

Аутоиммунная тугоухость и вероятность ее формирования в детском возрасте: обзор литературы и собственные наблюдения

© И.В. САВЕНКО¹, М.Ю. БОБОШКО^{1, 2}, Е.С. ГАРБАРУК^{1, 3}, В.Д. НАЗАРОВ¹, О.Ю. ТКАЧЕНКО¹, С.В. ЛАПИН¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Аутоиммунная сенсоневральная тугоухость (АиСНТ) — редкое слуховое расстройство, характеризующееся быстро прогрессирующим двусторонним снижением слуха и положительным клиническим результатом лечения кортикостероидами и цитостатиками. Распространенность заболевания во взрослой популяции составляет менее 1% среди всех случаев подострой и хронической сенсоневральной тугоухости (точные данные неизвестны), еще реже оно встречается у детей. АиСНТ может быть первичной (изолированной, органоспецифической) или вторичной (проявлением другого системного аутоиммунного заболевания). В основе патогенеза АиСНТ лежит пролиферация аутоагрессивных Т-клеток и патологическая выработка аутоантител к белковым структурам внутреннего уха, что приводит к поражению различных отделов улитки (возможно, и вышележащих отделов слуховой системы), реже — вестибулярного отдела лабиринта. Патоморфологически заболевание наиболее часто представлено кохлеарным васкулитом с дегенерацией сосудистой полоски, повреждением волосковых клеток и клеток спирального ганглия, эндолимфатическим гидромомом. В 50% случаев результатом аутоиммунного воспаления могут быть фибрирование и/или оксификация спирального канала улитки. Наиболее характерными симптомами АиСНТ в любом возрасте являются эпизоды внезапного прогрессирования тугоухости, флуктуация порогов слуха и двустороннее, чаще асимметричное поражение. В статье изложены современные представления об особенностях клинико-аудиологических проявлений АиСНТ, возможностях диагностики и лечения заболевания, освещаются существующие подходы к реабилитации. Наряду с данными литературы приведены два собственных клинических наблюдения чрезвычайно редко встречающейся АиСНТ у детей.

Ключевые слова: аутоиммунная сенсоневральная тугоухость, системные аутоиммунные заболевания, слуховые аппараты, кохлеарная имплантация.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Савенко И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2374-3005>

Бобошко М.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-2453-523X>

Гарбарук Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-9535-6063>

Назаров В.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

Ткаченко О.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-1479-6551>

Лапин С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Автор, ответственный за переписку: Савенко И.В. — e-mail: irina@savenko.su

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Савенко И.В., Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С., Назаров В.Д., Ткаченко О.Ю., Лапин С.В. Аутоиммунная тугоухость и вероятность ее формирования в детском возрасте: обзор литературы и собственные наблюдения. *Вестник оториноларингологии*. 2022;88(1):77–84. <https://doi.org/10.17116/otorino20228801177>

Autoimmune hearing loss and a chance of its development in children: literature review and own observations

© I.V. SAVENKO¹, M.YU. BOBOSHKO^{1, 2}, E.S. GARBARUK^{1, 3}, V.D. NAZAROV¹, O.YU. TKACHENKO¹, S.V. LAPIN¹

¹Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia;

³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Autoimmune sensorineural hearing loss (AiSNHL) is an uncommon auditory disorder characterized by rapidly progressive bilateral hearing loss and a positive clinical response to treatment with corticosteroids and cytostatics. The prevalence of the disease in the adult population is less than 1% among all cases of subacute and permanent sensorineural hearing loss (precise data are unknown), it is even rarer in children. AiSNHL can be primary (isolated, organ-specific) or secondary (manifestation of another systemic autoimmune disease). The pathogenesis of AiSNHL is based on the proliferation of autoaggressive T cells and the patholog-

ical production of autoantibodies to the protein structures of the inner ear, which leads to damage to various parts of the cochlea (possibly also to the retrocochlear parts of the auditory system), less frequently to the vestibular labyrinth. Pathologically, the disease is most often represented by cochlear vasculitis with degeneration of the vascular stria, damage to hair cells and spiral ganglion cells, and endolymphatic hydrops. In 50% of cases, the result of autoimmune inflammation may be fibrosis and/or ossification of the cochlea. The most characteristic symptoms of AiSNHL at any age are episodes of sudden progression of hearing loss, fluctuations of hearing thresholds, and bilateral, often asymmetric impairments. The article presents contemporary ideas of the clinical and audiological manifestations of AiSNHL, the possibilities of diagnosing and treating the disease, and highlights the current approaches to (re)habilitation. Along with literature data, two own clinical cases of an extremely rare pediatric AiSNHL are given.

Keywords: autoimmune sensorineural hearing loss, systemic autoimmune diseases, hearing aids, cochlear implantation.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Savenko I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2374-3005>

Boboshko M.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-2453-523X>

Garbaruk E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-9535-6063>

Nazarov V.D. — <https://orcid.org/0000-0002-9354-8790>

Tkachenko O.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-1479-6551>

Lapin S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>

Corresponding author: Savenko I.V. — e-mail: irina@savenko.su

TO CITE THIS ARTICLE:

Savenko IV, Boboshko MYu, Garbaruk ES, Nazarov VD, Tkachenko OYu, Lapin SV. Autoimmune hearing loss and a chance of its development in children: literature review and own observations. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii*. 2022;88(1):77–84. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/otorino20228801177>

Двустороннее прогрессирующее поражение внутреннего уха, ассоциированное с кератитом и другими проявлениями системной патологии, впервые описано D.G. Cogan и соавт. в 1940 г. В 1958 г. E. Lehnhardt высказал предположение, что в основе внезапной и быстро прогрессирующей сенсоневральной потери слуха может лежать аутоиммунная агрессия против структур внутреннего уха [1–4]. И только в 1979 г. В.Ф. McCabe, описывая группу пациентов с идиопатическим слуховым расстройством, прогрессирующим в течение недель и месяцев двусторонним снижением слуха и положительным клиническим эффектом терапии кортикостероидами и цитостатиками (циклофосфамидом), впервые предложил термин «аутоиммунная сенсоневральная тугоухость» (АиСНТ). Основанием для этого послужили результаты гистологического исследования аутопсийного материала внутреннего уха, показавшие признаки васкулита, характерного для аутоиммунных процессов [5]. В последние четверть века интерес ученых и клиницистов к данному заболеванию постоянно растет, наши знания о нем расширяются, методы диагностики и лечения совершенствуются, однако до настоящего времени еще большая часть вопросов остается невыясненной.

