

mation: apropos of two cases and a brief literature review. *Case Rep Oncol* 2011; 4 (1): 162–71.

10. Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2010; 118 (6–7): 494–509.

11. Sarkola ME, Grénman SE, Rintala MA et al. Human papillomavirus in the placenta and umbilical cord blood. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87 (11): 1181–8.

12. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J et al. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Virology* 2009; 6 (83): 1–12.

13. Goon P, Somnath C, Jani P et al. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265 (2): 147–51.

14. Madeleine MM, Brumback B, Cushing-Haugen KL et al. Human leukocyte antigen class II and cervical cancer risk: a population-based study. *J Infect Dis* 2002; 186: 1565–74.

15. Delgado JC. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1*0301 is present in clinical variants of pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA*; 93: 8569–71.

16. Frank C et al. Molecular Analysis of Major Histocompatibility Complex Alleles Associated with the Lupus Anticoagulant. *J Clin Invest* 1991; 87: 1490–5.

17. Bonagura V, Vambutas A, DeVoti J et al. HLA alleles, IFN-gamma responses to HPV-11 E6, and disease severity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Hum Immunol* 2004; 65 (8): 773–82.

18. Song EY, Shin S, Park KU et al. Associations of HLA-DRB1 and -DQB1 alleles with severe recurrent respiratory papillomatosis in Korean patients. *Hum Immunol* 2013; 74 (8): 961–4. Doi: 10.1016/j.humimm.2013.04.020.

Современные тенденции в лечении острой сенсоневральной тугоухости

А.Г.Атанесян

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

Резюме

В статье представлен обзор современных сведений по лечению острой сенсоневральной тугоухости (ОСНТ). Отмечено, что в настоящее время среди всех методов лечения наиболее эффективным методом является стероидная терапия. Представлены и проанализированы результаты современных исследований относительно эффективности разных методов лечения ОСНТ; алгоритм лечения ОСНТ.

Ключевые слова: острая сенсоневральная тугоухость, стероидная терапия, интратимпанальная стероидная терапия.

Current trends in the treatment of acute sensorineural deafness

A.G. Atanesian

Summary

The paper presents an overview of current information on the treatment of acute sensorineural hearing loss. It is noted that at the present time among all treatments the most effective method is steroid therapy. Presented and analyzed are the results of current research on the effectiveness of different methods of treatment of acute sensorineural hearing loss; algorithm for the treatment of acute sensorineural hearing loss.

Key words: acute sensorineural hearing loss, steroid therapy, intratympanic steroid therapy.

Сведения об авторе

Атанесян Арусак Грачьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. оториноларингологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: arusyak@inbox.ru

Острую сенсоневральную тугоухость (ОСНТ) впервые описал De Kleyn в 1944 г. С тех пор проведено огромное количество исследований, посвященных данной патологии, однако, наверное, нет ни одного ЛОР-заболевания, где было бы такое количество противоречий как по этиологии и патогенезу заболевания, так и в отношении лечения.

В настоящее время для лечения ОСНТ предложено огромное количество разных препаратов, методов и схем лечения. К ним относят: разные вазоактивные и гемодилюционные препараты, гипербарическую оксигенацию, седативные препараты, диуретики, простагландин E₁, витамины B, E и C, экстракорпоральные методы, стероидные препараты и т.д.

Так как причину ОСНТ удастся найти редко, лечение проводится в основном эмпирически.

Спонтанное восстановление слуха, по разным данным, наблюдается в 30–65% случаев. Выздоровление наблюдается в 90% случаев при незначительной потере слуха и 5% – в случаях глубокого снижения слуха [4]. Слух лучше восстанавливается при снижении менее 80 дБ [5], по некоторым данным, прогноз уже ухудшается при снижении более 50 дБ [6].

Также этот показатель может зависеть от таких факторов, как наличие головокружения и/или других вестибулярных нарушений (прогноз ухудшается), возраст пациента (возраст старше 60 и младше 16 ухудшает прогноз), состояние слуховой функции на противоположное ухо, тип аудиограммы, уровень разборчивости речи. Начатое лечение более чем через 2 нед от начала заболевания имеет негативное влияние на про-

гноз выздоровления. Высокое артериальное давление и сахарный диабет (СД) также являются прогностически неблагоприятными факторами [7].

Схемы лечения ОСНТ отечественных и зарубежных авторов отличаются друг от друга. В большей мере это касается принятого за рубежом «золотого стандарта» – лечения с помощью стероидных препаратов.

Существует огромное число работ, посвященных лечению ОСНТ, среди них лишь немногие являются рандомизированными контролируемые исследованиями (РКИ).

В России до сих пор основным методом лечения чаще всего является сосудистая терапия, направленная на улучшение кровообращения внутреннего уха.

L. Zivic и соавт. в своем исследовании применяли такие вазоактивные препараты, как пентоксифиллин и ксантинола никотинат в сочетании с витаминами. Авторы показали хорошие результаты при применении этих препаратов: полное выздоровление наблюдалось у 62% с минимальным и незначительным снижением слуха; слух частично восстановился у 24% с умеренным снижением слуха; у пациентов с тяжелой или глубокой потерей слуха улучшения не наблюдалось. Авторы приводят положительные результаты, которые, однако, не отличаются от уровня спонтанного восстановления слуха; более того, в исследовании нет группы контроля [8].

Многие авторы оценивали действие разных вазоактивных и гемодилюционных препаратов, таких как пентоксифиллин, декстран, гинкго билоба, нифедипин и их разные комбинации [9–12]. Не было получено достоверных различий между основной и контрольной группами.

Существует 4 проспективных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования, где оценивалась эффективность противовирусной терапии (ацикловир, валацикловир) в сочетании со стероидами и плацебо в сочетании со стероидами [13–16]. При этом было показано, что нет статистически достоверной разницы между двумя изучаемыми группами.

Интересные данные приводят A.Conlin, L.Parnes, которые проанализировали 20 РКИ, посвященных изучению разных видов лечения у пациентов с ОСНТ. Были получены следующие результаты: не было никакой разницы между пациентами, получавшими стероиды системно и плацебо, между противовирусной терапией в сочетании со стероидами и плацебо в сочетании со стероидами, а также не было разницы между стероидами и другими разными видами лечения [17].

