doi: 10.17116/otorino201681695-101

Этиопатогенетические аспекты идиопатической нейросенсорной тугоухости

Д.м.н., проф. С.Я. КОСЯКОВ*, асп. А.И. КИРДЕЕВА

Кафедра оториноларингологии (зав. — д.м.н., проф. С.Я. Косяков) РМАПО Минздрава России, Москва, Россия, 125993

Цель работы — обзор результатов современных исследований, касающихся этиологии идиопатической нейросенсорной тугоухости, а также анализ теории микротромбообразования в патогенезе тугоухости.

Ключевые слова: идиопатическая нейросенсорная тугоухость, генетический полиморфизм, микротромбообразование.

The etiopathogenetic aspects of idiopathic sensorineural impairment of hearing

S.YA. KOSYAKOV, A.I. KIRDEEVA

Russian Medical Academy for Post-Graduate Education, Moscow, Russia, 125993

The objectives of the present work were the overview of the results of the modern investigations concerning etiology of idiopathic sensorineural impairment of hearing as well as the analysis of the theory of microthrombus formation and its role in pathogenesis of hearing impairment.

Keywords: idiopathic sensorineural impairment of hearing, genetic polymorphism, formation of microthrombi.

Несмотря на множество работ, посвященных идиопатической нейросенсорной тугоухости (ИНСТ), вопрос о патогенезе заболевания до сих пор остается открытым. Различные методы консервативного и хирургического лечения, позиционируемые как патогенетические, были предложены для терапии данной патологии. Некоторые из данных методов привели к увеличению заболеваемости и даже смертности [1]. Изучение патогенеза идиопатической нейросенсорной тугоухости вызывает множество вопросов.

Цель данной статьи — критическая оценка различных гипотез об этиологии заболевания, в частности анализ теории микротромбообразования.

Одним из первых ИНСТ подробно описал Проспер Меньер в 1861 г. [2]. Позднее, в 1944 г., опубликован клинический обзор 21 случая внезапной нейросенсорной тугоухости вследствие кровоизлияния во внутреннее ухо, острого воспалительного процесса, травмы, рассеянного склероза, опухоли головного мозга, приема ототоксических препаратов, вследствие сосудистой эмболии и тромбоза, радиоактивного излучения, а также вирусной инфекции [2,3]. В 1950 г. при обследовании пациентов с внезапной сенсоневральной потерей слуха было сделано предположение о возможной роли наследственных и приобретенных нарушений в системе гемостаза в патогенезе заболевания [2, 4].

Распространенность ИНСТ, согласно данным различных исследований, составляет от 5—20 до 160—400 случаев на 100 000 населения. Стоит отметить значительный рост заболеваемости в последние годы, который можно связать как с повышением качества диагностики, так и с увеличением распространенности патологии [5—7]. Анализ гендерного распределения показывает, что пол не является фактором риска патологии — мужчины и женщины болеют одинаково часто [8, 9]. В основном процесс односторонний, но в 1—2% случаев встречается двусторонняя нейросенсорная тугоухость [9].

Люди всех возрастных категорий подвержены заболеванию, но среди детей и пожилых людей тугоухость встречается реже. Пик заболеваемости приходится на 40—60 лет [8]. Распространенность патологии во всех возрастных группах указывает на мультифакториальную природу тугоухости. Стоит отметить, что двусторонняя потеря слуха чаще встречается у молодых людей [9].

Предполагают, что ИНСТ — полиэтиологическое заболевание, патогенез которого объединяет несколько различных механизмов. К данным механизмам относят иммуноопосредованное поражение лабиринта, разрыв мембран улитки, вирусную инфекцию, оксидативный стресс, сосудистую патологию и др. Как известно, характер течения нейросенсорной тугоухости отличается разнообразием: отмечаются случаи спонтанной ремиссии и внезапного обострения, различны результаты гистологических исследований тканей внутреннего уха, а также ответ на проводимую медикаментозную терапию, что затрудняет формирование единой общепринятой теории о патогенезе заболевания.

Теория вирусного поражения внутреннего уха

Для изучения вирусной этиологии ИНСТ, помимо анамнестических данных о перенесенной инфекции, ис-

© С.Я. Косяков, А.И. Кирдеева, 2017

*e-mail: serkosykov@yandex.ru

пользованы серологические и гистологические методы исследования. Результаты данных работ неоднозначны. Так, неконтролируемые исследования выявили перенесенную вирусную инфекцию у 17—33% больных нейросенсорной тугоухостью [10]. Отмечена возможная ассоциация ИНСТ с респираторными вирусными заболеваниями. Иммунологические исследования указывают на статистически значимую сероконверсию к семейству *Herpesviridae* среди пациентов с тугоухостью [11]. Более того, отмечены морфологические изменения улитки, сходные с вирусным повреждением, при гистологическом изучении височных костей пациентов. Данные изменения включали уменьшение количества волосковых и поддерживающих клеток, атрофию текториальной мембраны и сосудистой полоски, что соответствует гистологической картине тканей при кори, краснухе или паротите [12]. Также отмечены признаки активного воспалительного процесса у пациентов с ИНСТ по данным МРТ височных костей [13].