АиСНТ может быть изолированной (первичной, органоспецифической) или являться симптомом системных аутоиммунных заболеваний (вторичной), в том числе тех, при которых в патологический процесс вовлекается соединительная ткань. Поражение внутреннего уха аутоиммунной природы может сопутствовать рассеянному склерозу, ревматоидному артриту, тиреоидиту Хашимото, синдрому Шегрена, синдрому Сусака, смешанной криоглобулинемии, системной красной волчанке, антифосфолипидному синдрому, болезни Бехчета, гранулематозу с полиангиитом (Вегенера), саркоидозу, эозинофильному гранулематозу с полиангиитом, гигантоклеточному артерииту, синдрому Когана, узелковому полиартерииту, рецидивирующему полихондриту, артерииту Такааяши, болезни Фогта—Коянаги—Харады, гангренозной пиодер-

мии, болезни Крона, язвенному колиту. Несмотря на то что первичная АиСНТ долго рассматривалась в качестве преобладающего варианта, в настоящее время предполагается, что в рамках системного заболевания она встречается чаще [1, 3, 4, 6–12]. Определенная часть этих заболеваний могут проявляться в детском возрасте, что предопределяет вероятность формирования ювенильной вторичной АиСНТ [13–16]. Следует отметить, что иммуноопосредованную природу могут иметь иные слуховые нарушения, не относящиеся собственно к АиСНТ, среди них односторонняя сенсоневральная тугоухость, при которой определяются высокие уровни неспецифических аутоантител к тканям внутреннего уха; флуктуирующее снижение слуха, например при болезни Меньера; двусторонняя внезапная и односторонняя рецидивирующая внезапная сенсоневральная тугоухость [17–18]. Вместе с тем аутоиммунные заболевания, в частности антифосфолипидный синдром, рассеянный склероз, ревматоидный артрит, синдромы Шегрена и болезнь Бехчета, могут быть факторами высокого риска развития внезапной сенсоневральной тугоухости, которая в отличие от АиСНТ развивается во временном промежутке, не превышающем 3 сут [7, 17, 19, 20], и может быть проявлением аутовоспалительных заболеваний, в основе которых лежит генетический дефект системы врожденного иммунитета [21]. Таким образом, верификация диагноза АиСНТ представляет для клиницистов сложную задачу, для ее решения необходимы привлечение целого ряда диагностических инструментов и содружественная работа многих специалистов.

Распространенность заболевания во взрослой популяции составляет менее 5 случаев на 100 тыс. населения ежегодно или менее 1% среди всех случаев подострой и хронической сенсоневральной тугоухости (ХСНТ), однако точные данные неизвестны. Универсальных критериев верификации этой патологии, в том числе лабораторных, до настоящего времени не существует, что может быть причиной ее гиподиагностики [1, 2, 22]. В детском возрасте заболе-

вание регистрируется чрезвычайно редко, как и собственно идиопатическая тугоухость, которая у детей встречается в 10—20 раз реже, чем у взрослых [13, 14, 23]. В то же время в последние годы все большее число публикаций посвящается АиСНТ у детей, цель которых состоит в предоставлении практически врачам сведений о вариантах клинического течения заболевания, возможных опциях лечения и реабилитации пациентов детского возраста.

Патогенез. Этиология аутоиммунной тугоухости до настоящего времени остается невыясненной, так же как до конца не изучен ее патогенетический механизм. Долгое время считалось, что внутренне ухо является иммунопривилегированным, изолированным органом благодаря наличию гистогематического (гематолабиринтного) барьера, отсутствию лимфатического дренажа и функционированию местных и системных супрессорных систем, защищающих внутреннее ухо от деструктивных иммунных процессов. В настоящее время известно, что это утверждение ошибочно и что эндолимфатический мешок, а именно образующая его соединительная и эпителиальная ткань, содержит множество макрофагов и иных иммунокомпетентных клеток, которые обеспечивают врожденную, а также приобретенную иммунную защиту и толерантность [2, 24, 25].

Механизм аутоиммунного поражения внутреннего уха рассматривается с позиции двух теорий. Теория перекрестной реакции, или молекулярной мимикрии, наиболее популярна, она основана на представлении о том, что аутоантитела и цитотоксические Т-клетки вызывают случайное повреждение структур внутреннего уха, распознавая их как чужеродные, поскольку они имеют общие антигены с вирусами/бактериями, против которых направлен защитный иммунный ответ [2, 4, 26]. Так, например, показано, что кохлин, основной белок внеклеточного матрикса, специфичный для внутреннего уха, имеет общие эпитопы (антигенные детерминанты) с несколькими разновидностями плесневых грибов рода *Aspergillus* и *Penicillium*. При этом в плазме крови больных АиСНТ при сравнении со здоровыми людьми определяются как высокие уровни антител (IgG) к антигенам грибов и анти-кохлин IgG, так и специфические клеточные реакции в ответ на стимуляцию антигенами грибов. Это позволило предположить, что в основе патогенеза АиСНТ может лежать иммунный ответ на инфицирование грибами [27]. В основе еще одного механизма, именуемого симпатическим (содержательным) кохлеолабиринтитом, лежит пролиферация сенсibilизированных к белковым компонентам внутреннего уха лимфоцитов в ответ на повреждение улитки. Последнее может быть следствием инфекции, ишемии или ятрогенной травмы одного из ушей [2].

Аутоиммунное поражение при АиСНТ развивается вследствие неконтролируемого иммунного ответа, состоящего в пролиферации аутоагрессивных Т-клеток и патологической выработке аутоантител, действие которых направлено против белковых структур внутреннего уха. Среди основных белков-мишеней наиболее известны: протеины с молекулярной массой 68 kDa (белки теплового шока с молекулярной массой 70 kDa, heat shock protein 70 — HSP-70); гликопротеин с массой 30 kDa (миелиновый гликопротеин Р(0), myelin protein zero — MPZ); коллаген II и IX типа; β-тубулин; β-текторин; кохлин; протеин КНРИ-3 (Kresge Hearing Research Institute-3), а также антиген поддерживающих клеток внутреннего уха [2, 12, 22, 24, 26, 27]. Различают органонеспецифические и органоспецифические (биомар-

керы) белки. Последние присутствуют главным образом во внутреннем ухе [9, 28], и среди них наиболее перспективным таргетным белком-кандидатом, повсеместно распространенным и играющим, по-видимому, ведущую роль в формировании аутоиммунного поражения при АиСНТ, является кохлин [27, 29].

