

ОБЪЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ СЛУХОВОЙ ФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ НЕ ПРЕДЪЯВЛЯЮЩИХ ЖАЛОБ НА СНИЖЕНИЕ СЛУХА

УДК 616.711-007.55

Ишанова Ю.С., Зоненко О.Г., Дьяконова И.Н., Шумилов П.В., Рахманова И.В.

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

OBJECTIVE CONTROL OF HEARING ABILITY OF CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS WHO HAVE NOT COMPLAINED OF HEARING LOSS

Ishanova J.S., Zonenko O.G., Dyakonova I.N., Shumilov P.V., Rahmanova I.V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Введение

Муковисцидоз (МВ) – самое распространенное наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным путем наследования, характеризующееся поражением всех желез внешней секреции вследствие мутации гена CFTR-трансмембранного регулятора проводимости муковисцидоза. МВ чаще встречается у европеоидов, средняя частота составляет 1 на 2500–4500 [1]. По данным национального регистра 2015 года на территории РФ зарегистрировано 2916 больных с МВ. При этом в регистр не вошли данные из 4 субъектов РФ [2].

Средняя ожидаемая продолжительность жизни у больных МВ, рожденных в 2011 году, составляла 42,75 года. На сегодняшний день ожидаемая продолжительность жизни больного с муковисцидозом, рожденного в 2015 году, составляет 54,02 года [2]. Этот показатель неуклонно растет отчасти благодаря своевременному и регулярному применению адекватной антибактериальной терапии.

Причиной летального исхода в подавляющем большинстве является бронхолегочное поражение, вследствие присоединяющегося инфекционного процесса. Одним из самых частых возбудителей инфекционного процесса при МВ является синегнойная палочка, *Pseudomonas aeruginosa*, которая наблюдается в хроническом высеве у 32,1% больных и в интермиттирующем высеве у 15,1% пациентов с МВ. Для элиминации и профилактики синегнойной инфекции чаще используют препараты группы аминогликозидов (АГ): амикацин, тобрамицин, гентамицин [2]. Эти препараты приходится назначать по жизненным показаниям несмотря на то, что они обладают выраженным ототоксичным и нефротоксичным действием. Кроме того, препараты группы аминогликозидов используют в эрадикации метициллин-

резистентного стафилококка (MRSA). Кохлетоксическое действие АГ может приводить к высокочастотной тугоухости [8], а сочетанное назначение некоторых других антибиотиков, например азитромицина, или же петлевых диуретиков сопровождается усилением ототоксичности. Побочные эффекты зависят и от способа введения антибактериальных препаратов, которые можно применять внутривенно, перорально и ингаляционно. В РФ принимают курсы антибактериальных препаратов перорально 73,3% больных МВ, ингаляционно – 41,3% и внутривенно – 62,3% больных. Тогда как в США внутривенно курсы антибактериальной терапии получают 35, 2% пациентов с МВ, а ингаляционные антибиотики получают 88,6% [4], что позволяет избежать побочных эффектов системного воздействия антибиотиков.

Данные о степени нарушения слуховой функции у больных с МВ противоречивы по оценкам разных авторов. Большинство исследователей считают, что ототоксический эффект выявляется в среднем примерно в 20–30% случаев при лечении инфекции, ассоциированной с МВ. При объективном исследовании слуховой функции у детей, больных МВ, по данным ПИАОЭ (вызванная отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения), двусторонняя сенсоневральная тугоухость отмечается у 78% детей, односторонняя – в 22% случаев [9].

Многофакторный анализ показывает наличие зависимости частоты снижения слуха от частоты прохождения курсов АГ. Так, в 3% случаев выявляется снижение слуха при получении детьми менее 10 курсов АГ, в 43% случаев – при проведении 10 и более курсов АГ [6]. По данным G. Al-Malky и соавт. сенсоневральная тугоухость (СНТ) не формируется у детей, получавших менее 5 курсов антибактериальной ототоксической терапии [5], а исследованиями A.C. Garinis и соавт. показан коммулятивный ото-

токсический эффект у пациентов уже после 4-х курсов тобрамицина, проявившийся в формировании высокочастотной СНТ (9–16 кГц) [7].