Стоит указать на ограниченную роль данного этиопатогенетического аспекта в развитии заболевания, а также на отсутствие прямых доказательств участия вирусной инфекции в развитии идиопатической тугоухости.

Повреждение мембран улитки

Основоположником данной теории является F. Simmons, который в 1968 г. высказал гипотезу о разрыве мембран улитки как о причине ИНСТ [14]. Разрыв мембран улитки можно связать с резким изменением внутрилабиринтного давления вследствие баротравмы, физического напряжения, сильного высмаркивания или продувания ушей. Даже в случае маленьких разрывов снижение слуха происходит при смешивании эндолимфы и перилимфы. Среди пациентов с ИНСТ эпизодов повышенной физической нагрузки или других провоцирующих разрыв мембран лабиринта факторов не отмечалось [15]. Более того, большинство пациентов указывают на начало заболевания во время пробуждения или отдыха [16]. Увеличения распространенности ИНСТ среди людей, подвергающихся воздействию высокого внутрибрюшного и внутричерепного давления (например, роженицы, грузчики, спортсмены), также отмечено не было [16]. Ревизионная миринготомия, которая в свое время применялась в США у пациентов с ИНСТ с целью идентификации разрывов мембран овального или круглого окна, на сегодняшний день не используется в связи с неинформативностью обследования. При гистологическом исследовании височных костей пациентов с ИНСТ не выявлены повреждения мембран овального и круглого окна, базальной мембраны или мембраны Рейснера в подавляющем большинстве случаев [17, 18].

Теория иммуноопосредованного поражения лабиринта указывает на наличие перекрестно реагирующих антител или Т-лимфоцитов, активированных вирусными или другими агентами, вызывающих аутоиммунное поражение внутреннего уха [19, 20]. В качестве антигенов внутреннего уха рассматривали коллаген 2-го типа, β-актин, β-текторин, кохлин, холин-транспортный белок (CTL2) b и др. [20—25]. В связи с отсутствием прямых доказательств аутоиммунного процесса и обилием возможных антигенов гипотеза иммуноопосредованного поражения внутреннего уха нуждается в дальнейшем изучении, включая крупномасштабные слепые контролируемые исследования. Данные работы могли бы достоверно указать на повышение титра аутоиммунных антител в крови и улитке пациентов, страдающих ИНСТ.

Одним из возможных механизмов повреждения слухового нерва при ИНСТ является отек лабиринта. При этом происходит разрушение не только волосковых клеток, клеток спирального ганглия, но и фибробластов. Последние, выделяя провоспалительные цитокины, участвуют в регуляции местного воспаления [27]. Исследования продемонстрировали участие фибробластов латеральной стенки улитки в секреции IL-6, IL-b1, TNF-α [26—28]. IL-6 обладает антиоксидантным действием, частичной регуляцией генов ингибиторов апоптоза и воспалительного ответа. Угнетение синтеза данного медиатора приводит к снижению миграции макрофагов, местного воспалительного ответа, а также активирует запрограммированную гибель клеток. Согласно одному исследованию, снижение слуха при болезни Такаясу коррелирует с уровнем IL-6 [29]. Подобная зависимость отмечена и при синдроме Макла—Уэльса, аутоиммунном заболевании наследственного характера, характеризующимся утрикарными высыпаниями и прогрессирующей глухотой. При данной патологии снижение слуха усиливается во время появления кожных высыпаний и повышения уровня сывороточного IL-6 [30].

Провоспалительные заболевания, такие как сахарный диабет, деменция, являются факторами риска нейросенсорной тугоухости. Уровень провоспалительных цитокинов коррелирует с частотой выздоровления при акустической травме внутреннего уха, а ингибиторы к рецепторам IL-6 уменьшают воспалительный ответ и улучшают прогноз при импульсном звуковом воздействии [32].

TNF-α синтезируется в основном активированными макрофагами, моноцитами, Т- и В-лимфоцитами, фибробластами. Фиброциты спиральной полоски участвуют в продукции хемокинов, участвуя в воспалении внутреннего уха [31—34]. Работы, в которых использовались иммуногистологические и генетические методы, указывают на корреляцию уровня экспрессии рецепторов TNF-α с активностью отосклеротического процесса. Более того, синтез фактора некроза опухолей в области отосклеротических очагов может стать причиной вторичного повреждения волосковых клеток. Использование ингибитора фактора некроза опухолей в эксперименте позволило предотвратить сенсоневральную тугоухость, индуцированную пневмококковым менингитом [34]. Таким образом, исследование данного хемокина представляет собой перспективное направление в изучении воспалительной теории ИНСТ.

Интерес также представляет изучение волчаночного антикоагулянта и антикардиолипиновых антител в патогенезе ИНСТ [35—37]. В литературе описаны немногочисленные случаи внезапной нейросенсорной тугоухости при системной красной волчанке и антифосфолипидном синдроме, но прямая связь данных патологий со снижением слуха не доказана [36]. Изучение волчаночного антикоагулянта и антикардиолипиновых антител в патогенезе заболевания также представляет собой область для будущих исследований.

Нарушение обмена железа

ИНСТ связывают с нарушением обмена железа. Данная гипотеза мало изучена и нуждается в дальнейшей раз-

работке. В одном исследовании среди пациентов с внезапной потерей слуха отмечено повышение распространенности железодефицитной анемии [38].