Известно, что в здоровой улитке лимфоциты отсутствуют. Иммуноопосредованное повреждение структур внутреннего уха дебютирует с распознавания его аутоантигенов кохлеарными клетками врожденного иммунитета. Последние секретируют иммуномедиаторы, повышающие сосудистую проницаемость, благодаря чему из системного сосудистого русла через спиральную модиолярную вену барабанной лестницы привлекаются иммунокомпетентные лимфоциты. В дальнейшем активированные цитотоксические лимфоциты и иммуноглобулины, продуцируемые плазматическими клетками, реализуют Th1-зависимый адаптивный иммунный ответ при участии цитокинов: интерлейкина-1β (IL-1β), интерлейкина-2 (IL-2), фактора некроза опухоли α (TNF-α), интерферона-γ (IFN-γ) и интерлейкина-17 (IL-17), что приводит к повреждению тканей [2, 21, 22, 24, 30]. Такой механизм специфического ответа предполагается главным образом при органоспецифической АиСНТ. Если же поражение внутреннего уха происходит в рамках системного аутоиммунного заболевания, то, как правило, преобладают гуморальные факторы. Возможный сценарий, вероятно, связан с реакцией «антиген — антитело» при образовании аутоантител (II тип иммунного ответа) к неспецифическим антигенам внутреннего уха. Это приводит к запуску реакций антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, активации системы комплемента, прямому воздействию на ткани цитотоксических Т-клеток, проникающих через гематолабиринтный барьер, образованию иммунных комплексов (III тип иммунного ответа) в месте проникновения. При этом отложение иммунных комплексов, по-видимому, играет центральную роль в этом процессе. Их конгломераты, приводя к микротромбозам, вызывают сужение просвета лабиринтной артерии — единственного сосуда, снабжающего кровью перепончатый лабиринт и кохлеовестибулярный нерв. В связи с этим уменьшается объем поступающей крови, развивается инсульт, что, в свою очередь, приводит к дефициту кислорода и следующему за ним повышению уровня свободных радикалов, в результате чего запускается процесс поражения структур внутреннего уха [2, 3, 12, 22, 24].

Вне зависимости от формы заболевания **патоморфологически** оно наиболее часто представлено кохлеарным васкулитом (микроангиопатией) с дегенерацией сосудистой полоски; гибелью волосковых (главным образом наружных) клеток, коллапсом рейснеровой мембраны и смещением текториальной мембраны с последующей атрофией органа Корти; частичной или диффузной инфильтрацией лимфоцитами, плазматическими клетками или макрофагами; отоспонгиозом костной капсулы лабиринта; дегенерацией клеток спирального ганглия; эндолимфатическим гидрорпсом; нарушением электрохимических реакций в улитке и, возможно, вовлечением вышележащих отделов слуховой системы. Вестибулярный отдел лабиринта страдает, как правило, значительно реже [1—3, 7, 12, 18, 21, 22, 24, 30]. В 50% случаев результатом аутоиммунного воспалительного процесса могут быть фибрирование и/или оксификация спирального канала улитки, аналогичные постменингит-

ным, которые могут развиваться уже через несколько месяцев после манифестации заболевания. Изначально воспалительные изменения локализуются в барабанной лестнице, затрагивая основной завиток и приводя к облитерации круглого окна, а в дальнейшем прогрессивно распространяются в направлении верхушки улитки [4, 7, 21].

Клиника. АиСНТ у взрослых чаще всего манифестирует в возрастном промежутке от 20 до 50 лет, однако может отмечаться также у пациентов пожилого и старческого возраста. Считается, что женщины болеют чаще мужчин, однако некоторые авторы приводят другие данные. У детей вероятность развития заболевания увеличивается по мере взросления, при этом медиана возраста появления тугоухости составляет 5 лет, а задержки в верификации АиСНТ — 2,4 года [13, 23, 31]. Тугоухость возникает без явных причин и дебютирует, как правило, в срок от 3 до 90 дней, что отличает ее от внезапной сенсоневральной и возрастной (презбиакузиса) потери слуха. Наиболее характерными симптомами АиСНТ являются эпизоды внезапного прогрессирования тугоухости, флуктуация порогов слуха и двустороннее, чаще асимметричное поражение. На ранних стадиях может иметь место односторонний процесс, однако у абсолютного большинства пациентов (80—100%) в патологический процесс вовлекаются оба уха [1, 14, 18, 22]. Тугоухости могут сопутствовать чувство «полноты, заложенности ушей» и вестибулярные симптомы, которые встречаются у 50—80% пациентов и представлены эпизодическим или позиционным головокружением, неустойчивостью, атаксией и непереносимостью движения головой. Частым спутником АиСНТ (20—77% случаев) является тиннитус, который может усиливаться перед очередным ухудшением слуховой функции. Такая симптоматика обуславливает схожесть расстройства с болезнью Меньера, однако течение АиСНТ, как правило, более агрессивное [1—3, 14, 18, 22].