Приходится констатировать, что даже в высокоразвитых странах не осуществляется своевременный аудиологический контроль, что объясняется недостаточным сурдологическим контролем в медицинских центрах по наблюдению за больными МВ.

В настоящем исследовании была поставлена цель объективно оценить состояние слуха у детей, больных МВ, получавших терапию в течение жизни ототоксическими препаратами, и не предъявляющих жалоб на снижение слуха.

Материалы и методы

Для выполнения поставленной цели аудиологически были обследованы 45 детей в возрасте от 3 до 17 лет с диагнозом МВ, которые с декабря 2016 по март 2017 находились на лечении в педиатрическом отделении РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Все дети до проведения настоящего исследования получили не менее 2 курсов терапии ототоксическими антибиотиками.

В группу контроля вошло 20 детей того же возраста, что в опытной группе, с хирургической патологией, никогда не получавших ототоксических антибиотиков и не имеющих проблем со слухом.

Аудиологическое обследование проводилось объективными методами и начиналось с регистрации тимпаногаммы, позволяющей оценить состояние среднего уха. Тимпанометрия проводилась на приборе TympanStar (GSI, США) при частоте зондирующего тона 226 Гц. Интерпретация тимпанограмм осуществлялась по общепринятой классификации, предложенной Jerger (1970).

Второй метод исследования слуховой функции заключался в регистрации вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ПИОАЭ).

Запись ПИОАЭ проводилась на приборе Eclipse (Interacoustics, Дания) на частотах F2=0,5;1,2,4,6,8 кГц. За-

пись ПИОАЭ осуществляли с использованием тональных стимулов f_1 и f_2 ($f_1 < f_2$; $f_2/f_1 = 1,22$). Интенсивность стимуляции $L_1 = 65$, $L_2 = 55$ дБ УЗД. Тест считался пройденным, если амплитуда ответов превышала уровень шума более чем на 7 дБ. Вызванный акустический ответ оценивался по мощности (усредненное значение амплитуд, полученных на каждой частоте), по определению доминантной частоты, по величине амплитуды ответов на каждой тестируемой частоте. Перед аудиологическим обследованием проводился обязательный ЛОР осмотр для исключения воспалительных процессов и наличия серных пробок.

Все результаты подверглись статистической обработке с использованием методов вариационной статистики с применением программы «Statgraphics Centurion XV». Достоверными считались различия $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении тимпанометрии было выявлено 6 детей (13,3%) с патологией среднего уха, у которых на тимпанограмме с двух сторон регистрировался тип В. У 2-х детей был в анамнезе поллипоз пазух носа (4 уха), у 1 ребенка – двусторонний экссудативный отит, аденоиды 2–3 ст. В контрольной группе проведенная тимпанометрия не выявила патологических отклонений.

Далее из 39 детей была сформирована опытная группа, в которой не было детей с патологией среднего уха. У всех пациентов был зарегистрирован тип А тимпанограммы. Именно у них проводилось обследование функции внутреннего уха.

Из 39 больных МВ детей при проведении ПИОАЭ было выявлено 22 ребенка, прошедших тест на оба уха, что составило 56,4%; 7 детей, прошедших тест на одно ухо (18%), и 10 детей, не прошедших тест на оба уха, что составило 25,6%. Зависимости прохождения теста от гендерного признака не получено ($p=0,96$). Таким образом, патология слуховой функции по данным ПИОАЭ выявлена у 43,6% детей. В контрольной группе тест пройден на оба уха у всех детей (100%).