В настоящее время растет интерес к изучению метаболизма металлов и его влияния на оксидативный стресс. Отмечено, что избыток ионов железа негативно влияет на окислительно-восстановительные процессы и участвует в формировании оксидативного стресса, повреждении клеток и клеточной смерти. Двухвалентные ионы железа и некоторых других металлов участвуют в образовании свободных радикалов [39]. Предполагают, что при повреждающих воздействиях клеткам необходимо быстрое снижение пула ионов двухвалентных металлов для предотвращения развития оксидативного стресса. Также повышенный уровень Fe^{2+} тормозит внутриклеточную продукцию оксида азота, необходимого для регуляции микрососудистого русла. Индуцированный ионами железа оксидативный стресс, возможно, участвует в патогенезе таких патологий, как тромбоз, некоторые заболевания вен и центральной нервной системы, рассеянный склероз и новообразования [39—41]. Нарушение концентрации ионов металлов может играть роль и в патогенезе ИНСТ. Одним из примеров может служить глухота при синдроме Пендреда, заболевании, ассоциированном с нарушением метаболизма двухвалентных ионов металлов [39].

Одним из белков, участвующих в метаболизме ионов железа, является ферропортин (FPN1). Согласно результатам исследования, гомозиготный генотип гена *FPN1 –8CG*, отвечающего за экспрессию данного белка, ассоциирован с повышенным риском развития ИНСТ [39].

Оксидативный стресс

Исследователи выделяют 4 анатомо-функциональные единицы во внутреннем ухе: микрососуды лабиринтной артерии, сосудистая полоска, орган Корти, нейроны спирального ганглия. Митохондриальный комплекс, участвуя в процессах регуляции окислительно-восстановительного метаболизма, соединяет данные единицы между собой. Повреждающие воздействия, такие как гипоксия, ишемия, вирусная инфекция, приводят к разрушению анатомо-функциональных единиц внутреннего уха за счет активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов. Данные вещества способствуют патологической активации транскрипционного фактора (NF-κB). NF-κB — универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Нарушение регуляции NF-κB связывают с аутоиммунными заболеваниями, вирусными инфекциями и новообразованиями. Данный белок в значительных количествах присутствует в тканях улитки, в частности в поддерживающих клетках и спиральной пластинке [42].

Теория клеточного стресса объясняет некоторые клинические и гистологические особенности ИНСТ. Транзиторную активацию белков оксидативного стресса можно связать со спонтанным восстановлением слуха, а ответ на терапию глюкокортикостероидами объясняет тот факт, что последние являются ингибиторами NF-κB. Изучение транскрипционного фактора NF-κB представляет собой перспективное направление в разработке теории патогенеза ИНСТ. При гистологическом исследовании височных костей пациентов с ИНСТ выявлены изменения, свидетельствующие в пользу теории оксидативного стресса: потеря волосковых и поддерживающих клеток, текториальной мембраны. Морфологическая картина, характерная для сосудистой этиологии заболевания — повреждение сосудистой полоски и нейронов спирального ганглия, наблюдалась значительно реже. Лейкоцитарной инфильтрации, гиперваскуляризации или кровоизлияний отмечено не было, что исключает вирусную этиологию ИНСТ [43].

В литературе встречаются работы по изучению полиморфизма генов экспрессии белков оксидантного стресса. Одним из них является нуклеолин, белок, участвующий в процессах клеточной пролиферации и защиты от апоптоза. Полиморфизм генов нуклеолина ассоциирован со снижением слуха при импульсном акустическом воздействии [43]. Имеются данные о связи ИНСТ с белками теплового шока HSP70, проапоптозным белком P53 и митохондрильным апоптозным белком Bcl2 [43, 44].

In vitro была выявлена активация регулятора нуклеолина и проапоптозных белков в области наружных волосковых и поддерживающих клеток спирального органа при акустическом импульсном воздействии. Супрессия синтеза нуклеолина снижает жизнеспособность клеток, что указывает на возможную роль данного белка в регуляции апоптоза волосковых клеток [43]. Некоторые исследователи предполагают, что терапевтическое воздействие на нуклеолин окажется эффективным способом лечения нейросенсорной тугоухости, вызванной акустической травмой.

Стоит отметить, что оксидативный стресс связан с любым повреждающим воздействием на клетки, будь то ишемия, вирусное повреждение или тромбоз. Таким образом, исследование регуляции окислительно-восстановительных реакций может помочь в понимании механизма повреждения клеток внутреннего уха при различных стрессовых воздействиях.

Теория микротромбообразования

В литературе, посвященной нейросенсорной тугоухости, значительное место отводится обсуждению сосудистого генеза заболевания. Внутреннее ухо чувствительно к различным нарушениям микроциркуляции, что в большой степени связано с особенностями кровоснабжения улитки. Кортиев орган получает питание только от одного сосуда — внутренней слуховой артерии, которая является конечной ветвью системы базилярной артерии. Артерия не имеет анастомозов, что вызывает ишемию улитки при малейшем сужении просвета сосуда. Кроме того, во внутреннем ухе имеется богатая адренергическая и холинергическая иннервация, участвующая в регуляции микроциркуляции. Кровоток лабиринтной артерии в основном регулируется адренорецепторами гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также вязкостью крови и другими местными механизмами. Центральная регуляция в данном случае имеет гораздо меньшее значение по сравнению с регуляцией тонуса крупных сосудов.