Системная стероидная терапия

С 1980 г., после проведенного W.Wilson и соавт. исследования относительно эффективности стероидной терапии при ОСНТ, системная стероидная терапия стала «золотым стандартом» в лечении ОСНТ.

В литературе существует ряд работ, посвященных изучению терапии со стероидами по сравнению с плацебо или «ноль-терапией», но только 2 являются проспективными двойными слепыми рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями.

W.Wilson и соавт. наблюдали пациентов с ОСНТ. 67 пациентов были рандомизированы для получения стероидов (33 пациента) или плацебо (34 пациента), также была выделена группа контроля (52 пациента), не получающая никакого лечения. Пациенты также были разделены по типу аудиограмм. Были получены следующие результаты: из 52 пациентов контрольной группы у 29 наблюдалось спонтанное восстановление слуха (56%). В группе пациентов, получающих стероиды, восстановление наблюдалось у 61% в сравнении с плацебо (32%); различия были статистически достоверны. Пациенты со снижением слуха на средние частоты все восстановились без стероидов. При глубоком снижении слуха у 76% слух не восстановился, а у 24% – лишь частично; при этом у группы, получавшей стероиды, не было преимуществ. В группе со снижением слуха 40–85 дБ 78% восстановления наблюдалось в группе стероидов, тогда как только 33% – в группе плацебо. Относительная разница (relative odds – RO) для восстановления в группе со стероидами и группе плацебо – 4,95:1; RO для стероидов и контрольной группы – 4,06:1; RO для контроля и плацебо – 1,22:1 [18].

Таким образом, авторы подчеркивают эффективность терапии со стероидами при лечении ОСНТ, однако указывая, что при глубокой потере слуха прогноз относительно восстановления слуха неблагоприятен.

Другое исследование по влиянию стероидов при ОСНТ провели U.Sinamon и соавт. Пациенты (41 человек) были разделены на группы: 1-я – получающие преднизон 1 мг/кг в сутки, 2-я – плацебо, 3-я – ингаляции карбогена по 30 мин 6 раз в день, 4-я – ингаляции комнатного воздуха 30 мин 6 раз в день. Терапия проводилась в течение 5 дней. Улучшением считали увеличение порогов тональной аудиометрии не менее чем на 15 дБ. Улучшение отмечалось у 80% в группе стероидов, у 81% – в группе плацебо, у 55% – в группе с ингаляциями карбогена и у 77% – при ингаляции комнатного воздуха. Таким образом, авторы делают вывод, что эффект от приема преднизона достоверно не отличается от такового при приеме плацебо. Также были получены следующие результаты (однако статистически недостоверные): пациенты с низкочастотной потерей слуха восстанавливались лучше, чем с высокочастотной; пациенты без головокружения имели лучший прогноз, чем с головокружением [19].

D.Mattox, F.Simmons показали, что у 20 (71%) из 28 нелеченых пациентов и у 63 (72%) из 88 получающих

глюкокортикоиды слух восстановился частично или полностью. Таким образом, разницы между основной и контрольной группами не было [3].

D.Moskovitz и соавт. указывают, что 24 (89%) из 27 пациентов, получавших дексаметазон, восстановили слух на 50%; подобные показатели наблюдали в группе контроля у 4 (44%) из 9 пациентов без какого-либо лечения. Однако группа «без лечения» слишком мала, чтобы делать статистически достоверные выводы [20].

То же касается и работы J.Veldmann и соавт., где указывается на положительный результат при применении глюкокортикоидов у 6 (50%) из 12 пациентов, спонтанное восстановление наблюдалось у 6 (32%) из 19 нелеченых пациентов [21].

S.Alexiou и соавт. провели ретроспективный анализ аудиограмм пациентов, получавших только реологическую терапию (301 человек) или реологическую терапию в сочетании с преднизолоном (302 человека). Авторами было показано, что в группе пациентов, получающих преднизолон, отмечались достоверно лучшее восстановление слуха на низкие, средние частоты, в том числе у пациентов с панкохлеарной формой, в сравнении с группой не получающих преднизолон [2].

Напротив, S.Kitajiri и соавт. в своем ретроспективном нерандомизированном исследовании указывают, что результаты в группе пациентов, получавших преднизолон в сочетании со стандартной терапией (42 человека), не отличаются от таковых у пациентов, получающих только стандартную терапию (36 человек); авторы изучали аудиограммы пациентов только с низкочастотной потерей слуха. В контрольной группе выздоровление наблюдалось у 81%, в группе преднизолона – 79%. Авторы делают вывод о неэффективности стероидов при низкочастотном снижении слуха [22].

Ранние исследования терапии со стероидами в низких дозах в течение короткого периода показали неутешительные результаты, однако дальнейшие исследования с использованием высоких доз в течение длительного времени являются многообещающими.

Выздоровление и восприимчивость к стероидам обусловлены многими факторами, включая возраст пациента, интервал между началом заболевания и началом лечения, степень снижения слуха и тип аудиограммы, степень разборчивости речи, наличие головокружения или гипорефлексии лабиринта при калорической пробе. В основном выздоровление происходит в течение первых 2 нед после начала заболевания, следовательно, прогноз для излечения ухудшается при длительной потере слуха. Восстановление при низко- и среднечастотной потере слуха происходит чаще, чем при высокочастотной и «flat-type» (горизонтальный тип аудиометрической кривой). Чем больше снижение слуха, тем меньше шанс восстановления, глубокая потеря слуха имеет исключительно низкую вероятность восстановления. Также к плохим прогностическим факторам относятся: детский возраст, возраст старше 60 лет, пониженная разборчивость речи, головокружение, особенно в сочетании с высокочастотной потерей слуха.

На сегодняшний день существует крайне малое число рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, изучающих эффективность стероидных препаратов при лечении ОСНТ. При этом проводится большое количество «индивидуальных» исследований, в которых доказывается эффективность или неэффективность системной терапии со стероидами при ОСНТ. Недостатками подобных работ являются, как правило, отсутствие контрольной группы, недостаточное число включенных в исследование пациентов.