Диагностика. До настоящего времени не существует общепринятых, стандартизированных диагностических критериев заболевания. Верификация АиСНТ основана на клинических симптомах, положительном ответе на иммуносупрессивную терапию, а также на лабораторных тестах (определении в сыворотке крови антител и активированных Т-клеток против антигенов внутреннего уха), которые не всегда достаточно информативны. Отоскопическая картина при аутоиммунной тугоухости, как правило, не показывает нарушений, за исключением симптомов гранулематозного среднего отита, которые могут иметь место при гранулематозе с полиангиитом (Вегенера) или синдроме Черджа—Стросс — заболеваниях, одним из симптомов которых может быть ХСНТ [1, 22]. Данные тимпанометрии и акустической рефлексометрии в большинстве своем демонстрируют нормальные значения, за исключением случаев системных аутоиммунных заболеваний и главным образом ревматоидного артрита, в том числе ювенильного, при которых может иметь место ужесточение цепи слуховых косточек [16, 32]. Относительно слуховой функции S.D. Rauch (1997) охарактеризовал АиСНТ как двустороннюю сенсоневральную тугоухость с порогом слуха, превышающими 30 дБ на любой частоте, с признаками прогрессирования хотя бы на одно ухо при выполнении двух серий аудиограмм с разницей во времени 3 мес и менее [33]. При этом прогрессирование определяется как повышение слуховых порогов (на частотах 500 Гц, 1000 Гц и 2000 Гц) не менее чем на 15 дБ на одной частоте или 10 дБ на двух или более последовательных частотах или как значительное нарушение

разборчивости речи [2, 33]. К критериям флуктуации слуха, характерной для АиСНТ, в том числе в детском возрасте, относят аналогичные изменения — как в положительную, так и в отрицательную сторону [14, 22]. Профиль аудиограммы может быть различным — встречаются восходящий, плоский типы, кривые типа cookie-bite или инвертированные cookie-bite, но чаще всего регистрируется нисходящая конфигурация аудиометрической кривой. В ряде случаев может определяться кондуктивный компонент тугоухости, обусловленный, вероятно, наличием перилимфатического гидропса вследствие воспалительных изменений, который может быть идентифицирован посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ) внутреннего уха с контрастом (гадолинием) или электрокохлеографии [18, 22]. Рядом авторов предлагаются возможные алгоритмы диагностики АиСНТ, в соответствии с которыми при подозрении на аутоиммунную природу заболевания и наличии характерных симптомов, во-первых, анамнестически исключается вероятность иного происхождения тугоухости (например, ототоксического, шумового, наследственного, травматического, инфекционного, воспалительного и т.д.), во-вторых, осуществляются гематологическое и серологическое скрининговые исследования, цель которых заключается в выявлении системных иммунных нарушений (для исключения какого-либо варианта иммуноопосредованной тугоухости), а также обнаружении органонеспецифических лабораторных признаков аутоиммунных заболеваний. Для этого выполняют клинический анализ крови с регистрацией скорости оседания эритроцитов (СОЭ), оценивают уровень С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора (РФ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), компонента, антинейтрофильных цитоплазматических (ANCA) и антинуклеарных антител (ANA), выполняют HLA-типирование (определение человеческих лейкоцитарных антигенов) и др. Обследование пациентов проводится при участии ревматолога для выявления системного аутоиммунного заболевания, в том числе с привлечением соответствующих серологических исследований [2, 3, 22, 27, 34].

В настоящее время не существует специфических биомаркеров аутоиммунной тугоухости. Наиболее перспективными белками-мишенями внутреннего уха, против которых может быть направлена аутоиммунная агрессия, представляются кохлин, β -тубулин, β -текторин, β -актин, отолин-7, престин. Однако, несмотря на то что антитела к этим белкам могут обнаруживаться в крови больных АиСНТ, их диагностическая и прогностическая ценность пока не определены [2, 10, 22, 27, 35]. Изначально полагали, что определение анти-HSP-70 антител (соответствующий антиген имеет аналогичную молекулярную массу с белками, выделенными из тканей внутреннего уха) в крови пациентов с идиопатической тугоухостью может быть чувствительным и наиболее ранним индикатором аутоиммунной природы заболевания [36]. Однако, поскольку этот тест обладает малой специфичностью (анти-HSP-70 антитела могут обнаруживаться при любой другой патологии внутреннего уха, а также у здоровых лиц), он используется в основном при выборе тактики лечения пациентов, а также с целью контроля его эффективности: уровень антител коррелирует с активностью патологического процесса и является маркером ответа на терапию [1, 2, 11, 18, 34]. У пациентов с АиСНТ могут определяться сывороточные антитела к эндотелиальным клеткам, однако их наличие главным образом несет инфор-

мацию о негативном прогнозе заболевания в отношении слуховой функции и чувствительности к стероидной терапии [2]. И наконец, не исключены серонегативные варианты течения АиСНТ, которые встречаются редко, но еще в большей степени затрудняют диагностику [7].

Таким образом, диагностика АиСНТ в основном осуществляется путем исключения заболеваний, сходных по клинической картине, а также на основании реакции пациентов на иммуносупрессивную терапию. Серологическая диагностика при этом играет в большей степени вспомогательную роль. J.R. García-Bercoacal и соавт. (2002) определили клинические критерии, которые в отсутствие углубленного серологического и лучевого обследования позволяют подозревать АиСНТ. К ним отнесены большие признаки, такие как двустороннее поражение, наличие системного аутоиммунного заболевания, высокий уровень антинуклеарных антител и низкое содержание наивных Т-клеток (CD4RA) в периферической крови, улучшение/выздоровление более чем в 80% случаев. Малые критерии представлены односторонним процессом, молодым или средним возрастом и женским полом пациента, наличием анти-HSP-70 антител, хорошим эффектом терапии стероидами с частотой улучшения/выздоровления менее 80%. Существование двух положительных больших или двух положительных больших и двух малых признаков заболевания дает основание предполагать наличие АиСНТ [2, 13].

Дифференциальная диагностика (одним из основных инструментов которой является выполнение МРТ / компьютерной томографии (КТ) головного мозга / височных костей) проводится с другими вариантами ХСНТ, болезнью Меньера, ретрокохlearной патологией, аномалиями строения внутреннего уха (в том числе широким водопроводом преддверия), вторичной эндокринной гипертензией, демиелинизирующими заболеваниями. Наследственная тугоухость с поздним началом, кохlearная форма отосклероза на ранних стадиях также могут имитировать АиСНТ, однако для них, как правило, не характерно быстрое прогрессирование слуховой недостаточности [1, 2, 7, 14, 22]. У детей дошкольного возраста необходимо исключать вероятность врожденной цитомегаловирусной инфекции в анамнезе [14].