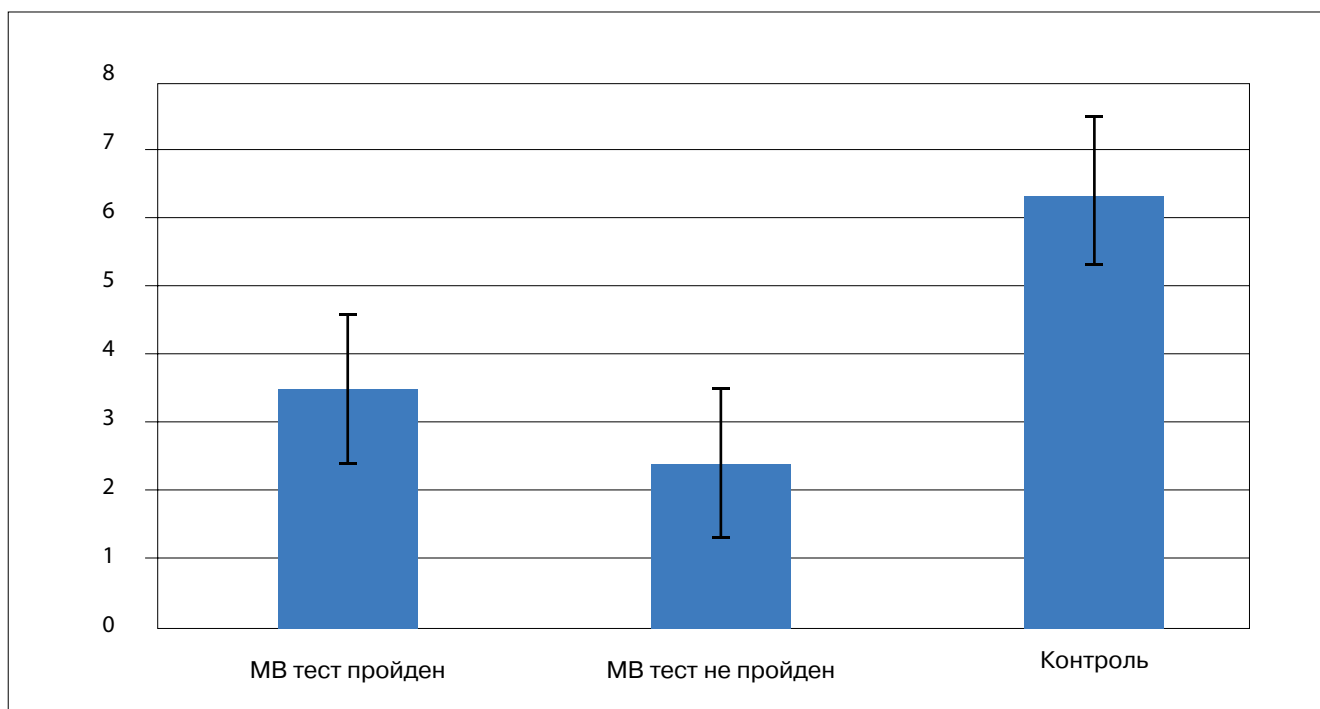


Рис. 1. Показатели мощности ответа в дБ у детей разных групп в зависимости от результата прохождения теста (стандартная погрешность 5%)