Инtratимпанальная стероидная терапия

Раньше пациенты, которые не отвечали на системную стероидную терапию или у которых не полностью

восстановился слух после проведенной системной терапии, не имели альтернативы дальнейшего лечения. С появлением в последнее время многочисленных публикаций относительно эффективности интратимпанальной стероидной терапии после проведенной системной терапии ситуация изменилась. Также интратимпанальная терапия может быть использована как основной и первичный метод лечения у пациентов, которые не могут получать системную стероидную терапию по медицинским показаниям, например у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, остеопорозом, синдромом Иценко–Кушинга, почечной недостаточностью, СД, тяжелой артериальной гипертензией, глаукомой, туберкулезом и др.

В то же время некоторые авторы в своих работах показали минимальный риск развития нежелательных эффектов от системной терапии со стероидами. J.García-Berrogal и соавт. изучали побочные эффекты при системной терапии (метилпреднизолон) в дозировке 1 мг/кг в течение 3–4 нед. Авторы указывают, что умеренные побочные эффекты развиваются у 7,1% пациентов, в то время как тяжелые – у 0,9% (некроз головки бедренной кости, пептическая язва) [23].

При системном использовании стероидов оптимальная доза и длительность лечения неизвестны и поэтому часто выбираются эмпирически и являются неточными. Кроме этого, терапевтический эффект стероидов при системном введении не может быть идеальным в низких дозах, поскольку они имеют ограниченную способность проникновения через гематоэнцефалический барьер. Так, в работе M.Bührer и соавт. было продемонстрировано, что после внутривенного введения преднизолона его концентрация в цереброспинальной жидкости составляет около 1/3 его концентрации в плазме [24]. L.Parnes и соавт. измеряли концентрацию метилпреднизолона в перилимфе морских свинок через час после внутривенного введения. Авторы указывают, что этот показатель составляет лишь 1/6 от введенной концентрации [25].

Интратимпанальное введение препаратов во внутреннее ухо впервые применил R.Varany в 1935 г.; он использовал лидокаин для лечения ушного шума [26]. H.Schuknecht в 1956 г. один из первых использовал интратимпанальное введение стрептомицина для лечения болезни Меньера [27]. F.Vigant в 1973 г. вводил стероиды интратимпанально при параличе лицевого нерва [28]. В настоящее время данный метод широко используется для лечения разных кохлеовестибулярных нарушений. Наиболее часто используемая форма лечения интратимпанальным способом – это инъекция гентамицина в среднее ухо для селективной химической абляции лабиринта при болезни Меньера. Увеличивается количество публикаций, посвященных применению глюкокортикоидов при ОСНТ, болезни Меньера, ушном шуме. Разные типы препаратов, включая факторы роста, местные анестетики, нейротрансмиттеры, антиоксиданты, ингибиторы апоптоза, являются сосредоточием интереса исследователей. Особенно интересны исследования местного воздействия вирусных и невирусных генов для лечения ОСНТ. Все это продемонстрировало действительно эффективную альтернативу системным методам терапии.

Интратимпанальный способ введения имеет два теоретических преимущества. Во-первых, становится возможным прямое проникновение стероидов через мембрану круглого окна (МКО), которое приводит к высокой концентрации препарата в перилимфе. Во-вторых, при интратимпанальном введении в отличие от системного удается избежать токсического воздействия и абсорбции стероидов.

При применении стероидов интратимпанально они проникают во внутреннее ухо через МКО. При этом достигается высокая концентрация препарата в «конеч-

ном органе» при минимальной системной всасываемости. Интратимпанально препарат можно ввести с помощью инъекций через барабанную перепонку, через шунт, установленный в барабанной перепонке, через отверстие в перепонке, произведенное с помощью лазера, продолжительно через микрокатетер или перфузией через микропомпу (Micro Wick). Во всех случаях требуется такое положение пациента, чтобы препарат действовал 20–30 мин.

Побочные действия при интратимпанальном введении стероидов минимальны. Так, L.Parnes и соавт. лечили 37 пациентов путем интратимпанального введения стероидов. Авторы указывают, что у 3 пациентов развился острый средний отит, который разрешился после антибиотикотерапии. Ни одного случая ухудшения слуха или формирования стойкой перфорации зафиксировано не было [25].

V.Herr, S.Marzo указывают на следующие побочные эффекты: перфорация барабанной перепонки, формирование хронического гнойного среднего отита, расстройство равновесия и нарушения вкуса [29]. W.Slattegy и соавт. наблюдали несколько случаев перфорации барабанной перепонки и тошноты после интратимпанального введения [30].

S.Chandrasekhar, A.Banerjee, L.Parnes, H.Gouveris и соавт., J.Shi и соавт., R.Kiliç и соавт. не отмечали побочных эффектов ни у одного из леченных авторами пациентов (10, 26, 40, 21 и 19 человек соответственно) [1, 31–34].

Существует ряд работ, посвященных экспериментальному изучению стероидов, введенных интратимпанально.

N.Shirwany и соавт. изучали эффект при транстимпанальном введении стероидов на кохлеарный кровоток, слуховую чувствительность и гистологическую картину у морских свинок. Дексаметазон (4 мг/мл) вводили через передненижний отдел барабанной перепонки. Было выявлено увеличение кохлеарного кровотока на 29,2% через 30 мин без значимого влияния на слуховую чувствительность. Данный эффект наблюдался как минимум в течение часа после введения. Никаких гистологических изменений не было найдено. Авторы делают вывод, что интратимпанальное введение дексаметазона не влияет отрицательно на внутреннее ухо, а эффект увеличения кохлеарного кровотока может объясняться фармакологическим действием стероидов на внутреннее ухо [35].

Другое исследование провели L.Parnes и соавт. Авторы определяли концентрации метилпреднизолона, дексаметазона и гидрокортизона в плазме, эндолимфе, перилимфе после перорального, внутривенного и интратимпанального введения. Наибольшие концентрации стероидов в жидкостях внутреннего уха были выявлены при интратимпанальном введении препаратов. При этом наибольшая концентрация, которая сохранялась дольше, чем у гидрокортизона и дексаметазона, была обнаружена у метилпреднизолона [25].

