

ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІЇ ВНУТРІШНЬОГО ВУХА У ХВОРИХ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ У СТАДІЇ ЕУТИРЕОЗУ

*Каф. оториноларингології (зав. – проф. Ю.В. Десва)
НМУ імені О.О. Богомольця*

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) є найбільш поширеним автоімунним захворюванням щитоподібної залози (ЩЗ). Це добре відоме захворювання, яке характеризується підвищенням в крові антитіл до продуктів метаболізму клітин ЩЗ [1]. Висока концентрація антитіл до тиреопероксидази (АТПО) і антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) визначається у 90% хворих на АІТ. Захворювання переважає у осіб жіночої статі. Функція ЩЗ може змінюватись від еутиреозу до гіпотиреозу або гіпертиреозу. АІТ є мультифакторним захворюванням з мінливими клініко-патологічними проявами, одним з яких є порушення слуху [2].

Численні дослідження інформують про зниження слуху у пацієнтів з вродженим гіпотиреозом, ендемічним кретинізмом, синдромом Пендредда, а також у людей з дефіцитом йоду у воді та продуктах харчування [3-8].

В експерименті на гризунах було доведено зниження слухової функції при підвищенні рівня антитіл до продуктів метаболізму ЩЗ без порушення функції залози. Крім того, при аналізі результатів досліджень, отриманих на експериментальній моделі АІТ з гіпотиреозом, було виявлено ознаки порушення функції зовнішніх волоскових клітин (ЗВК) при проведенні реєстрації отоакустичної емісії (ОАЕ).

W. Gawron зі співавторами (2004) описує результати електрофізіологічних досліджень слухової функції у дітей, хворих на АІТ без порушення функції ЩЗ. Дослі-

дження проводилось за допомогою реєстрації отоакустичної емісії на частоті продуктів спотворення (ПСОАЕ) та коротколатентних слухових викликаних потенціалів (КСВП). Автор знайшов статистично достовірний зв'язок між підвищенням автоімунної активності в ЩЗ і збільшенням латентності хвилі I і тривалості міжпікових інтервалів III-V КСВП. Пояснює він це тим, що у внутрішньому вусі присутні рецептори до альфатироксину, який бере активну участь в нормальному формуванні завитки. Ще одна теорія зв'язку автоімунного тиреоїдиту і сенсоневральної приглухуватості (СНП) цих авторів полягає у виникненні специфічного автоімунного васкуліту і, як наслідок, поступового погіршення метаболізму в клітинах внутрішнього вуха [9].

A. Arduc зі співавторами (2015), проводячи порогову тональну аудіометрію у хворих на АІТ у фазі еутиреозу, знайшли достовірний прямий кореляційний зв'язок між підвищенням концентрації АТТГ та підвищенням порогів слухової чутливості. Нейронна дегенерація, гіперпродукція ендолімфи, фіброзна проліферація тканин, стиснення перилімфатичного простору і атрофія органу Корті – це, на їх думку, найбільше вірогідні фактори, що призводять до погіршення слуху при АІТ [10].

Потенційний вплив АІТ пов'язаний не тільки з гормональним дисбалансом, але і з імунологічними порушеннями. Відбувається порушення регуляції аутореактивності Т-хелперів у вже скомпрометованому органі-

змі людини з АІТ. Впливу факторів АІТ зазнають всі ланки слухового аналізатора, від периферичних відділів до центральних [11]. Lautermann, за допомогою імуногістохімічного дослідження в процесі проведення експерименту на щурах, описує наявність сильної чутливості до рецептора альфа-тиреоїдного гормону в зовнішніх і внутрішніх волоскових клітинах внутрішнього вуха [12]. Іншим фактором аутореактивності є вплив порушення регуляції геном SLC26A4 синтезу білка пендріну, який представлено в ЩЗ та внутрішньому вусі, і який відіграє транспортну роль в кислотно-лужному балансі, а також є одним із складових хлоридно-бікарбонату обміну та регулює обсяг гомеостазу. Білок пендрін впливає на іонний обмін одночасно в ЩЗ і внутрішньому вусі. Порушення синтезу пендріну внаслідок дисрегуляторного впливу гену SLC26A4 призводить до одночасного порушення функції ЗВК та ініціації аутоагресії в ЩЗ [13-17].

