկի առկայության պատճառով տառապող բազմաթիվ հիվանդների մոտ մնում է ականջաբանության հիմնական խնդիրներից մեկը: Տարբերում ենք բնածին, ձեռքբերովի, համախտանիշային և ոչ համախտանիշային սենտոնրալ ծանրալսություն: Մենտոնրալ ծանրալսությունը հիմնականում պայմանավորված է լսողական անալիզատորի պերիֆերիկ հատվածի ախտահարմամբ տարբեր էկզոգեն և էնդոգեն գործոններով՝ ինֆեկցիոն-վիրուսային հիվանդություններ, օտոտոքսիկ դեղամիջոցներ, կենցաղային տոքսիկ նյութեր, ներքին ականջի մեխանիկական և ակուստիկ տրավմաներ, աղմուկի ախտաբանական ազդեցություն օրգանիզմի վրա, ընդհանուր սոմատիկ, ուղեղի անոթային, գենետիկական հիվանդություններ:

Տարբեր էթիոլոգիական պատճառների հետևանքով ներքին ականջում տեղի ունեցող ախտաբանական փոփոխություններն անոթային են և նպաստում են կորստյան օրգանի մազմզուկավոր նեյրոէպիթելիալ բջիջների խանգարմանը և մեռուկացմանը:

Այսպիսով, սենտոնրալ համախտանիշային և ոչհամախտանիշային ծանրալսության տարբեր էթիոլոգիական գործոնների ուսումնասիրությունը կնպաստի այս բարդ ախտաբանության լավացմանը և բուժմանը:

The Different Etiologic and Pathogenetic Factors of Sensorineural Hearing Loss

G. I. Tadevosyan, N. A. Lusinyan, A. G. Harutyunyan, V. A. Aznauryan,
G. G. Ananyan, G. I. Petrosyants, M. A. Shukuryan, A. R. Aslanyan, A.
K. Shukuryan

Sensorineural hearing loss remains one of the main issues of otology and audiology in most patients suffering from tinnitus and hearing impairments.

We differentiate congenital, acquired, symptomatic and asymptomatic sensorineural hearing loss.

Sensorineural hearing loss is mostly due to pathological changes in the peripheral part of the acoustic analyzer because of numerous endogenic and exogenic factors such as viral and bacterial infections, ototoxic medications, household toxic materials, inner ear mechanic and acoustic traumas, pathological effect of tinnitus on the organism, general somatic, vasculocerebral and other genetic diseases.

As a result of these different etiologic factors, the pathological changes in the inner ear are mainly vascular which brings about the disturbances and atrophy of the neuroepithelial hair cells of the organ of Corti.

Hence, the investigation of the different etiological factors and symptoms of sensorineural hearing loss will bring about to better understanding and treating this complex disease.

Литература

1. *Ализаде И.Т.* Нарушение слуховой функции и микроциркуляции у больных сахарным диабетом. Вестник оторинолар., 2007, 1, с.11-13.
2. *Асади Я.М.* Слуховая функция у больных в раннем периоде легкой черепно-мозговой травмы. Вестник оторинолар., 2006, 6, с.23-24.
3. *Гуров А.В., Левина Ю.В., Руденко В.В.* Нейросенсорная тугоухость в сочетании с микоплазменной инфекцией. Вестник оторинолар., 2015, 1, с.9-11.
4. *Дубинская Н.В.* Метаболизм кальция при сенсоневральной тугоухости. Российская оторинолар., 2013, 1, с.73-75.
5. *Дубинская Н.В.* Изучение механизмов развития сенсоневральной тугоухости. Российская оторинолар., 2015, 2, (75). с.25-28.
6. *Енин И.В.* К патогенезу сенсоневральной тугоухости при остром среднем отите. Мат.науч.-практ. конф. Сб.докладов. Суздаль, 2006, с.72.
7. *Забиров Р.А., Вялкова А.А., Забирова А.Р.* Нарушение слуха у детей с хроническим пиелонефритом. Вестник оторинолар., 2014, 5, с.29-31.
8. *Загорянская М.Е., Румянцева М.Г., Каменская С.Б.* Нарушения слуха у взрослых и детей (эпидемиологическое исследование). Актуальные проблемы оторинолар., М., 1997, с.48-51.
9. *Карташова К.И.* Влияние длительной акустической нагрузки на слуховой анализатор молодых людей. Российская оторинолар., 2015, 2,(75), с.36-38.
10. *Косяков С.Я., Атанесян А.Г.* Сенсоневральная тугоухость. Современные возможности терапии с позиции доказательной медицины. М., МЦФЭР, 2008.
11. *Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гаров Е.В., Мищенко В.В.* Клиническое проявление нейроваскулярного конфликта преддверно-улиткового нерва. Вестник оторинолар., 2016, 3, с.67-68.
12. *Кунельская Н.Л., Полякова Е.П.* Нарушения слуховой и вестибулярной функции у больных с травмами головы ударно-взрывной и механической природы и их коррекция. Вестник оторинолар., 2006, 6, с.14-17.
13. *Лазарева Л.А.* Динамика цитокинов в процессе лечения у больных острой сенсоневральной тугоухостью. Сб.докладов. Суздаль, 2006, с.117.
14. *Лазарева Л.А., Азаматова С.А., Музаева Б.Р., Боджоков А.А., Элизбарян И.С.* Анализ результатов рандомизированного скринингового исследования по выявлению сенсоневральных нарушений у больных с общесоматической патологией в Республике Адыгея. Мат. XX съезда отоларингологов России. М., 2021, с.221-222.
15. *Лазарев В.В., Чирик А.А., Лазарева А.А., Глотов С.Д.* К вопросу о редких причинах развития тугоухости. Вестник оторинолар., 2015, 3, с.63-64.
16. *Левина Ю.В.* Нейросенсорная тугоухость. В кн: Оториноларингология: национальное руководство, под общ. ред. В.Т.Пальчуна. М., 2008.