В основном сосудистая недостаточность внутреннего уха связана с системными заболеваниями, такими как атеросклероз, лейкемия, новообразования и многие другие. В исследованиях *in vitro* обструкция лабиринтной артерии приводила к снижению слуха у исследуемых животных, но гистологическая картина не соответствовала изменениям, наблюдаемым при ИНСТ [45]. Ряд популяционных исследований показал, что факторы риска ИНСТ ассоциированы с заболеваниями почек, сахарным диабетом, инфарктом миокарда, артериальной гипертензией. Данные

исследования позволили предположить, что в основе ИНСТ лежит нарушение микроциркуляции или сосудистая недостаточность. Но результаты работ не согласуются между собой, что затрудняет интерпретацию влияния сосудистого звена на развитие заболевания.

Наиболее убедительный аргумент, говорящий в пользу сосудистой этиологии заболевания, — улучшение слуха среди пациентов со спонтанной нейросенсорной тугоухостью, перенесших аферез фибриногена и ЛПНП [46]. Известно, что данные показатели являются факторами риска сосудистых заболеваний. Среди сердечно-сосудистых факторов риска отдельно стоит отметить роль дислипидемии. Значение уровеня холестерола и триглицеридов рассматривалось в многочисленных исследованиях, но только гиперхолистеролемия имела статистически значимую ассоциацию с ИНСТ [37]. Как известно, данный показатель подробно изучен в связи с участием в тромбообразовании коронарных, церебральных и периферических сосудов.

Также среди пациентов с ИНСТ отмечено изменение показателей системы гемостаза (вязкость крови, фибриноген, индекс деформируемости эритроцитов). Кроме того, гипергомоцистеинемия, увеличение содержания фактора VIII, повышение уровня глюкозы в крови и холестерола, гиперфибриногенемия наряду с сердечно-сосудистыми факторами риска (артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) увеличивают риск ИНСТ и отрицательно влияют на клинический исход заболевания [37, 47, 50].

Повышение тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения наблюдается при различных нарушениях периферического кровообращения, патологии коронарных артерий, некоторых злокачественных новообразованиях. Высокое нейтрофильно-лимфоцитарное отношение характерно для системного воспалительного процесса, являясь плохим прогностическим признаком [48]. Повышение нейтрофильно-лимфоцитарного отношения имеет место при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, параличе Бэлла, почечной недостаточности, ИНСТ. Некоторые исследования указывают на корреляцию между повышенным тромбоцитарно-лимфоцитарным отношением и заболеваемостью острым инфарктом миокарда без подъема зубца ST [48—50]. Нейтрофильно-лимфоцитарное и тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение также имеют статистически значимое повышение при внезапной сенсоневральной потере слуха [50].

Полиморфизм генов системы гемостаза

Генетические аспекты нейросенсорной тугоухости отличаются широкой аллельной гетерогенностью. Более 400 генетических синдромов связаны с потерей слуха, также выявлено более 100 генетических локусов, ассоциированных с несиндромальной тугоухостью [51]. При синдромальных формах тугоухости иногда имеются анатомические особенности, помогающие в правильной постановке диагноза. Например, синдром Пендреда характеризуется увеличенным водопроводом преддверья, синдром Ашера — пигментозной дистрофией сетчатки, синдром Ваарденбурга — снижением пигментации кожи; удлиненный интервал QT наблюдается при синдроме Джервелла—Ланге-Нильсена [52, 53]. Что касается ИНСТ, то идентификация возможных генетических мутаций, характерных для данной патологии, затруднена в связи с отсутствием единой концепции об этиологии заболевания. Если рассматривать идиопатическую потерю слуха как патологию микрососудистого русла, то большое значение имеет изучение полиморфизма генов системы гемостаза. На сегодняшний день накоплено большое количество работ, посвященных данной тематике: изучался полиморфизм генов гликопротеина Ia, IIb/IIIa, ингибитора активатора плазминогена PAI-1, метилентетрафолатредуктазы MTHFR 677 C-T, фактора Лейдена FV 4070 A-G, протромбина PT 20210 G-A, эндотелиальных рецепторов протромбина C (EPCR). Результаты данных работ противоречивы и не дают однозначного ответа о природе ИНСТ.

Генетический полиморфизм гликопротеинов тромбоцитов

Гликопротеин IIb/IIIa находится на поверхности тромбоцитов и является рецептором фибриногена. Данный белок участвует в агрегации тромбоцитов и их адгезии к эндотелию. Гликопротеин Ia/IIa представляет собой один из рецепторов коллагена. Полиморфизм генов, участвующих в синтезе данных гликопротеинов, связан с такими патологиями системы гемостаза, как тромбастения и тромбофилия. Гликопротеин Ia/IIa исследуется для выявления генетической предрасположенности к ранним инфаркту миокарда, ишемическому инсульту, тромбоэмболии. Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa могут использоваться для профилактики тромботических осложнений. Согласно результатам одной из работ, низкая концентрация гликопротеинов IIb/IIIa оказывает протективный эффект на сосуды внутреннего уха, способствуя восстановлению слуха при нейросенсорной тугоухости [54].