Для дослідження функції ЗВК внутрішнього вуха ми використали такий метод об'єктивної аудіометрії, як реєстрація отоакустичної емісії (ОАЕ). Це метод, в основі якого лежить утворення акустичних сигналів, які генеруються зовнішніми волосковими клітинами (ЗВК) в завитці та реєструються у зовнішньому слуховому ході. Реєстрація ОАЕ є ефективним, об'єктивним і неінвазивним методом оцінки кохлеарної функції. Отоакустична емісія на частоті продуктів спотворення (ПСОАЕ) викликається двома одночасно представленими чистими тонами F1 і F2. ПСОАЕ забезпечує отримання об'єктивних даних про чутливість і функцію ЗВК. Реєстрація ПСОАЕ дозволяє визначити функціональний стан ЗВК на різних частотах – від 1000 Гц до 8000 Гц [18-21].

На даний час існує можливість застосувати сучасні методи корекції і підтримки нормального метаболізму клітин нервової системи. Але суттєвим фактором, який впливає на результат терапії, є рання діагностика процесу, що пригнічує нормальний обмін речовин в клітині [22].

Перспективна ідея роботи полягає в тому, щоб як найраніше виявити порушення слуху і мати змогу своєчасно почати корек-

цію даного порушення, не застосовуючи дорогі вартісні і інвазивні методи.

Мета – дослідження функції ЗВК методом реєстрації ПСОАЕ у діапазоні частот 5714-8000 Гц у хворих на АІТ у стадії еутиреозу та визначення можливого впливу підвищеного рівня антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну на функцію внутрішнього вуха.

Матеріали і методи

Для даного дослідження було відібрано 59 хворих на АІТ в стадії еутиреозу. Контрольну групу склали здорові люди (29 осіб), без гострої або хронічної патології органів ендокринної, серцево-судинної систем та ЛОР-органів. Вік хворих коливався від 22 до 48 років та в середньому становив $33,25 \pm 6,32$ років. Перед дослідженням хворі були обстежені лікарем-ендокринологом. Для уточнення діагнозу АІТ кожній особі було проведено визначення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4), вільного трийодтироніну (Т3), АТПО, АТТГ. Функцію ЗВК внутрішнього вуха оцінювали за допомогою реєстрації ПСОАЕ на апараті для об'єктивної аудіометрії «Нейро-Аудіо». Для статистичної обробки даних використовувалась програма Statistical Package for the Social Sciences 17. Було проведено аналіз частотності порушення функції ЗВК у осіб обох груп. З метою аналізу симетричності порушень визначався коефіцієнт внутрішньокласової кореляції (ІСС). Додатково було проведено кореляційний аналіз, при якому було досліджено вплив АТПО, АТТГ на функціональні показники слуху в діапазоні частот 5714-8000 Гц. При аналізі до уваги брались числові рівні АТПО та АТТГ і числове вираження показника співвідношення сигналу та шуму (С/Ш), який ми отримали при реєстрації ПСОАЕ.

Результати

Проведені дослідження функції ЩЗ у обстежених основної контрольної груп показали, що середній рівень ТТГ у хворих основної групи складав $2,74 \pm 0,83$ мкМО/мл, середній рівень Т3 вільного – $3,28 \pm 0,47$ пг/мл, середній рівень Т4 вільного – $1,20 \pm 0,195$ нг/дл, що відповідало норма-

льним показником. Середній вміст АТТГ у осіб основної групи склав $207,83 \pm 20,04$ мк МО/мл, в контрольній групі – $76,20 \pm 2,08$ мк МО/мл ($p > 0,001$). Показники АТПО у обстежених основної групи в середньому були на рівні $72,18 \pm 7,89$ МО/мл, в контрольній групі – $14,82 \pm 1,39$ МО/мл ($p > 0,001$). Велике значення похибки при підрахунку середніх рівнів АТПО пов'язане з великою розбіжністю індивідуальних показників (від 35 МО/мл до 1500 МО/мл). Отримані дані свідчать про достовірне підвищення показників автоімунної активності в основній групі дослідження порівняно з контрольною групою.