Лечение АиСНТ основывается на тезисе, что заболевание является одной из немногих форм ХСНТ, которые при немедленной терапии могут быть обратимыми [14, 22, 37]. Лечебные мероприятия должны быть основаны на мультидисциплинарном подходе с участием оториноларинголога, сурдолога, ревматолога и при необходимости других специалистов [1]. Очевидно, что препаратами первой линии, в том числе в детском возрасте, являются системные глюкокортикостероиды, которые назначаются в больших дозах (преднизолон 1 мг/кг массы тела в сутки, детям при необходимости до 2–6 мг/кг массы тела в сутки) внутрь/парентерально и длительными курсами (как минимум в течение 1 мес) с постепенным снижением вплоть до отмены. При этом критерием положительного ответа на терапию является уменьшение порогов слышимости в пределах речевого диапазона на одной частоте ≥ 15 дБ, на двух и более последовательных частотах ≥ 10 дБ или на всех частотах ≥ 10 дБ, а также улучшение разборчивости речи более чем на 12–20% [1, 2, 4, 11–13, 16, 22, 37–39]. После первого курса применения системных стероидов положительный ответ, как правило, наблюдается у 50–70% пациентов, однако в дальнейшем, на фоне очередного ухудшения слуха, их эффективность сохраняется не более чем в 14% случа-

ев [1, 2, 7, 11, 22]. Помимо того, что у некоторых больных имеет место резистентная к терапии стероидами форма заболевания, длительные курсы с применением этих препаратов в высоких дозах могут быть противопоказаны в связи с наличием сопутствующей патологии [4, 11]. Несмотря на имеющиеся в литературе данные об успешной стабилизации слуха у взрослых и детей на фоне длительной высокодозной системной гормональной терапии без серьезных побочных эффектов [13, 37–39], последние могут стать препятствием к ее проведению. В таких случаях, а также при резистентности к терапии стероидами рассматривается возможность использования цитостатиков (циклофосфана, метотрексата, азатиоприна) как альтернативных или адъювантных (в сочетании с гормонами) средств. Однако их эффективность в разных исследованиях широко варьирует [1, 2, 22, 37–39], а неблагоприятное воздействие этих препаратов сравнимо с неблагоприятным воздействием стероидов, поскольку они обладают миелотоксичностью и способностью провоцировать развитие злокачественных новообразований [11]. Вместе с тем эти средства применяют в детском возрасте [13, 14, 16, 39], что, по нашему мнению, не совсем оправданно. При неэффективности системных цитостатиков и стероидов используется транстимпанальное применение последних, что позволяет избежать их побочного действия. Большие концентрации препарата в перилимфе по сравнению с дексаметазоном и гидрокортизоном создает введение метилпреднизолона, что, по всей видимости, обуславливает его большую действенность [2, 4, 7, 11, 22, 38]. У чувствительных к терапии кортикостероидами пациентов положительный эффект могут вызывать биологические препараты — моноклональные антитела против интерлейкина-1 β (IL-1 β), фактора некроза опухоли α (TNF- α), антагонисты В-клеток, которые также могут быть введены не только парентерально, но и интрастимпанально и сравнительно легко переносятся пациентами [1, 2, 4, 7, 11, 38]. С целью элиминации циркулирующих в кровотоке антител, антигенов, иммунных комплексов и других медиаторов иммунной системы может быть применен плазмаферез [1, 2, 7, 27].

С учетом прогрессирующего характера тугоухости основными реабилитационными опциями являются традиционное слухопротезирование (его применение может быть затруднено вследствие флуктуации слуховых порогов) и, по показаниям, кохlearная имплантация. С выполнением последней не следует медлить в связи с вероятностью фибрирования/оссификации улитки, что способно существенно осложнять или даже делать невозможным хирургическое вмешательство [2, 8]. Успешно выполненная кохlearная имплантация в большинстве случаев способствует восстановлению как тонального, так и речевого слуха. Однако благоприятный функциональный исход не всегда гарантирован, поскольку у ряда пациентов продолжающийся воспалительный процесс может обуславливать дальнейшую оссификацию улитки с выводом электродов имплантата из строя [4, 7, 8, 21, 40].

В качестве иллюстрации представляем собственные клинические наблюдения.

Пациентка М., 11 лет, родилась от нормально протекавшей беременности (2-я из дихориальной диамниотической двойни), в родах — легкая гипоксия (оценка по шкале Апгар 7/8). Психомоторное развитие с небольшим отставанием от здоровой сестры: пошла в 1 год 3 мес (сестра — в возрасте 10 мес). Речь формировалась адекватно до возраста 5 лет, однако затем возникли проблемы, в связи с чем зафиксиро-

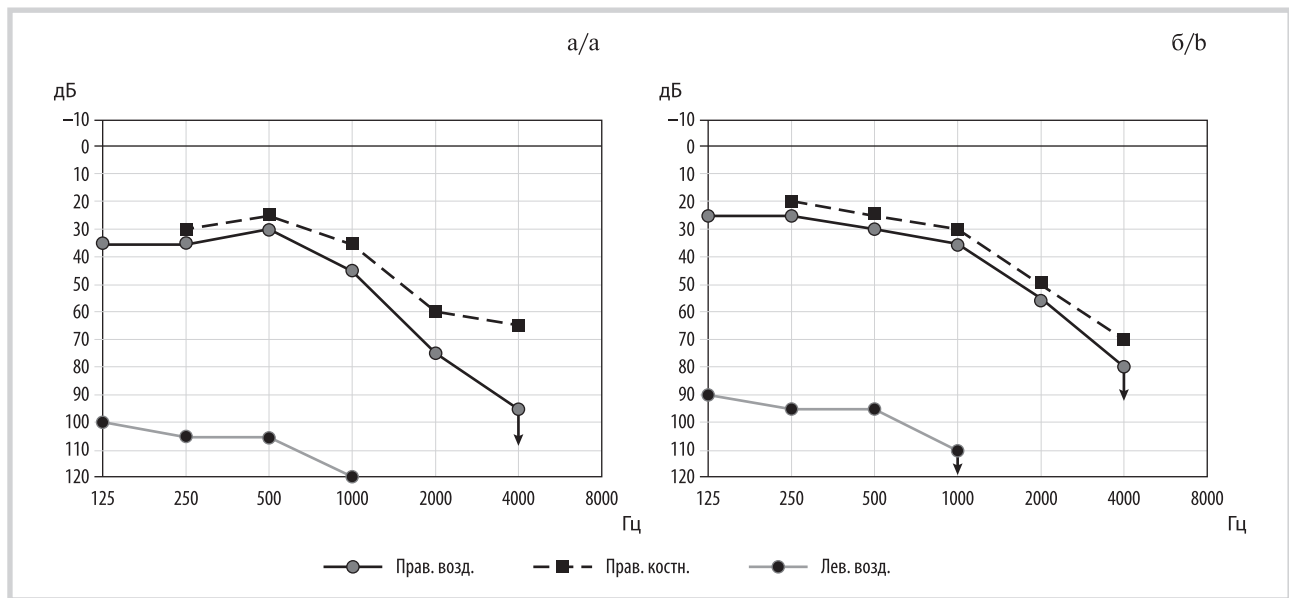


Рис. 1. Тональная пороговая аудиограмма пациентки М.