Местное применение базируется на рациональном подходе. При местном применении, несмотря на низкую дозировку, при доставке непосредственно к круглому окну концентрация препарата может достигать высоких активных уровней в жидкостях внутреннего уха по сравнению с системным применением. Последние фармакокинетические исследования подтвердили эту гипотезу. Возможные системные явления могут быть обойдены при местном лечении. Таким образом, препараты, имеющие ограничения и противопоказания, связанные с системным их применением, могут назначаться местно в низких дозах.

В настоящее время протоколы лечения и способы введения сформированы эмпирически. Разные результаты, полученные при лечении болезни Меньера интратимпанальным введением гентамицина, служат примером отсутствия четкой стратегии. Некоторые ав-

торы описывают нежелательно возникшую тугоухость или глухоту более чем у 20% пациентов [36, 37] и даже у 80% [38] как результат интратимпанального лечения гентамицином. В связи с этим необходимо оценить знания о достаточном распределении препарата в жидкостях внутреннего уха после его местного применения.

В отличие от циркулирующей крови, жидкости внутреннего уха не столь «взбаламучены», поэтому местно примененный препарат не так быстро распределяется вдоль всего внутреннего уха. В связи с этим недостаточно знать только объем жидкостей внутреннего уха и количество примененного препарата для расчета концентраций препарата во внутреннем ухе. Внутреннее ухо представляет собой геометрический комплекс многокамерных структур с несколькими поверхностями между камерами и между внутренним ухом и внешней средой (например, системным кровотоком). Местно примененные препараты распределяются в соответствии с законами физики в отдельных пространствах внутреннего уха и между ними. Диффузия является основным процессом в основе распределения частиц в жидкостях улитки [39–41]. Коэффициент диффузии зависит от вязкости жидкости, в которой диффузия происходит, и нескольких структурных характеристик диффундирующих частиц или молекул (основную роль играет молекулярная масса) [42–44].

Переход препарата через МКО в барабанную лестницу является довольно пассивным процессом (диффузия). Активный транспорт допускается в отношении крупных молекул и частиц, однако наличие его до настоящего времени не подтверждено. Уровень, при котором препарат проникает сквозь МКО во внутреннее ухо, зависит от гистологических особенностей, размера и геометрии МКО. Эксперименты на животных показали, что МКО ведет себя как полупроницаемая мембрана, несмотря на свое трехслойное строение [42, 43].

Антибиотики (особенно аминогликозиды), метаболиты арахидоновой кислоты, местные анестетики, бактериальные экзо- и эндотоксины, альбумины, глюкокортикоиды, антиоксиданты, нейротрансмиттеры (и их антагонисты), нейротрофины, вирусы и другие агенты применяли для изучения проницаемости МКО. Их проникновение через МКО изучали гистоморфологически, измерением концентраций или косвенным методом – измерением их физиологического эффекта (например, по сдвигу порогов слуха) [45].

В последнее время проведено большое количество клинических и обзорных исследований по оценке эффективности интратимпанального введения стероидов при ОСНТ. Однако большинство из них носит лишь описательный характер, отсутствуют группы контроля или выборка пациентов слишком мала, следовательно, результаты данных работ не могут оцениваться однозначно, нужны дополнительные двойные слепые рандомизированные плацебо-контролируемые исследования.

S.Chandrasekhar ретроспективно оценил результаты лечения 10 пациентов с помощью интратимпанального введения 0,5 мг дексаметазона. Было получено достоверное улучшение слуха. Однако в данной работе не было группы контроля и выборка пациентов была слишком мала для оценки достоверности результатов [1].

A.Banerjee, L.Parnes провели ретроспективное исследование 26 пациентов, получавших интратимпанально стероиды. Было показано улучшение слуха на $27,2 \pm 5,7$ дБ, показатели разборчивости речи улучшились на $25,4 \pm 6,2\%$. Авторы подчеркивают, что данный метод является безопасным и потенциально эффективным [31].

R.Battista провел проспективное исследование 25 пациентов с глубокой потерей слуха, леченных при помощи интратимпанального введения дексаметазона. Автор указывает, что лишь у 3 пациентов отмечалось

улучшение слуха, у 2 из которых лечение было начато в течение 9 дней от начала заболевания. Не было получено статистически достоверных данных об эффективности данного метода лечения у пациентов с глубокой потерей слуха [46].

Y.Choung и соавт. провели проспективное исследование, в которое вошли 33 пациента основной группы и 33 пациента группы контроля. У всех 66 больных предшествующая терапия стероидами перорально была неэффективна. Основной группе проводили двухнедельный курс интратимпанальных инъекций. Улучшение слуха было отмечено у 39,4% основной группы и у 6,1% – контрольной по данным тональной пороговой аудиометрии [47].

Аналогичную работу провели R.Kiliç и соавт. – 19 пациентам основной группы вводили интратимпанально метилпреднизолон 5 раз с 3-дневными интервалами. Данные сравнивали с группой контроля (18 человек). Все пациенты имели предшествующую неэффективную системную терапию стероидами. Улучшение слуха наблюдалось у 73,6% основной группы (повышение средних значений порогов на 10 дБ), при этом в контрольной группе не было отмечено улучшения слуха. Авторы указывают, что данный метод может применяться как самостоятельно, так и в сочетании с системной терапией стероидами [34].

S.Plontke и соавт. ретроспективно проанализировали результаты проведенного лечения стероидами интратимпанально после неэффективной системной терапии со стероидами у 23 пациентов с тяжелой и глубокой потерей слуха. В качестве группы контроля взяты больные, которым после системной терапии лечение продолжено не было. Было показано, что в основной группе слух улучшился в среднем на 19 дБ по сравнению с группой контроля, где пороги понизились только на 5 дБ [48].

Другое многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование S.Plontke и соавт. продолжительного и непрерывного введения дексаметазона фосфата через катетер к нише круглого окна при тяжелой и глубокой тугоухости показало следующие результаты: у пациентов в группе лечения слух улучшился на 13,9 дБ, в группе плацебо – на 5,4 дБ. Разница была статистически не значима [49].