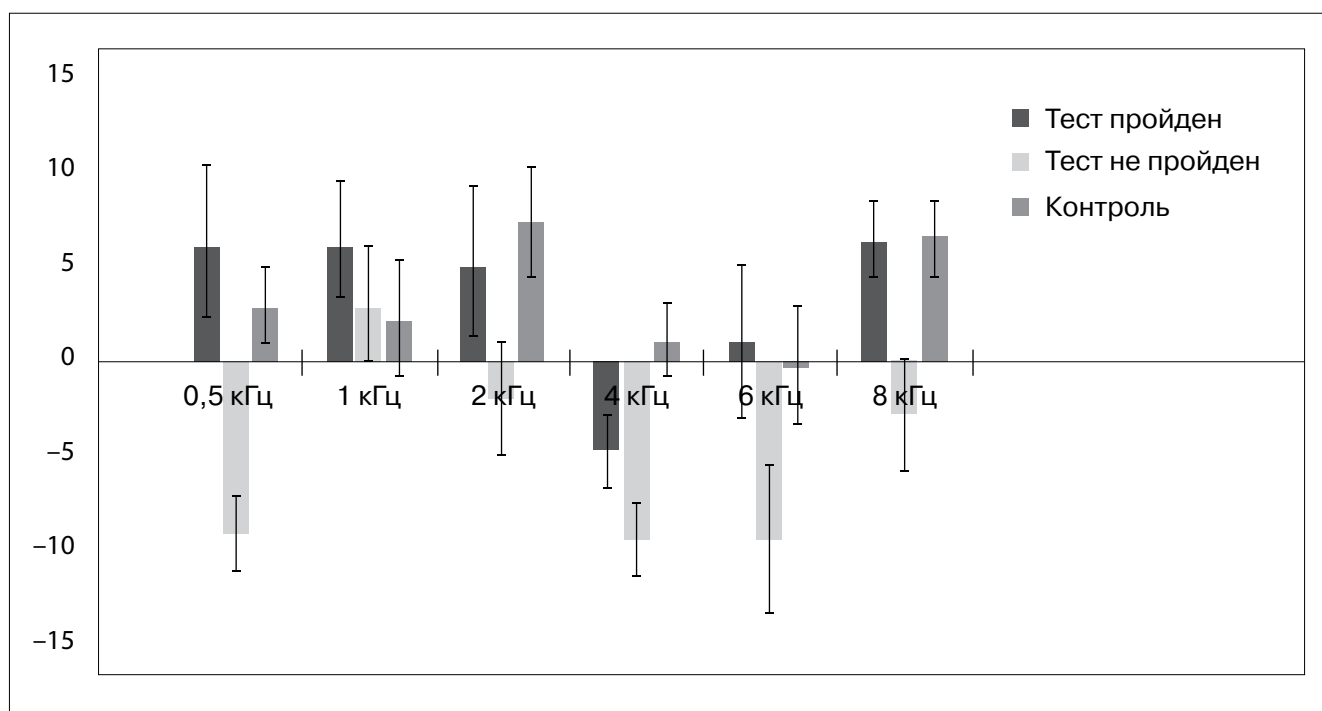


Рис. 2. Значения амплитуды ответа ($M \pm m$) в дБ на тестируемых частотах

Средний возраст детей в группе контроля составил $5,3 \pm 3,2$ года, в опытной группе $8,8 \pm 4,9$ года. Поскольку показатели амплитуд ПИОАЭ претерпевают изменения на всех частотах только до 3-х летнего возраста, то полученные данные акустического ответа улитки считали возможным сравнивать.

Мощность акустического ответа у детей (51 ухо), больных МВ и прошедших тест по данным ПИОАЭ, составила $3,4 \pm 3,8$ дБ. Мощность ответа у детей, больных МВ и не прошедших тест (27 ушей), оказалась равной $2,4 \pm 2,8$ дБ. У детей контрольной группы мощность ответа составила $6,4 \pm 1,4$ дБ, что статистически значимо выше по сравнению с опытной группой. (Рис. 1)

При анализе ДР-грамм детей опытной группы обращает внимание изменение её структуры в зависимости от прохождения теста. Из представленной диаграммы (рис. 2) видна причина непрохождения теста. Он не пройден из-за нарушения активности НВК (наружные волосковые клетки аббревиатура), соответствующих частотам 0,5, 2, 4, 6 и 8 кГц. Именно на этих частотах амплитуды ответов у детей опытной группы, не прошедших тест, достоверно ниже амплитуд ответов контрольной группы. Сравнение данных ДР-граммы детей, больных МВ и прошедших тест, с контрольной группой свидетельствует о достоверном снижении амплитуды ответа только на частоте 4 кГц. Изменилась и доминантная частота: если в контроле к доминантным можно отнести две частоты 2 и 8 кГц, то в опытной группе у детей, прошедших тест, помимо 8 кГц в равной степени выявлены 0,5 и 1 кГц. Эти факты свидетельствуют о неравнозначной реакции НВК, в ответ на прием ототоксичных антибиотиков, что может сказываться на разборчивости восприятия речи.

Таким образом, проявление ототоксичности у детей с МВ и прошедших тест, выражено на частоте 4 кГц. При более глубоком повреждении (отсутствии прохождения теста) снижение вызванных ответов происходит на других интенсивностях 0,5, 2, 6 и 8 кГц. На частоте 1 кГц изменений в амплитуде вызванного ответа у больных муковисцидозом не зарегистрировано.