Генетический полиморфизм ингибитора активатора плазминогена PAI-1

Белок PAI-1 ингибирует активность тканевого активатора плазминогена (PLAT), отвечающего за образование плазмина, и подавляет фибринолиз кровяных сгустков. PAI-1 является ключевым звеном в процессах тромбообразования и воспаления. Повышение уровня ингибитора активатора плазминогена отмечено при многих патологиях сердечно-сосудистой системы, инсульте головного мозга, бронхиальной астме.

Полиморфизм PAI-1 характеризуется выпадением/вставлением нуклеотида гуанина в регуляторной области гена (5G/4G). Высокий уровень PAI-1 снижает эффективность фибринолиза, повышая вязкость крови, являясь фактором риска тромботических осложнений, дислипидемии и высокого индекса массы тела [54, 55]. Полиморфизм PAI — 14G/5G ассоциирован с риском развития внезапной нейросенсорной тугоухости, согласно данным исследований [54].

Полимрорфизм генов метилентетрагидрофолатредуктазы MTHFR 677C-T

Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) — внутриклеточный фермент, участвующий в метаболизме фолата и метионина, преобразуя 5,10-метилентетрагидрофолат в 5-метилтетрагидрофолат, способствуя метоболизму потенциально токсичного гомоцистеина. Один из полиморфизмов метилентетрагидрофолатредуктазы связан с заменой цитозина в позиции 677 на тимин (C677T) и сопровождается повышением уровня гомоцистеина в крови. Широко известно, что нарушение работы метилентетрагидрофолатредуктазы связано с повышением уровня концентрации гомоцистеина в крови — состояния, ассоции-

рованного с риском сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний, патологии периферических сосудов [56—57]. Также одним из последствий патологической активности данного фермента является гипометилирование ДНК, следствием чего является патология развития нервной системы, многочисленные психиатрические заболевания. Согласно результатам некоторых работ, полиморфизм метилентетрагидрофолатредуктазы повышает риск развития ИНСТ, возможно в связи с его прокоагулянтной активностью [56, 58].

Прямых доказательств влияния повышанного уровня гомоцистеина в крови на развитие ИНСТ нет.

Помимо полиморфизма метилентетрагидрофолатредуктазы, на уровень аминокислоты влияет концентрация фолиевой кислоты, пиридоксина, цианкоболамина [37]. В литературе встречаются данные о том, что уровень фолиевой кислоты влияет на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Немногочисленные исследования также связывают идиопатическую нейросенсорную тугоухость с низким уровнем фолиевой кислоты, витамина B_6 и B_{12}.

Полиморфизм фактора Лейдена FV 4070 A-G и протромбина PT 20210 G-A

Фактор Лейдена FV является ключевым компонентом коагуляционного звена гемостаза, выступая в качестве кофактора при превращении протромбина в тромбин фактором FX.

Замена аденина на гуанин в гене *FV* связана к риском образования тромбов за счет отсутствия возможности негативной регуляции работы фермента. Мутация гена протромбина G20210A характеризуется заменой нуклеотида гуанина (G) нуклеотидом аденин (A) в позиции 20210. Из-за увеличения экспрессии мутантного гена уровень протромбина резко увеличивается, повышая риск различных тромботических осложнений. Результаты работ, посвященных полиморфизму генов *G20210A* и *FV 4070 A-G* в патогенезе ИНСТ, неоднозначны и требуют дальнейшего изучения.

Полиморфизм генов фибриногена в развитии заболевания остается под вопросом. Возможно, это связано с тем, что на концентрацию фибриногена оказывают влияние другие факторы, такие как курение, ожирение, прием гормональных препаратов, травмы, сахарный диабет и др. Нарушению слуха при внезапной ИНСТ часто сопутствует головокружение, что указывает на вовлеченность в процесс вестибулярной системы. Возможное объяснение данного симптома — более обширная область тромбообразования лабиринтной артерии, как, например, при инфаркте в вертебробазилярном бассейне, характеризующимся головокружением и снижением слуха.

Как отмечалось выше, анализ работ последних лет, посвященных роли генетического полиморфизма факторов системы гемостаза, указывает на противоречивость полученных результатов. Главным ограничением подобных исследований можно считать малую выборку. Результаты матаанализа не подтверждают гипотезу о влиянии полиморфизма генов фактора Лейдена и протромбина на развитие нейросенсорной тугоухости [59]. Следует отметить, что многоцентровых масшабных исследований, посвященных данному вопросу, в литературе не встречается. А если рассматривать распространенность полиморфизма генов системы гемостаза в популяции (около 3—5% для каждого полиморфизма) и низкую распространенность идиопатической спонтанной тугоухости, то адекватный размер выборки может иметь решающее значение в оценке возможных ассоциаций генетических нарушений в системе гемостаза и развитием заболевания.

Возможно, генетический полиморфизм играет роль только в тех случаях, когда сенсоневральная тугоухость связана с сосудистой патологией. Данная теория подтверждается работами, в которых рассматривались пациенты с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе. Справедливо предположить, что распространенность спонтанной сенсоневральной тугоухости среди пациентов с тромботическими осложнениями выше, чем в популяции, но гиперкоагуляция в данном случае может иметь иную природу, нежели генетический полиморфизм. Исследование сосудистой этиологии идиопатической тугоухости затруднено в связи ограниченной возможностью визуализации очагов ишемии во внутреннем ухе.