а — перед курсом глюкокортикостероидов; б — после курса глюкокортикостероидов.

Fig. 1. The pure tonal audiogram of patient M.

a — before a treatment with glucocorticoids; b — after treatment with glucocorticoids.

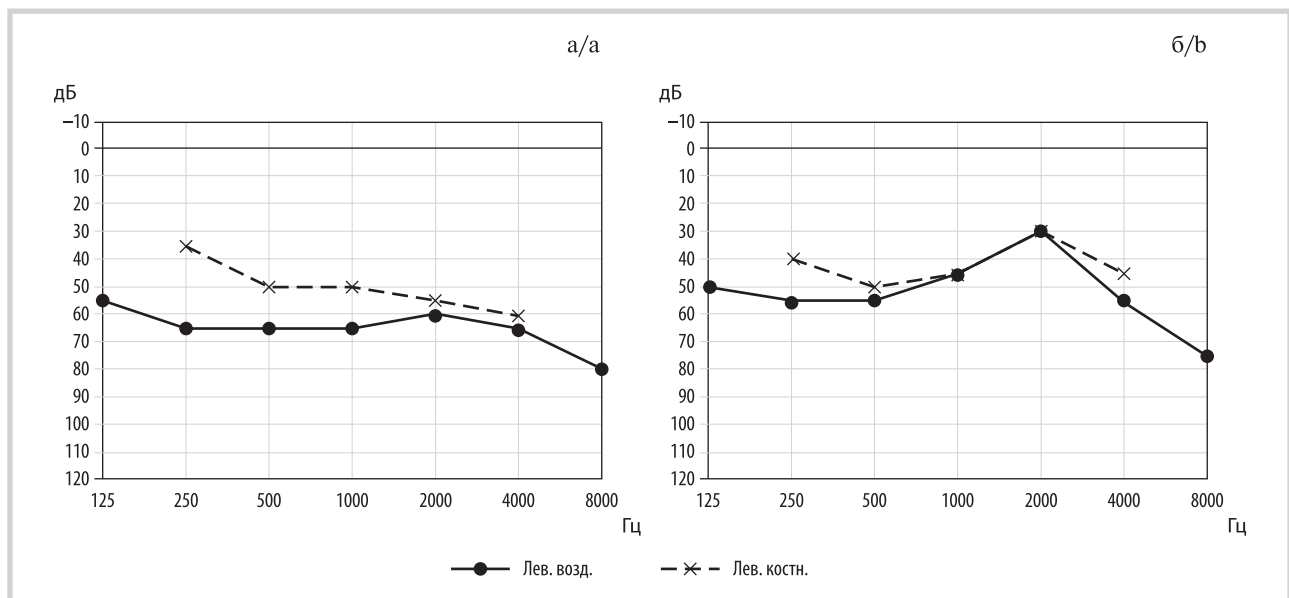


Рис. 2. Тональная пороговая аудиограмма пациента А. в возрасте 18 лет.

а — перед курсом глюкокортикостероидов; б — после курса глюкокортикостероидов.

Fig. 2. The pure tonal audiogram of patient A. at the age of 18 years old.

a — before a treatment with glucocorticoids; b — after treatment with glucocorticoids.

рована левосторонняя, затем, в течение полугода, двусторонняя хроническая сенсоневральная тугоухость I степени. В дальнейшем слуховая функция была нестабильной (с колебаниями слуховых порогов до 15–20 дБ), прогрессивно и скачкообразно ухудшалась. На начальных этапах развития слухового дефицита существенное улучшение слуха (на 15–35 дБ) имело место после проведения инфузионной терапии и приема внутрь глюкокортикостероидов (преднизолон, затем дексаметазон). По мере прогрессирова-

ния тугоухости эффект глюкокортикостероидов снижался, в последнее время он составляет не более 10–15 дБ (рис. 1). МРТ головного мозга и КТ височных костей патологии не выявили. Генетическое типирование на наличие наиболее распространенных форм наследственной тугоухости мутаций не обнаружило. СОЭ, уровни СРБ, ЦИК, РФ, ANA- и ANCA-антител в периферической крови — в пределах нормальных значений, однако в низком титре идентифицированы антитела к 68 kDa (HPS-70) антигену.

Консультирована ревматологом — признаки системного аутоиммунного заболевания не выявлены. Методом исключения верифицирована АиСНТ. В настоящее время имеют место левосторонняя глухота и правосторонняя тугоухость II степени (нисходящий рельеф аудиометрической кривой) с тенденцией к повышению слуховых порогов, двусторонний упорный тиннитус. Пользователь системы ViCROS. Слухопротезирование компенсирует периферический слуховой дефицит, однако разборчивость речи недостаточна: разборчивость односложных слов в тишине составляет 70%, в шуме — 50%; в тесте RUMatrix 50%-й порог разборчивости фраз в шуме достигается при соотношении сигнал/шум –0,9 дБ SNR. Удовлетворительно учится в массовой школе, испытывает трудности в изучении русского и иностранных языков. Ребенок находится под постоянным наблюдением сурдолога (осматривается каждые 3 мес).