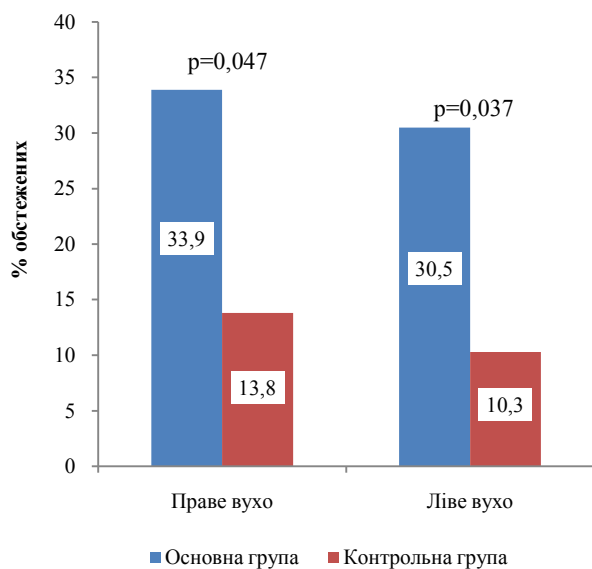


Рис. 1. Частота виявлення порушення функції зовнішніх волоскових клітин (ПФЗВК), за даними ПСОАЕ на частоті 8000 Гц, у хворих на АІТ (основна група) та обстежених контрольної групи.

Проведений порівняльний аналіз (рис. 1) показав, що кількість пацієнтів з порушенням функції ЗВК в групі хворих на АІТ, при дослідженні на частоті 8000 Гц на правому вусі, склала 33,9%, що достовірно більше в порівнянні з даними, отриманими при обстеженні осіб контрольної групи (13,8%) ($p = 0,047$). Відсоток хворих на АІТ з порушенням функції ЗВК при обстеженні на лівому вусі склав 30,5%, що теж є достовірно більшим показником в порівнянні з результатами, отриманими в контрольній групі (10,3%) ($p = 0,037$). При аналізі одно-

моментного ураження правого і лівого вуха коефіцієнт внутрішньокласової кореляції (ІСС) склав 0,917 (95 ДІ – 0,861-0,951, $p < 0,001$). Це свідчить про досить високий показник симетричності порушення на частоті 8000 Гц, що вказує на переважно двобічний характер ураження.

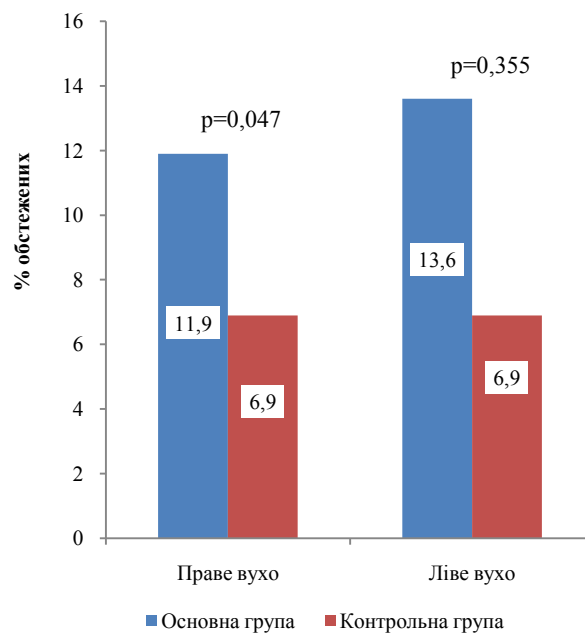


Рис. 2. Частота виявлення порушення функції зовнішніх волоскових клітин (ПФЗВК), за даними ПСОАЕ на частоті 5714 Гц, у хворих на АІТ (основна група) та обстежених контрольної групи.