Заключение

Изучение патогенеза ИНСТ по сей день не теряет своей актуальности. Внедрение молекулярно-генетических методов исследования открыло новый этап в изучении заболевания, способствуя развитию целого ряда новых теорий. Но ни одна из них в достаточной мере не подтверждает и не опровергает значение перечисленных выше факторов в развитии тугоухости. Возможно, будущие мультицентровые крупномасштабные исследования помогут разобраться в данной проблеме.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schuknecht HF, Donovan ED. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 1986;243(1):1-15.
2. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 1977;86(4):463-480.
3. Canis M, Heigl F, Suckfuell M. Fibrinogen/LDL apheresis is a promising rescue therapy for sudden sensorineural hearing loss. *Clinical Research in Cardiology Supplements*. 2012;7(1):36-40.
   doi: 10.1007/s11789-012-0044-8
4. LazariniI PR, Ana Camargo CK. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: etiopathogenic aspects. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2006;72(4):554-561.
   doi: 10.1590/S0034-72992006000400019
5. Maggie Kuhn, Selena E. Heman-Ackah, Jamil A. Shaikh, and Pamela C. Roehm. Sudden Sensorineural Hearing Loss. A Review of Diagnosis, Treatment, and Prognosis. *Trends in Amplification*. 2011;15(3):91-105.
   doi: 10.1177/1084713811408349
6. Wittig J, Wittekindt C, Kiehntopf M, Guntinas-Lichius O. Prognostic impact of standard laboratory values on outcome in patients with sudden sensorineural hearing loss. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*. 2014;14(6):1-7.
   doi: 10.1186/1472-6815-14-6