Аналогичные исследования провели P.Lefebvre и H.Staecker; V.Herr и S.Marzo; G.Plaza и C.Herráiz. Авторы вводили стероиды интратимпанально больным (6, 9 и 17 человек соответственно) с предшествующей неэффективной системной терапией со стероидами. Было показано улучшение слуха более чем на 15 дБ. В работах делается вывод об эффективности интратимпанального введения стероидов [6, 29, 50]. Однако выборка пациентов в данных исследованиях слишком мала, чтобы переносить результаты на генеральную совокупность.

H.No и соавт. изучали эффективность интратимпанального введения дексаметазона. Авторы предварительно использовали стандартную терапию (метилпреднизолон, никаметат, витамин В, флудиазепам, карбоген) у 39 пациентов с ОСНТ, после чего были отобраны 29 пациентов (74%), у которых применяемая терапия оказалась недостаточно эффективной (улучшение слуха менее чем на 30 дБ). Эти больные были разделены на 2 группы – 15 получали дексаметазон интратимпанально, 14 – продолжали получать стандартную терапию (исключая метилпреднизолон и карбоген). Авторы указывают, что пациенты, получавшие дексаметазон интратимпанально, показали достоверно лучшие результаты в сравнении с контрольной группой [51].

J.Ahn и соавт. изучали эффективность интратимпанального введения дексаметазона (0,3 мл на 1, 2 и 5-й дни) в сочетании с системным введением метилпреднизолон 48 мг/сут (основная группа) и только си-

стемного введения метилпреднизолона (контрольная группа). Всего были обследованы 120 человек. Было показано, что общий уровень восстановления слуха составляет 73,3% в основной и 70% – в контрольной группах. Авторы делают вывод, что дополнительное интратимпанальное введение стероидов не приводит к достоверно лучшим результатам [52].

Y.Peng и соавт. провели проспективное рандомизированное исследование, в котором изучали разные виды введения дексаметазона при ОСНТ. Пациенты были разделены на 4 группы по 21 человек в каждой. Больные получали стандартную терапию в сочетании со стероидами при их разном введении: 1) дексаметазон перорально; 2) дексаметазон внутривенно; 3) интратимпанальное введение через наружный слуховой проход; 4) интратимпанальное введение транстубарно. Авторами было показано, что в группах 1, 2, 3 и 4 средние пороги слуха понизились на 21,3, 27,5, 43,2 и 48,8 дБ соответственно (статистически достоверные различия между группами 1, 2 и группами 3, 4). У пациентов со снижением слуха ниже чем 70 дБ не было различий между изучаемыми группами. Однако при снижении слуха более 70 дБ отмечались статистически достоверные отличия между группами 1, 2 и группами 3, 4. Авторы делают вывод, что применение стероидов интратимпанально более эффективно, чем системно; при снижении слуха более 70 дБ необходимо интратимпанальное введение стероидов [53].

S.Kakehata и соавт. указывают на более высокую эффективность местной терапии стероидами по сравнению с системной у пациентов с СД [54].

S.Hong и соавт. провели РКИ. Сравнивали эффективность интратимпанального дексаметазона как самостоятельного метода лечения и перорального преднизолона и пришли к выводу, что значимых различий между этими методами лечения нет [55].

В 2011 г. был опубликован систематический обзор исследований относительно эффективности интратимпанальной стероидной терапии при ОСНТ с 1970 по 2010 г. Обзор включал 176 исследований, из которых 32 – репрезентативные исследования эффективности интратимпанальной стероидной терапии, первичной или после проведенной системной терапии, которые включали 6 рандомизированных исследований и только 2 РКИ. Авторы пришли к выводам, что, несмотря на незначительное количество хорошо выполненных исследований, подавляющее большинство исследований интратимпанальной терапии после системной терапии показали преимущество интратимпанальной терапии. Интратимпанальные стероиды потенциально могут улучшить слух на определенную степень после проведенной системной терапии, однако до сих пор не ясно, насколько эта разница клинически значима. Интратимпанальная терапия как первичное лечение эквивалентна стандартной терапии высокими дозами перорального преднизолона [56].

Собственные данные

На базе кафедры оториноларингологии автором данной статьи и С.Я.Косяковым также были проведены исследование эффективности интратимпанального введения стероидов в лечении ОСНТ и сравнение интратимпанального введения с внутривенным введением стероидов и традиционной схемой лечения ОСНТ. Были сделаны следующие выводы:

- Эффективность интратимпанального введения стероидов в течение 1 мес не отличается от традиционной терапии и терапии только стероидами. Традиционное лечение и системная терапия только стероидами по эффективности не отличаются.
- При исследовании влияния терапии на разные диапазоны частот через 1 мес выявлен более высокий эффект интратимпанального введения стероидов на

диапазон высоких частот по сравнению с традиционной терапией и системной монотерапией стероидами.

- При длительной терапии в течение 6 мес путем интратимпанального введения стероидов эффективность данного вида лечения выше, чем традиционной терапии и терапии только стероидами. Выявлено, что через 6 мес наибольшие отличия между группами заключаются в частоте полных восстановлений слуха.
- Сроки местной терапии путем интратимпанального введения стероидов индивидуальны для каждого пациента.

Под нашим наблюдением, кроме пациентов, вошедших в основное исследование, находились еще 10 пациентов с диагнозом «сенсоневральная тугоухость» после проведенной ранее неэффективной традиционной терапии. Эти пациенты получали непрерывный курс интратимпанальной терапии дексаметазоном (через шунт) в течение всего периода лечения. Лечение продолжалось до тех пор, пока наблюдалась положительная динамика, и прекращалось при отсутствии динамики на следующей аудиограмме. У 3 из 10 пациентов было отмечено улучшение слуха.

Исходя из данных литературы, которые существуют на сегодняшний день, и наших личных наблюдений, в нашей клинике был разработан следующий алгоритм лечения пациентов с ОСНТ.