Аналіз результатів ПСОАЕ на частоті 5714 Гц виявив відсутність статистично достовірної різниці у порушенні функції ЗВК у хворих на АІТ в порівнянні з контрольною групою. Як видно з даних, представлених на рис. 2, частота виявлення порушення функції ЗВК на частоті 5714 Гц в групі хворих на АІТ на правому вусі склала 11,9%, у осіб контрольної групи – 6,9% ($p = 0,470$). Кількість хворих з порушенням функції ЗВК при обстеженні на лівому вусі в групі хворих на АІТ складала 13,6%, в контрольній групі – 6,9% ($p = 0,355$). При аналізі одномоментного ураження правого і лівого вуха коефіцієнт ІСС склав 0,961 (95 ДІ – 0,935-0,977, $p < 0,001$), що свідчить про високу симетричність процесу. Тобто, на частоті 5714 Гц у обстежуваних нами хворих на АІТ в стадії еутиреозу не було вияв-

лено порушення слухової функції. Слухова функція у цих пацієнтів не відрізнялась від показників у здорових осіб контрольної групи.

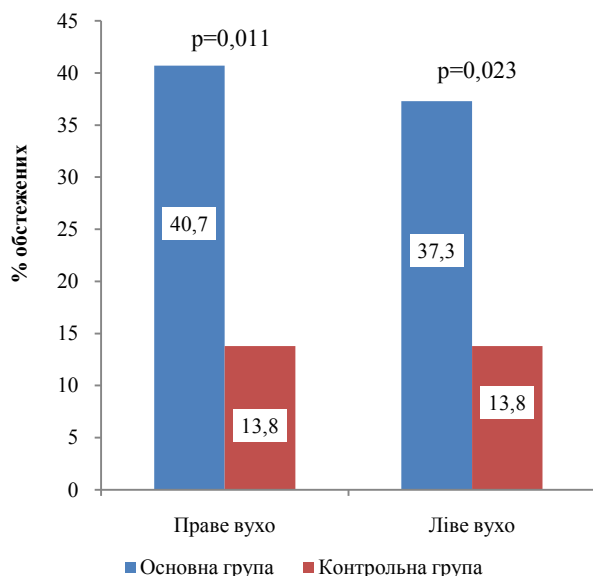


Рис. 3. Частота виявлення порушення функції зовнішніх волоскових клітин (ПФЗВК), за даними ПСОАЕ в діапазоні частот 5714-8000 Гц, у хворих на АІТ (основна група) та обстежених контрольної групи.

При дослідженні особливостей ураження функції ЗВК нами отримано дані, які свідчать про переважання порушення на частотах 5714 Гц і 8000 Гц, на відміну від частот 1000 Гц, 1429 Гц та 2857 Гц. Отже, ми вирішили об'єднати частоти, на яких було виявлено більший відсоток хворих з порушенням функції ЗВК.

Як видно з даних, представлених на рис. 3, порушення функції ЗВК, при дослідженні в частотному діапазоні 5714-8000 Гц на правому вусі в групі хворих на АІТ складало 40,7%, в контрольній групі – 13,8% ($p=0,011$); при дослідженні на лівому вусі кількість хворих на АІТ з виявленим порушенням функції ЗВК складала 37,3%, що майже в 3 рази перевищує результати, отримані у осіб контрольної групи – 13,8% ($p=0,023$). Коефіцієнт ІСС складав 0,925 (95 ДІ – 0,874-0,955, $p<0,001$).