Как известно, снижение слуха на высоких частотах реже всего является жалобой, с которой обращаются пациенты к сурдологу. Как следует из представленных данных, после лечения больных МВ ототоксическими антибиотиками амплитуда ответов снижается именно на высоких частотах в большей степени. На подобную жалобу больные часто не обращают должного внимания, ссылаясь не усталость, длительное пребывание в стационаре, невнимательность и т.д. Тем не менее, объективное исследование функционирования НВК выявило нарушение в их работе на частотах 0,5, 2, 4, 6 и 8 у пациентов, не предъявляющих жалоб на снижение слуха.

На основании результатов данного исследования следует рекомендовать регулярное проведение отоакустической эмиссии, что позволит выявить наличие патологии внутреннего уха по данным скринингового тестирования.

Таким образом, диспансерный осмотр детей с МВ обязательно должен включать осмотр ЛОР врача с аудиологическим обследованием – проведением развернутого протокола регистрации ПИОАЭ для раннего выявления возможных отклонений с целью обеспечения своевременной профилактики и/или коррекции слуха.

Выводы

1. У детей с МВ, принимавших ототоксические антибиотики, выявлено отсутствие прохождения теста в 43,6% при проведении вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения.
2. Непрохождение теста связано с нарушением работы НВК, ответственных за частоты 0,5, 2, 4, 6 и 8 кГц.
3. У детей больных МВ, прошедших тест, отмечается снижение амплитуды ответа на частоте 4 кГц по сравнению с контрольной группой.
4. Лечение и реабилитация больных МВ ототоксическими антибиотиками требует обязательный объективный контроль слуховой функции даже при отсутствии жалоб на снижение слуха.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Капранов Н.И., Каширская Н.Ю. «Муковисцидоз», Медпрактика-М, Москва, 2014
- Кондратьева Е.И., Каширская Н.Ю., Капранов Н.И. «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия»//Национальный конценсус Москва 2016
- Кондратьева Е.И., Красовский С.А., Воронкова А.Ю., Амелина Е.Л., Черняк А.В., Каширская Н.Ю. // Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2015 год. «Медпрактика-М», 2016.
- Красовский С.А., Амелина Е.Л., Кондратьева Е.И., и др. «Медикаментозное лечение муковисцидоза в России: анализ данных национального Регистра (2014)» // «Пульмонология», Том 26, № 5 (2016) с. 539–555.
- Al-Malky G1, Suri R, Dawson SJ, Sirimanna T, Kemp D. Aminoglycoside antibiotics cochleotoxicity in paediatric cystic fibrosis (CF) patients: A study using extended high-frequency audiometry and distortion product otoacoustic emissions. *Int J Audiol.* 2011;50(2):112–22.
- Farzal Z1,2, Kou YF1, St John R3, Shah GB1,3, Mitchell RB1,3. The role of routine hearing screening in children with cystic fibrosis on aminoglycosides: A systematic review. *Laryngoscope.* 2016;126(1):228–35
- Garinis AC, Keefe DH, Hunter LL, Fitzpatrick DF, Putterman DB, McMillan GP, Gold JA, Feeney MP. Chirp-Evoked Otoacoustic Emissions and Middle Ear Absorbance for Monitoring Ototoxicity in Cystic Fibrosis Patients. *Ear Hear.* 2017 Jul 13. doi: 10.1097/AUD
- Prayle A1, Smyth AR. Aminoglycoside use in cystic fibrosis: therapeutic strategies and toxicity. *Curr Opin Pulm Med.* 2010 Nov;16(6):604–10.
- Tarshish Y, Huang L, Jackson FI, Edwards J, Fligor B, Wilkins A, Uluer A, Sawicki G, Kenna M. Risk Factors for Hearing Loss in Patients with Cystic Fibrosis. *J Am Acad Audiol.* 2016;27(1):6–12.