7. Markus Suckfüll. Perspectives on the Pathophysiology and Treatment of Sudden Idiopathic Sensorineural Hearing Loss. *Deutsches Ärzteblatt International* . 2009;106(41):669-675.
   doi: 10.3238/arztebl.2009.0669
8. Shaia FT, Sheehy JL. Sudden sensorineural hearing impairment: a report of 1,220 cases. *Laryngoscope*. 1976;86(3):389-398.
   doi: 10.1288/00005537-197603000-00008
9. Sara SA, Teh BM, Friedland P. Bilateral sudden sensorineural hearing loss: review. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2014;128(1):8-15.
   doi: 10.1017/S002221511300306X
10. Okamoto M, Shitara T, Nakayama M, Takamiya H, Nishiyama K, Ono Y, Sano H. Sudden deafness accompanied by asymptomatic mumps. *Acta otolaryngologica Supplementum*. 1994;514:45-48.
    doi: 10.3109/00016489409127557
11. Takasaki T, Higashikawa M, Motoyama S, Sugita K, Kurane I. Serum antibodies to human herpesvirus 7, human herpesvirus 6 and cytomegalovirus in patients with idiopathic facial nerve palsy or sudden deafness. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1998;112(7):617-621.
    doi: 10.1017/S0022215100141271
12. Fred H. Linthicum, Jr, Joni Doherty, Karen I. Berliner. Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: Vascular or Viral? *Otolaryngology — Head and Neck Surgery*. 2013;149(6):914-917.
    doi: 10.1177/0194599813506546
13. Stokroos RJ, Albers FW, Krikke AP, Casselman JW. Magnetic resonance imaging of the inner ear in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *European Archives of Otorhinolaryngology*. 1998;255(9):433-436.
    doi: 10.1007/s004050050093
14. Simmons FB. Theory of membrane breaks in sudden hearing loss. *Archives of otolaryngology — head & neck surgery*. 1968;88(1):41-48.
15. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 1977;86(4Pt 1):463-480.
16. Merchant SN, Durand ML, Adamsa JC. Sudden Deafness: Is It Viral? *ORL; Journal for Otorhinolaryngology and its Related Specialties*. 2008;70(1):52-62.
    doi: 10.1159/000111048
17. Merchant SN, Adams JC. Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otology & Neurotology*. 2005;26(2):151-160.
    doi: 10.1097/00129492-200503000-00004
18. Vasama JP, Linthicum FH. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: temporal bone histopathologic study. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 2000;109(6):527-532.
    doi: 10.1177/000348940010900601
19. Berrocal JR, Ramírez-Camacho R. Sudden sensorineural hearing loss: supporting the immunologic theory. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2002;111(11):989-997.
    doi: 10.1177/000348940211101107
20. Yoo TJ, Tomoda K, Hernandez AD. Type II collagen-induced autoimmune inner ear lesions in guinea pigs. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1984;113:3-5.
    doi: 10.1126/science.6623056
21. Boulassel MR, Tomasi JP, Deggouj N, Gersdorff. Identification of beta-actin as a candidate autoantigen in autoimmune inner ear disease. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. 2000;25(6):535-541.
    doi: 10.1046/j.1365-2273.2000.00416.x
22. Boulassel MR, Deggouj N, Tomasi JP, Gersdorff M. Inner ear autoantibodies and their targets in patients with autoimmune inner ear diseases. *Acta otolaryngologica*. 2001;121(1):28-34.
    doi: 10.1080/000164801300006236
23. Solares CA, Edling AE, Johnson JM, Baek MJ, Hirose K, Hughes GB, Tuohy VK. Murine autoimmune hearing loss mediated by CD4+ T cells specific for inner ear peptides. *Journal of Clinical Investigation*. 2004;113(8):1210-1217.
    doi: 10.1172/JCI200418195
24. Ural A, Alver A, Işık AU, İmamoğlu M. Serum Leptin Levels in Patients with Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *The Journal of International Advanced Otology*. 2014;10(3):201-204.
    doi: 10.5152/iao.2014.321
25. Yoshida K, Ichimiya I, Suzuki M, Mogi G. Effect of proinflammatory cytokines on cultured spiral ligament fibrocytes. *Hearing Research*. 1999;137:155-159.
    doi: 10.1016/S0378-5955(99)00134-3
26. Satoh H, Firestein GS, Billings PB, Harris JP, Keithley EM. Proinflammatory cytokine expression in the endolymphatic sac during inner ear inflam-mation. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*. 2003;4:139-147.
    doi: 10.1007/s10162-002-3025-7
27. Maruyoshi H, Toyama K, Kojima S, Kawano H, Ogata N, Miyamoto S, et al. Sensorineural hearing loss combined with Takayasu's arteritis. *Journal of Internal Medicine*. 2005;44:124-128.
    doi: 10.2169/internalmedicine.44.124
28. Gerbig AW, Dahinden CA, Mullis P, Hunziker T. Circadian elevation of IL-6 levels in Muckle-Wells syndrome: a disorder of the neuro-immune axis? *An International Journal of Medicine*. 1998;91:489-492. doi: http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/91.7.489
29. Grondin Y, Bortoni ME, Sepulveda R, Ghelfi E, Bartos A, Cotanche D, Clifford RE, Rogers RA. Genetic Polymorphisms Associated with Hearing Threshold Shift in Subjects during First Encounter with Occupational Impulse Noise. *PLoS One*. 2015;10(6):0130827.
    doi: 10.1371/journal.pone.0130827
30. Uchida Y, Sugiura S, Ueda H, Nakashima T, Ando F, Shimokata H. The association between hearing impairment and polymorphisms of genes encoding inflammatory mediators in Japanese aged population. *Immunity & Ageing*. 2014;11:18.
    doi: 10.1186/s12979-014-0018-4
31. Moon SK, Park R, Lee HY, Nam GJ, Cha K, Andalibi A, Lim DJ. Spiral ligament fibrocytes release chemokines in response to otitis media pathogens. *Acta otolaryngologica*. 2006;126:564-569.
    doi:10.1080/00016480500452525
32. Adams JC. Clinical implications of inflammatory cytokines in the cochlea: a technical note. *Otology & Neurotology*. 2002;23:316-322.
    doi: 10.1097/00129492-200205000-00015
33. Satoh H, Firestein GS, Billings PB, Harris JP, Keithley EM. Tumor necrosis factor-alpha, an initiator, and etanercept, an inhibitor of cochlear inflammation. *Laryngoscope*. 2002;112:1627-1634.
    doi: 10.1097/00005537-200209000-00019
34. Aminpour S, Tinling SP, Brodie HA. Role of tumor necrosis factor-alpha in sensorineural hearing loss after bacterial meningitis. *Otology & Neurotology*. 2005;26:602-609.
    doi: 10.1097/01.mao.0000178121.28365.0d
35. Krysiak R, Okopien B, Herman Z. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on coagulation and fibrinolysis processes. *Drugs*. 2003;63:1821-1854.
    doi: 10.2165/00003495-200363170-00005
36. Green L, Miller EB. Sudden sensorineural hearing loss as a first manifestation of systemic lupus erythematosus: association with anticardiolipin antibodies. *Clinical Rheumatology*. 2001;20:220-222.

doi: 10.1007/s100670170069

37. Marcucci R, Alessandrello LA, Cellai AP, Rogolino A, Berloco P, Leprini E, Pagnini P, Abbate R, Prisco D. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 3:929-934.

doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01310.x

38. Chung SD, Chen PY, Lin HC, Sudden sensorineural hearing loss associated with iron-deficiency anemia: a population-based study. *JAMA Otolaryngology — Head & Neck Surgery*. 2014;140(5):417-422.

doi: 10.1001/jamaoto.2014.75

39. Castiglione A, Ciorba A, Aimoni C, Orioli E, Zeri G, Vigliano M, Gemmati D. Sudden Sensorineural Hearing Loss and Polymorphisms in Iron Homeostasis Genes: New Insights from a Case-Control Study. *Bio Med Research International*. 2015;01:1-10.

doi: 10.1155/2015/834736

40. Gemmati D, Zeri G, Orioli E. Gaetano F**,** Salvi F, Bartolomei I, D'Alfonso S, Dall'Osso C, Leone AC, Singh AV, Asselta AR, Zamboni P. Polymorphisms in the genes coding for iron binding and transporting proteins are associated with disability, severity, and early progression in multiple sclerosis. *BMC Medical Genetics*. 2012;13:70.

doi: 10.1186/1471-2350-13-70

41. Williams BB, Kwakye GF, Wegrzynowicz M. Altered manganese homeostasis and manganese toxicity in a huntington's disease striatal cell model are not explained by defects in the iron transport system. *Toxicological Sciences*. 2010;117(1):169-179.