Первая линия терапии

1. Системная стероидная терапия (основной метод лечения). Мы проводим системное внутривенное капельное введение преднизолона 1 мг/кг + 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или эквивалентной дозы дексаметазона ежедневно в течение 10 дней.
2. При наличии соматической сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь, атеросклероз, патология щитовидной железы и т.д.) проводятся консультации специалистов и соответствующая терапия.
3. При ОСНТ после вирусной инфекции и при наличии активной стадии вирусной инфекции дополнительно проводится противовирусная терапия, при наличии интоксикации – дезинтоксикационная терапия.

Вторая линия терапии. Интратимпанальное введение стероидов проводится:

- при наличии противопоказаний к системной стероидной терапии;
- после проведенной неэффективной системной терапии;
- при неполном восстановлении слуха после проведенной системной терапии.

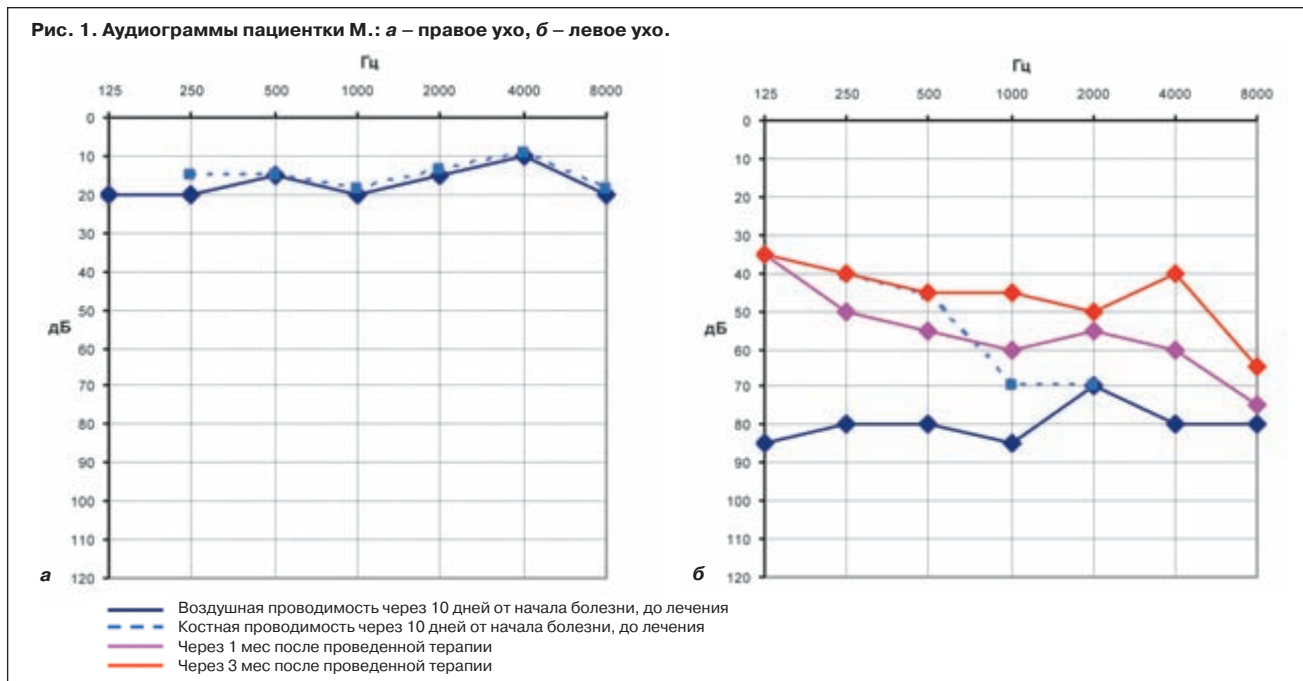
Интратимпанальное введение проводится с помощью инъекции через барабанную перепонку или через шунт, установленный в барабанной перепонке. Вводится дексаметазон в дозе 4 мг/мл в зависимости от степени тугоухости ежедневно, через день или 2 раза в неделю. При введении препарата в барабанную полость голову больного необходимо ориентировать таким образом, чтобы раствор покрывал нишу круглого окна в течение 30 мин. Пациент по возможности не должен делать глотательных движений для уменьшения потери препарата через слуховую трубу.

Интратимпанальную терапию следует проводить до тех пор, пока наблюдается положительная динамика, например до получения 2 одинаковых аудиограмм с интервалом в 2 нед.

Клинические примеры

Пациентка М. 1955 года рождения находилась на стационарном лечении в течение 10 дней и еще в течение 6 мес наблюдалась амбулаторно по поводу острой левосторонней сенсоневральной тугоухости (4-я сте-

Рис. 1. Аудиограммы пациентки М.: а – правое ухо, б – левое ухо.