17. Левина М.А. Этиопатогенетические аспекты сенсоневральной тугоухости. Вестник оторинолар., 2015, 6, с.77-81.
18. Магомедов М.М., Иванец И.В., Муратов Д.Л. Ранняя диагностика нейросенсорного компонента при различных формах кондуктивной тугоухости. Вестник оторинолар., 1997,3, с.25-29.
19. Маркова Т.Г., Некрасова Н.В., Шагина И.А., Полякова А.А. Генетический скрининг среди детей с врожденной и ранней детской тугоухостью. Вестник оторинолар., 2006, 4, с.4-9.
20. Маркова Т.Г. Генетическая характеристика нарушений слуха при изменениях в генах, ответственных за синтез коллагена. Вестник оторинолар., 2007, 3, с.17-21.
21. Никулина Г.М., Рымица М.А. Прогностическое значение функции слуха на фоне ишемического инсульта. Вестник оторинолар., 2005, 4, с.9-11.
22. Пальчун В.Т., Гусева А.Л., Левина Ю.В., Чистов С.Д. Клинические особенности острой нейросенсорной тугоухости, сопровождающейся головокружением. Вестник оторинолар., 2016, т.81, 1, с.8-12.
23. Панкова В.Б. Актуальные проблемы профпатологии ЛОР-органов. Вестник оторинолар., 2009, 6, с.5-9.
24. Самсонов Ф.А. Патогенетические аспекты лечения больных нейросенсорной тугоухостью. Вестник оторинолар., 2004, 4, с.33-35.
25. Солдатов И.Б. Тугоухость, обусловленная инфекционными заболеваниями. В кн: Тугоухость, под ред. Н.А. Преображенского. 1978, с.273.
26. Татевосян Г.И. Помехоустойчивость слухового анализатора при аудиометрии на армянском и русском языках и ее дифференциально-диагностическое значение. Дис. ...канд.мед.наук. М.,1992, 248с.
27. Терютин Ф.М., Барашков Н.А., Кунельская Н.Л., Пищенникова В.Г., Соловьев А.В. Аудиологический анализ у пациентов с потерей слуха, гомозиготных по мутации с.-23+1G>A гена GJB2 в Якутии. Вестник оторинолар., 2016, 1, с.19-24.
28. Чернова О.А. Биохимические аспекты патогенеза при персистенции микоплазм у человека. Автореф. дис. ...докт.биол.наук. М.,1997.
29. Шешегов П.М., Зинкин В.Н. Особенности формирования сенсоневральной тугоухости у авиационных специалистов государственной авиации. Мат. XX съезда отоларингологов России. М., 2021, с.239-240.
30. Bitner-Glindzicz M. Hereditary deafness and phenotyping in humans. Br. Med Bull., 2002, 63; 73-94.
31. Cohen BE., Durstenfeld A., Roehm PC. Viral causes of hearing loss a review for health professionals. Trends Hear., 2014, 18.
32. Cuna V., Battaglino G., Capelli I., Sala E., Donati G., Gianciolo G. La Manna hypoacusia and chronic dysfunction: new etiopathogenetic prospective. Ther Apher Dial., 2015, 19(2):111-18.
33. Iwasaki S., Tamagawa Y., Osho S., Hoshino T., Kitamura K. Hereditary sensorineural hearing loss of unknown cause involving mitochondrial DNA 1555 mutation. ORL J. Otorhinolaryngol Relat. Spec., 2000, 62: 2: pp. 100-103. doi:10.1159/000027725.
34. Lee H., Witman GT., Lim JG., Lee SD., Park YC. Bilateral sudden deafness as a prodrome of anterior inferior cerebellar artery infarction. Arch. Neurol., 2001, 53; 8:1287-1289.
35. Schonweiler B., Held M., Schonweiler R. Cochlear hearing loss following mycoplasma pneumoniae infection. Laryngorhinootol, 2001, 80, 3, 127-131.
36. Shiraiwa T., Kaneto H., Miyatsuka T., Kato K., Yamamoto K., Kawashima A., Kada T., Suzuki M., Imano E., Matsuhisa M., Hori M., Yamasaki Y. Post-prandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2005, 336, 1, pp. 339-345.