Пациент А., 18 лет, родился от нормально протекавшей беременности, роды без особенностей. Психомоторное и речевое развитие соответствовало нормальным показателям до 7-летнего возраста, после чего родители стали подозревать у ребенка наличие нарушений слуха. Обследование обнаружило правостороннюю сенсоневральную тугоухость I степени, а в течение следующего года ХСНТ I степени стала двусторонней. Слуховая функция носила нестабильный, флуктуирующий характер, прогрессивно и скачкообразно ухудшалась, частично восстанавливаясь после проведения терапии глюкокортикостероидами. В возрасте 9 лет у ребенка диагностирована правосторонняя глухота и левосторонняя ХСНТ II степени. Неоднократно слуховой дефицит

слева достигал III степени, последнее ухудшение (с частичным восстановлением после лечения) — в возрасте 18 лет (рис. 2). Данные лучевого, гематологического, серологического и генетического обследований, как и в предыдущем случае, патологии не показали, за исключением наличия антител к 68 kDa (HPS-70) антигену. Верифицирована АиСНТ, выполнено слухопротезирование с использованием системы ViCROS: периферический слуховой дефицит скомпенсирован, однако показатели разборчивости речи демонстрируют низкие значения. Ребенок обучается в среднем специальном художественном учебном заведении. Регулярно наблюдается сурдологом.

Возможной реабилитационной опцией для представленных пациентов в будущем в случае дальнейшего ухудшения слуховой функции, а также возникновения признаков оксификации улитки рассматривается выполнение кохлеарной имплантации.

Резюмируя изложенное, следует сказать, что АиСНТ является редкой патологией даже во взрослой популяции, однако нельзя исключать вероятность ее возникновения у детей. В связи с этим рекомендуется каждый случай идиопатической педиатрической ХСНТ рассматривать в контексте возможной аутоиммунной природы заболевания, используя весь спектр необходимых диагностических инструментов с целью своевременного и адекватного лечебного/реабилитационного вмешательства.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mijovic T, Zeitouni A, Colmegna I. Autoimmune sensorineural hearing loss: The otology-rheumatology interface. *Rheumatology*. 2013;52(5):780-789. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket009>
- Das S, Bakshi SS, Seepana R. Demystifying autoimmune inner ear disease. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2019; 276(12):3267-3274. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05681-5>
- Ralli M, D'Aguanno V, Di Stadio A, De Virgilio A, Croce A, Longo L, Greco A, de Vincentiis M. Audiovestibular symptoms in systemic autoimmune diseases. *Journal of Immunology Research*. 2018;2018:5798103. <https://doi.org/10.1155/2018/5798103>
- Sakano H, Harris JP. Emerging options in immune-mediated hearing loss. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2018;4(1):102-108. <https://doi.org/10.1002/lio2.205>
- McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*. 1979;88(5 Pt 1):585-589. <https://doi.org/10.1177/000348947908800501>
- Пожаров И.В., Мутовина З.Ю., Розанова И.В., Астахова А.Д. Аутоиммунная болезнь внутреннего уха и аксиальный вариант анкилозирующего спондилита. *Русский медицинский журнал*. 2016;22:1527-1531. Pozharov IV, Mutovina ZYu, Rozanova IV, Astakhova AD. Autoimmune inner ear disease and axial ankylosing spondylitis. *Russkij meditsinskij zhurnal*. 2016;22:1527-1531.
- Mancini P, Atturo F, Di Mario A, Portanova G, Ralli M, De Virgilio A, de Vincentiis M, Greco A. Hearing loss in autoimmune disorders: prevalence and therapeutic options. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(7):644-652. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.014>
- Lee J, Biggs K, Muzaffar J, Bance M, Monksfield P. Hearing loss in inner ear and systemic autoimmune disease: A systematic review of post-cochlear implantation outcomes. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2021;6(3):469-487. <https://doi.org/10.1002/lio2.563>
- Gomaa NA, Jimoh Z, Campbell S, Zenke JK, Szczeppek AJ. Biomarkers for inner ear disorders: scoping review on the role of biomarkers in hearing and balance disorders. *Diagnostics*. 2020;11(1):42. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11010042>
- Tsirves GK, Voulgari PV, Pelechas E, Asimakopoulos AD, Drosos AA. Cochlear involvement in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases: A clinical and laboratory comparative study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2019;276:2419-2426. <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05487-5487-5>
- Strum D, Kim S, Shim T, Monfared A. An update on autoimmune inner ear disease: A systematic review of pharmacotherapy. *American Journal of Otolaryngology*. 2020;41(1):102310. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.102310>
- Ribeiro R, Serôdio JF, Amaral MC, Duarte JA, Durão C, Mendes N, Delgado Alves J. Sensorineural hearing loss and systemic autoimmune disease: The experience of a systemic immune-mediated diseases unit. *The Cureus Journal of Medical Science*. 2021;13(3):e14075. <https://doi.org/10.7759/cureus.14075>
- Berti E, Vannucci G, Lunardi C, Bianchi B, Bason C, Puccetti A, Giani T, Pagnini I, Cimaz R, Simonini G. Identification of autoantibodies against inner ear antigens in a cohort of children with idiopathic sensorineural hearing loss. *Autoimmunity*. 2013;46(8):525-530. <https://doi.org/10.3109/08916934.2013.822074>