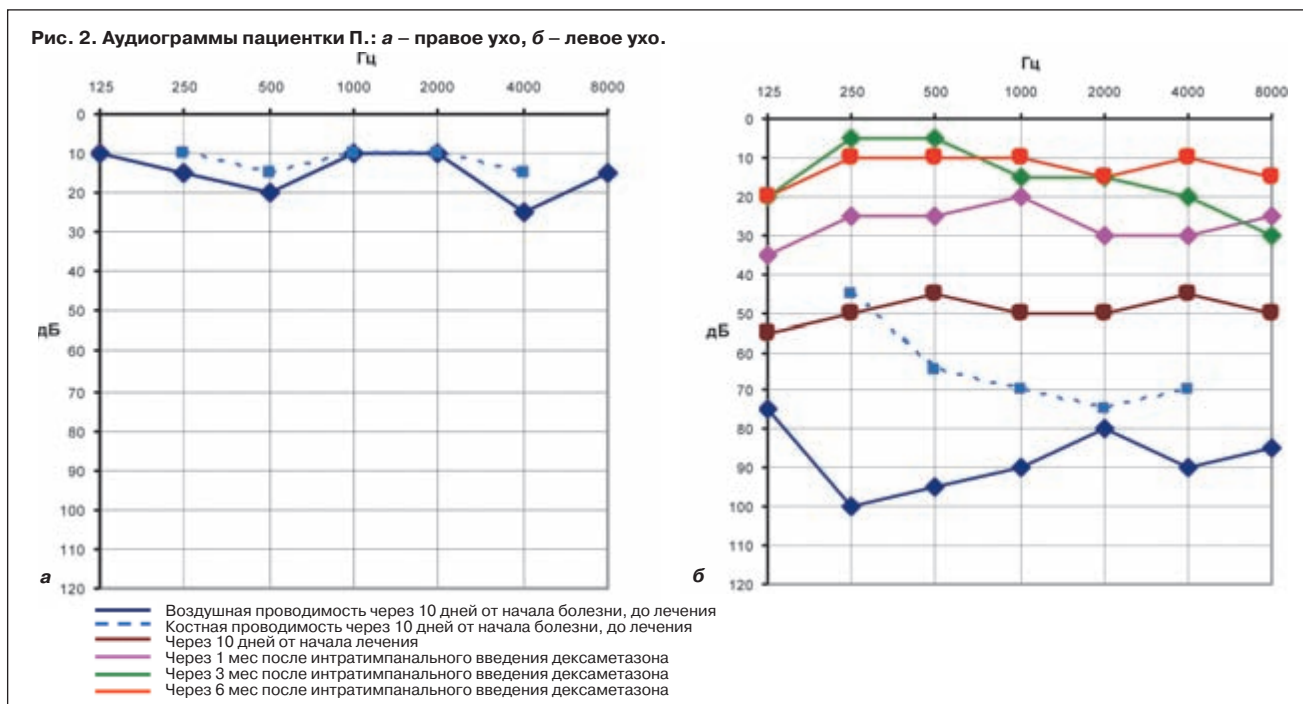
пень). Пациентка поступила в клинику с жалобами на внезапную потерю слуха на левое ухо, головокружения. Обратилась в клинику через 10 дней от начала заболевания, которое связывала со стрессом. По данным тональной пороговой аудиометрии (рис. 1) – снижение слуха по типу нарушения звуковосприятия 4-й степени. При проведении тимпанометрического исследования – тимпанометрические кривые типа А с двух сторон. Пациентке была проведена комплексная системная терапия, включая стероидную терапию. Через 1 мес после проведенной терапии пациентка отметила некоторое улучшение слуха, уменьшение приступов головокружения. В последующем динамики отмечено не было.

Пациентка П. 1954 года рождения находилась на стационарном лечении в течение 10 дней и еще в течение 6 мес на амбулаторном лечении/наблюдении по поводу острой левосторонней сенсоневральной тугоухости (4-я степень). Пациентка поступила в клинику с жалобами на внезапную потерю слуха на левое ухо. Об-

ратилась в клинику через 2 нед от начала заболевания, начало заболевания ни с чем не связывала. По данным тональной пороговой аудиометрии (рис. 2) – снижение слуха по типу нарушения звуковосприятия 4-й степени. При проведении тимпанометрического исследования – тимпанометрические кривые типа А с двух сторон. Пациентке был установлен шунт в барабанной перепонке и проведена интратимпанальная стероидная терапия через шунт. Через 3 мес слух полностью восстановился.

Как видно из клинических примеров, пациентки очень похожи по исходным данным тональных пороговых аудиограмм. Однако у пациентки, которая получила системную терапию, наблюдалось улучшение слуха через 1 мес от начала лечения на 21,3 дБ, позже особой динамики не было. В то же время у пациентки, которая получала интратимпанальную терапию, через 10 дней наблюдались улучшение слуха на 41,3 дБ, через 1 мес – частичное восстановление слуха, а через 3 мес – полное восстановление слуха.

Рис. 2. Аудиограммы пациентки П.: а – правое ухо, б – левое ухо.



Данные клинические примеры наглядно демонстрируют возможности восстановления слуха при более длительной терапии. Многие авторы также указывают на эффективность интратимпанального введения стероидов после ранее проведенной неэффективной системной терапии.

Заключение

Основным методом лечения ОСНТ является стероидная терапия. У пациентов, имеющих противопоказания к системной терапии стероидами, и с преимущественно высокочастотной тугоухостью интратимпанальная терапия ОСНТ стероидами может быть самостоятельным и первичным методом лечения. Интратимпанальная терапия также может проводиться как дополнительный метод лечения ОСНТ при неэффективности или неполном восстановлении слуха после системной терапии.

Литература

1. Chandrasekhar SS. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol* 2001; 22 (1): 18–23.
2. Alexiou C et al. Sudden sensorineural hearing loss. Does application of glucocorticoids make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127 (3): 253–8.
3. Maitto DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol* 1977; 86 (4 Pt 1): 463–80.
4. Nordang L, Laurent C, Mollnes TE. Complement activation in sudden deafness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124 (6): 633–6.
5. Fujimura T et al. Hyperbaric oxygen and steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264 (8): 861–6.
6. Lefebvre PP, Staeker H. Steroid perfusion of the inner ear for sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional therapy: a pilot study. *Acta Otolaryngol* 2002; 122 (7): 698–702.
7. Zhao H et al. Prognostic factors for patients with the idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2008; 43 (9): 660–4.
8. Zivic L, Zivic D, Stojanovic S. Sudden hearing loss – our experience in treatment with vasoactive therapy. *Srp Arb Celok Lek* 2008; 136 (3–4): 91–4.
9. Probst R et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran-pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol* 1992; 112 (3): 435–43.
10. Burschka MA et al. Effect of treatment with Ginkgo biloba extract EGb 761 (oral) on unilateral idiopathic sudden hearing loss in a prospective randomized double-blind study of 106 outpatients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258 (5): 213–9.
11. Reisser CH, Weidauer H. Ginkgo biloba extract EGb 761 or pentoxifylline for the treatment of sudden deafness: a randomized, reference-controlled, double-blind. *Acta Otolaryngol* 2001; 121 (5): 579–84.
12. Kronenberg J et al. Vasoactive therapy versus placebo in the treatment of sudden hearing loss: a double-blind clinical study. *Laryngoscope* 1992; 102 (1): 65–8.
13. Uri N et al. Acyclovir in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128 (4): 544–9.
14. Stokroos RJ, Albers FWJ, Tenvergert EM. Antiviral treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Acta Otolaryngol* 1998; 118 (4): 488–95.
15. Westerlaken BO et al. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with antiviral therapy: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112 (11): 993–1000.
16. Tucci DL et al. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with systemic steroids and valacyclovir. *Otol Neurotol* 2002; 23 (3): 301–8.
17. Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss. I. A systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133 (6): 573–81.
18. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1980; 106 (12): 772–6.
19. Cinamon U, Bendet E, Kronenberg J. Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258 (9): 477–80.
20. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1984; 94 (5 Pt 1): 664–6.
21. Veldman JE, Hanada T, Meeuwse F. Diagnostic and therapeutic dilemmas in rapidly progressive sensorineural hearing loss and sudden deafness. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1993; 113 (3): 303–6.
22. Kitajiri S et al. Is corticosteroid therapy effective for sudden-onset sensorineural hearing loss at lower frequencies? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128 (4): 365–7.
23. Garcia-Berrolcal JR et al. Adverse effects of glucocorticoid therapy for inner ear disorders. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008; 70 (4): 271–4.