REREFERENCES

- Kapranov N.I., Kashirskaya N.Yu. «Mukoviscidoz», Medpraktika-M, Moskva, 2014.
- Kondrateva E.I., Kashirskaya N.Yu., Kapranov N.I. «Mukoviscidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya»//Nacionalnyj konsensus Moskva 2016
- Kondrateva E.I., Krasovskij S.A., Voronkova A.Yu., Amelina E.L., Chernyak A.V., Kashirskaya N.Yu. // Registr bolnyh mukoviscidozom v Rossijskoj federacii. 2015 god. «Medpraktika-M», 2016.
- Krasovskij S.A., Amelina E.L., Kondrateva E.I., i dr. «Medikamentoznoe lechenie mukoviscidoza v Rossii: analiz dannyh nacionalnogo Registra (2014)» // «Pulmonologiya», Tom 26, № 5 (2016) s. 539–555.
- Al-Malky G1, Suri R, Dawson SJ, Sirimanna T, Kemp D. Aminoglycoside antibiotics cochleotoxicity in paediatric cystic fibrosis (CF) patients: A study using extended high-frequency audiometry and distortion product otoacoustic emissions. *Int J Audiol.* 2011;50(2):112–22.
- Farzal Z1,2, Kou YF1, St John R3, Shah GB1,3, Mitchell RB1,3. The role of routine hearing screening in children with cystic fibrosis on aminoglycosides: A systematic review. *Laryngoscope.* 2016;126(1):228–35
- Garinis AC, Keefe DH, Hunter LL, Fitzpatrick DF, Putterman DB, McMillan GP, Gold JA, Feeney MP. Chirp-Evoked Otoacoustic Emissions and Middle Ear Absorbance for Monitoring Ototoxicity in Cystic Fibrosis Patients. *Ear Hear.* 2017 Jul 13. doi: 10.1097/AUD
- Prayle A1, Smyth AR. Aminoglycoside use in cystic fibrosis: therapeutic strategies and toxicity. *Curr Opin Pulm Med.* 2010 Nov;16(6):604–10.
- Tarshish Y, Huang L, Jackson FI, Edwards J, Fligor B, Wilkins A, Uluer A, Sawicki G, Kenna M. Risk Factors for Hearing Loss in Patients with Cystic Fibrosis. *J Am Acad Audiol.* 2016;27(1):6–12.

РЕЗЮМЕ

В работе приведены объективные данные исследования слуховой функции у 45 детей больных муковисцидозом, получивших не менее двух курсов ототоксических антибиотиков и не предъявляющих жалоб на снижение слуха. Выявлена с помощью тимпанографии патология среднего уха в 13,3% случаев и нарушение слуховой функции по данным вызванной отоакустической эмиссии в 43,6% случаях. Нарушения в первую очередь касались работы наружных волосковых клеток, ответственных за частоту 4кГц, а при непрохождении теста – снижении амплитуды ответов на частоте – 0,5, 2, 4, 6 и 8 кГц. Полученные данные свидетельствуют об обязательном объективном контроле слуха у больных муковисцидозом, получивших ототоксические антибиотики.

Ключевые слова: муковисцидоз, синегнойная палочка, аминогликозиды, ототоксичность, тугоухость, тимпанометрия, отоакустическая эмиссия.

ABSTRACT

The study shows the objective data collected during research on hearing ability among 45 children with cystic fibrosis who have been treated with ototoxic antibiotics at least twice and who have not complained of hearing loss. Due to a tympanography testing it has been discovered a middle ear pathology among 13,3% of the cases and an evoked otoacoustic emission helped to identify a hearing disorder in 43,6% of the cases. The said disorder involves first and foremost the outer hair cells function, responsible for the 4 kHz frequency. In the cases of failed testing the hearing dysfunction occurs on the 0,5 2 4 6 8 kHz frequencies. This obtained data indicates the necessity to conduct an objective hearing monitoring for the patients with cystic fibrosis, who have been treated with ototoxic antibiotics.

Keywords: cystic fibrosis, pseudomonas aureginosa, aminoglycosides, ototoxicity, hearing loss, tympanometry, otoacoustic emissions.

Контакты:

Зоненко О.Г. E-mail: o.zonenko@mail.ru