doi: 10.1093/toxsci/kfq174

42. Fetoni AR, Bartolo P. Eramo SL, Rolesi R, Paciello F, Bergamini C, Fato R, Paludetti G, Petrosini L, Troiani D. Noise-Induced Hearing Loss (NIHL) as a Target of Oxidative Stress-Mediated Damage: Cochlear and Cortical Responses after an Increase in Antioxidant Defense. *The Journal of Neuroscience*. 2013;33(9):4011-4023.

doi: 10.1523/JNEUROSCI.2282-12.2013

43. Grondin Y, Bortoni EM, Sepulveda R, Ghelfi E, Bartos A, Cotanche D, Clifford RE, Rogers RA. Genetic Polymorphisms Associated with Hearing Threshold Shift in Subjects during First Encounter with Occupational Impulse Noise. *PLoS One*. 2015;10(6):0130827.

doi: 10.1371/journal.pone.0130827

44. Jiang B, Zhang B, Liang P, Song J, Deng H, Tu Z, Deng G, Xiao X. Nucleolin/C23 mediates the antiapoptotic effect of heat shock protein 70 during oxidative stress. *FEBS Journal*. 2010; 277(3):642-652.

doi: 10.1111/j.17424658.2009.07510.x

45. Perlman HB, Kimura R, Fernandez C. Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery. *Laryngoscope*. 1959;69(6):591-613.

doi: 10.1288/00005537-195906000-00001

46. Canis M, Heigl F, Suckfuell M. Fibrinogen/LDL apheresis is a promising rescue therapy for sudden sensorineural hearing loss. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*. 2012;7(1):36-40.

doi: 10.1007/s11789-012-0044-8

47. Passamonti S, Di Berardino F, Bucciarelli P, Berto V, Artoni A, Gianniello F, Ambrosetti U, Cesarani A, Pappalardo E, Martinelli I. Risk factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and their association with clinical outcome. *Thrombosis Research*. 2015;135(3):508-512.

doi: 10.1016/j.thromres.2015.01.001

48. İkincioğulları A, Köseoğlu S, Kılıç M, Atan D, Özcan KM, Çetin MA, Ensari S, Dere HH. New Inflammation Parameters in Sudden Sensorineural Hearing Loss: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio. *The Journal of International Advanced Otology*. 2014;10(3):197-200.

doi: 10.5152/iao.2014.76

49. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2012;34:326-334.

doi: 10.1007/s11239-012-0718-6

50. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H. Philipp Eller, Rief P, Hackl G, Pilger E, Brodmann M. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One*. 2013;8:67688.

doi:10.1371/journal.pone.0067688

51. Tang HY, Fang P, Lin JW, Darilek S, Osborne BT, Haymond JA, Manolidis SB, Roa B, Oghalai JS, Alford RL. DNA sequence analysis and genotype — phenotype assessment in 71 patients with syndromic hearing loss or auditory neuropathy. *BMJ Open*. 2015;5:007506.

doi: 10.1136/bmjopen-2014-007506

52. Keats BJ, Berlin CI. Genomics and hearing impairment. *Genome Research*. 1999;9(1):7-16.

doi: 10.1101/gr.9.1.7

53. Weiss D, Neuner B, Gorzelniak K, Bremer A, Rudack C, Walter M. Platelet Glycoproteins and Fibrinogen in Recovery from Idiopathic Sudden Hearing Loss. *PLoS One*. 2014;9(1):86898.

doi: 10.1371/journal.pone.0086898

54. Cho SH, Chen H, Kim IS, Yokose C, Kang J, Cho D, Cai C, Palma S, Busi M, Martini A, Tae J Yoo. Association of the 4g/5g polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 gene with sudden sensorineural hearing loss. A case control study. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*. 2012;12:5.

doi: 10.1186/1472-6815-12-5

55. Suzuki J, Ogawa M, Muto S, Itai A, Hirata Y, Isobe M, Nagai R. Effects of specific chemical suppressors of plasminogen activator inhibitor-1 in cardiovascular diseases. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2011;20(2):255-264.

doi: 10.1517/13543784.2011.546784

56. Lewis SJ, Ebrahim S, Davey Smith G. Meta-analysis of MTHFR 677C→T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ*. 2005;331(7524):1053.

doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.38611.658947.55

57. Yildiz Z, Ulu A, Incesulu A, Ozkaptan Y, Akar N. The importance of thrombotic risk factors in the development of idiopathic sudden hearing loss. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2008;14(3):356-359.

doi: 10.1177/1076029607306399

58. Pollak A, Mueller-Malesinska M. MTHFR 677T Is a Strong Determinant of the Degree of Hearing Loss Among Polish Males with Postlingual Sensorineural Hearing Impairment. *DNA and Cell Biology*. 2012;31(7):1267-1273.

doi: 10.1089/dna.2012.1607

59. Spiezia L, Vasques F, Bovo R, Martini A, Simioni P. Role of factor V Leiden polymorphism or G20210A prothrombin variant in patients with sudden sensorineural hearing loss: A meta-analysis of the literature. *Thrombosis Research*. 2015;135(3):423-572.

doi: 10.1016/j.thromres.2014.12.011