24. Bubrer M, Frey FJ, Frey BM. Prednisolone concentrations in cerebrospinal fluid after different prednisolone prodrugs. *Br J Pharmacol* 1991; 31 (1): 111–3.
25. Parnes LS, Sun AH, Freemann DJ. Corticosteroids pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999; 109 (7 Pt 2): 1–17.
26. Barany R. Die Beeinflussung des Obrensausens durch intravenos injizierte Localanasthetica. *Acta Otolaryngol* 1935; 23: 201–7.
27. Schuknecht HF. Ablation therapy for the relief of Meniere's disease. *Laryngoscope* 1956; 66: 859–70.
28. Bryant FL. Intratympanic injection of steroid for treatment of facial paralysis. *Laryngoscope* 1973; 83 (5): 700–6.
29. Herr BD, Marzo SJ. Intratympanic steroid perfusion for refractory sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132 (4): 527–31.
30. Slattery WH et al. Intratympanic steroid injection for treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133 (2): 251–9.
31. Banerjee A, Parnes LS. Intratympanic corticosteroids for sudden idiopathic sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2005; 26 (5): 878–81.
32. Gouveris H, Selivanova O, Mann W. Intratympanic dexamethasone with hyaluronic acid in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss after failure of intravenous steroid and vasoactive therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262 (2): 131–4.
33. Sbi J et al. Intratympanic dexamethasone medication for sudden sensorineural hearing loss: clinical evaluation. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2006; 20 (16): 749–51.
34. Kilic R et al. Intratympanic methylprednisolone for sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2007; 28 (3): 312–6.
35. Shrivany NA, Seidman MD, Tang W. Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig. *Am J Otol* 1998; 19 (2): 230–5.
36. Lange G, Maurer J, Mann W. Long-term results after interval therapy with intratympanic gentamicin for Meniere's disease. *Laryngoscope* 2004; 114 (1): 102–5.
37. Thomsen J, Charabi S, Tos M. Preliminary results of a new delivery system for gentamicin to the inner ear in patients with Meniere's disease. *European archives of oto-rhino-laryngology* 2000; 257 (7): 362–5.
38. Schoendorf J, Neugebauer P, Michel O. Continuous intratympanic infusion of gentamicin via a microcatheter in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124: 203–7.
39. Salt AN. Simulation of methods for drug delivery to the cochlear fluids. *Adv Otorhinolaryngol* 2002; 59: 140–8.
40. Salt AN, Ma Y. Quantification of solute entry into cochlear perilymph through the round window membrane. *Hear Res* 2001; 154 (1–2): 88–97.
41. Salt AN, Plontke SK. Local inner-ear drug delivery and pharmacokinetics. *Drug Discovery Today* 2005; 10 (19): 1299–306.
42. Plontke SK et al. Cochlear pharmacokinetics with local inner ear drug delivery using a three-dimensional finite-element computer model. *Audiol Neurotol* 2007; 12 (1): 37–48.
43. Plontke SK et al. Dexamethasone concentration gradients along scala tympani after application to the round window membrane. *Otol Neurotol* 2008; 29 (3): 401–6.
44. Plontke S et al. Technical Note on Microcatheter Implantation for Local Inner Ear Drug Delivery: Surgical Technique and Safety Aspects. *Otol Neurotol* 2006; 27 (7): 912–7.
45. Goycoolea MV. Clinical aspects of round window membrane permeability under normal and pathological conditions. *Acta Otolaryngol* 2001; 121 (4): 437–47.
46. Battista RA. Intratympanic dexamethasone for profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132 (6): 902–5.
47. Choung YH et al. Intratympanic dexamethasone injection for refractory sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2006; 116 (5): 747–52.
48. Plontke S et al. Outcomes research analysis of continuous intratympanic glucocorticoid delivery in patients with acute severe to profound hearing loss: basis for planning randomized controlled trials. *Acta Otolaryngol* 2005; 125 (8): 830–9.
49. Plontke S et al. Randomized, double blind, placebo controlled trial on the safety and efficacy of continuous intratympanic dexamethasone delivered via a round window catheter for severe to profound sudden idiopathic sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope* 2009; 119: 359–69.
50. Plaza G, Herráiz C. Intratympanic steroids for treatment of sudden hearing loss after failure of intravenous therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137 (1): 74–8.
51. Ho HG et al. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope* 2004; 114 (7): 1184–9.
52. Abn JH et al. Therapeutic effectiveness over time of intratympanic dexamethasone as salvage treatment of sudden deafness. *Acta Otolaryngol* 2008; 128 (2): 128–31.
53. Peng Y et al. Clinical investigation of different routes of administration of dexamethasone on sudden deafness. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2008; 22 (10): 442–5.
54. Kakebata S et al. Comparison of intratympanic and intravenous dexamethasone treatment of sudden sensorineural hearing loss with diabetes. *Otol Neurotol* 2006; 27 (5): 604–8.
55. Hong S, Park C, Lee J. Hearing outcomes of daily intratympanic dexamethasone alone as a primary treatment modality for ISSHL. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141: 579–83.
56. Spear S, Schwartz S. Intratympanic Steroids for Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2011; 145 (4): 534–43.