14. Dougherty W, Thatayatikom A, Bush ML. Paediatric autoimmune inner ear disease: A case series. *Hearing, Balance and Communication*. 2015;13(1):32-39.
<https://doi.org/10.3109/21695717.2014.997092>
15. Marsili M, Marzetti V, Lucantoni M, Lapergola G, Gattorno M, Chiarelli F, Breda L. Autoimmune sensorineural hearing loss as presenting manifestation of paediatric Behçet disease responding to adalimumab: A case report. *Italian Journal of Pediatrics*. 2016;42(1):81.
<https://doi.org/10.1186/s13052-016-0291-2>
16. Campos-Flumian CF, Cortez Montovani J, Saad Magalhães C. Hearing loss assessment in patients with pediatric rheumatic disorders. *Audiology — Communication Research*. 2013;18(1):24-29.
<https://doi.org/10.1590/S2317-64312013000100006>
17. Lee JM, Kim JY, Bok J, Kim K-S, Choi JY, Kim SH. Identification of evidence for autoimmune pathology of bilateral sudden sensorineural hearing loss using proteomic analysis. *Clinical Immunology*. 2017;183:24-35.
<https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.06.008>
18. Psillas G, Dimas GG, Daniilidis M, Binos P, Tegos T, Constantinidis J. Audiological patterns in patients with autoimmune hearing loss. *Audiology and Neurootology*. 2021;10:1-10.
<https://doi.org/10.1159/000518694>
19. Kim JY, Han JJ, Sunwoo WS, Koo J-W, Oh S-H, Park M-H, Kim YH. Sudden sensorineural hearing loss in children and adolescents: clinical characteristics and age-related prognosis. *Auris Nasus Larynx*. 2018;45(3):447-455.
<https://doi.org/10.1016/j.anl.2017.08.010>
20. Jeong J, Lim H, Lee K, Hong CE, Choi HS. High risk of sudden sensorineural hearing loss in several autoimmune diseases according to a population-based national sample cohort study. *Audiology and Neurootology*. 2019;24(5):224-230.
<https://doi.org/10.1159/000502677>
21. Vambutas A, Pathak S. AAO: autoimmune and autoinflammatory (disease) in otology: what is new in immune-mediated hearing loss. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2016;1(5):110-115.
<https://doi.org/10.1002/lio.2.28>
22. Ciorba A, Corazzi V, Bianchini C, Aimoni C, Pelucchi S, Skarżyński PH, Hatzopoulos S. Autoimmune inner ear disease (AIED): A diagnostic challenge. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2018;32:2058738418808680.
<https://doi.org/10.1177/2058738418808680>
23. Franz L, Gallo C, Marioni G, de Filippis C, Lovato A. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss in children: A systematic review and meta-analysis. *Otolaryngology — Head and Neck Surgery*. 2021;165(2):244-254.
<https://doi.org/10.1177/0194599820976571>
24. Li G, You D, Ma J, Li W, Li H, Sun S. The role of autoimmunity in the pathogenesis of sudden sensorineural hearing loss. *Neural Plasticity*. 2018;2018:7691473.
<https://doi.org/10.1155/2018/7691473>
25. Nordström CK, Danckwardt-Lillieström N, Laurell G, Liu W, Rask-Andersen H. The human endolymphatic sac and inner ear immunity: macrophage interaction and molecular expression. *Frontiers in Immunology*. 2019;9:3181.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03181>
26. Косяков С.Я., Кирдеева А.И. Этиопатогенетические аспекты идиопатической нейросенсорной тугоухости. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(2):95-101.
Kosyakov SYa, Kirdeeva AI. The etiopathogenetic aspects of idiopathic sensorineural impairment of hearing. *Vestnik otorinolaringologii*. 2017;82(2):95-101. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/otorino201681695-101>
27. Baruah P. Cochlin in autoimmune inner ear disease: is the search for an inner ear autoantigen over? *Auris Nasus Larynx*. 2014;41(6):499-501.
<https://doi.org/10.1016/j.anl.2014.08.014>
28. Parham K, Sacks D, Bixby C, Fall P. Inner ear protein as a biomarker in circulation? *Otolaryngology — Head and Neck Surgery*. 2014;151(6):1038-1040.
<https://doi.org/10.1177/0194599814551127>
29. Baek MJ, Park HM, Johnson JM, Altuntas CZ, Jane-Wit D, Jaini R, Solares CA, Thomas DM, Ball EJ, Robertson NG, Morton CC, Hughes GB, Tuohy Das VK. Increased frequencies of cochlin-specific T cells in patients with autoimmune sensorineural hearing loss. *The Journal of Immunology*. 2006;177(6):4203-4210.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.6.4203>
30. Goodall AF, Siddiq MA. Current understanding of the pathogenesis of autoimmune inner ear disease: A review. *Clinical Otolaryngology*. 2015;40(5):412-429.
<https://doi.org/10.1111/coa.12432>
31. Broughton SS, Meyerhoff WE, Cohen SB. Immune-mediated inner ear disease: 10-year experience. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2004;34(2):544-548.
<https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2004.07.001>
32. Бариляк В.В., Цыганкова Е.Р., Милешина Н.А., Тишкова И.Г., Бариляк Р.Ю. Нарушение слуха у детей с различными хроническими заболеваниями. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(3):18-22.
Barilyak VV, Tsygankova ER, Mileshina NA, Tishkova IG, Barilyak RYU. Hearing disorders in the children presenting with various chronic diseases. *Vestnik otorinolaringologii*. 2015;80(3):18-22. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/otorino201580318-22>
33. Rauch SD. Clinical management of immune-mediated inner-ear disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997;830:203-210.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb51891.x>
34. Psillas G, Binos P, Dimas GG, Daniilidis M, Constantinidis J. Human leukocyte antigen (HLA) influence on prognosis of autoimmune hearing loss. *Audiology Research*. 2021;11(1):31-37.
<https://doi.org/10.3390/audiolres11010004>
35. Mulry E, Parham K. Inner Ear Proteins as Potential Biomarkers. *Otology and Neurootology*. 2020;41(2):145-152.
<https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002466>
36. El-Kabarity RH, El-Kabarity RH. Diagnostic value of serum anti-heat shock protein 70 (anti-HSP 70) in cases of autoimmune inner ear disease. *The Journal of International Advanced Otolaryngology*. 2011;7(1):55-61.
37. Nishimura T, Okayasu T, Hosoi H, Kitahara T. Long-term (16-26 years) follow-up outcome of steroid therapy in refractory autoimmune sensorineural hearing loss. *The Journal of Autoimmunity*. 2021;121:102664.
<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102664>
38. Buniel MC, Geelan-Hansen K, Weber PC, Tuohy VK. Immunosuppressive therapy for autoimmune inner ear disease. *Immunotherapy*. 2009;1(3):425-434.
<https://doi.org/10.2217/imt.09.12>
39. Huang NC, Sataloff RT. Autoimmune inner ear disease in children. *Otology and Neurootology*. 2011;32(2):213-216.
<https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e318204ac01>
40. Cacco T, Castello E, Canevari FRM, Laborai A, Grillone A, Zanetti D, Peretti G. Cochlear implantation as a treatment for sudden autoimmune sensorineural hearing loss in a patient affected by eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A case report and a review of literature. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 2021;130(1):112-115.
<https://doi.org/10.1177/0003489420938827>

Поступила 14.02.2022

Received 14.02.2022

Принята к печати 13.07.2022

Accepted 13.07.2022