Перед проведенням кореляційного аналізу ми враховували той факт, що діагноз АІТ може виставлятися навіть при підвищенні тільки одного показника аутоімунної активності ЩЗ (АТПО вище 34 МО/мл або АТТГ вище 115 мкМО/мл). Хворий на АІТ може мати підвищення рівня антитіл до тиреоглобуліну і нормальні показники рівня антитіл до тпероксидази ЩЗ. Хворі в основній групі були розподілені на 2 підгрупи, після чого проведено аналіз залежності порушення функції ЗВК від підвищення рівня антитіл в крові. Хворі з підвищеними відносно норми (серопозитивні) титрами антитіл увійшли до підгрупи В, пацієнти з нормальними показниками титрів антитіл (серонегативні) – до підгрупи А. Особи, результати дослідження яких наведені в діаграмах кореляційного аналізу, обов'язково мали підвищення одного з показників аутоімунної активності (підвищення рівня АТПО при нормальних показниках АТТГ або, навпаки, підвищені рівні АТТГ при нормальному титрі АТПО).

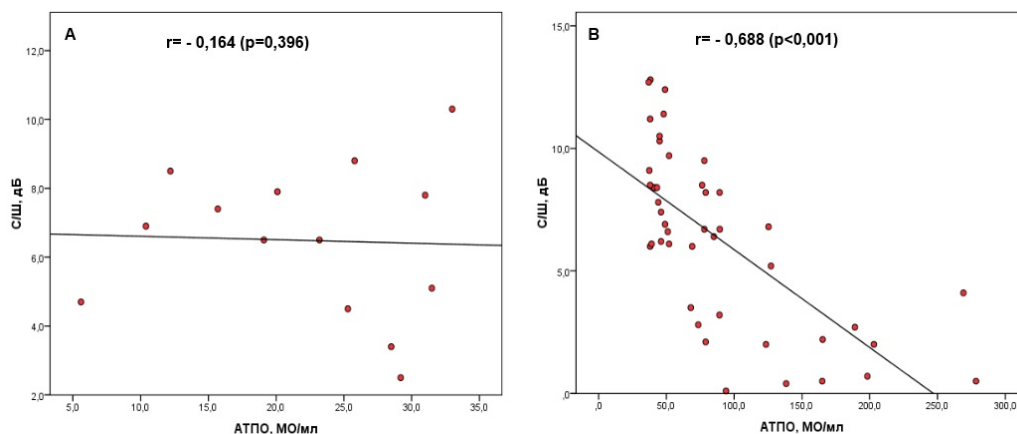


Рис. 4. Графічне відображення кореляційного зв'язку між показниками титрів АТПО та функціональною повноцінністю ЗВК на правому вусі на частоті 8000 Гц (А – пацієнти з нормальними показниками титрів антитіл, В – пацієнти з підвищеними відносно норми титрами антитіл).

На рис. 4 представлено результати дослідження правого вуха хворих на АІТ на частоті 8000 Гц. Як видно з наведених даних, у серонегативних осіб (підгрупа А) виявлено залежність між зниженням функції ЗВК внутрішнього вуха від підвищення рівнів АТПО в крові ($r=-0,164$, $p=0,396$). На діаграмі В представлено графічний зв'язок між рівнем АТПО і функцією ЗВК у серопозитивних осіб. Коефіцієнт Пірсона дорівнює $-0,688$ ($p<0,001$). Тобто, при підвищенні рівнів АТПО числове значення показника С/Ш і, відповідно, функція ЗВК знижуються.

Характеризуючи кореляційний зв'язок між рівнями АТТГ та показниками С/Ш на частоті 8000 Гц на правому вусі, потрібно відмітити, що у серонегативних осіб він відсутній (коефіцієнт Пірсона дорівнює $-0,227$ при $p=0,366$). У серопозитивних пацієнтів відмічається наявність даного взаємозв'язку ($r=-0,611$, $p<0,001$). Результати, отримані при проведенні кореляційного

аналізу, означають, що при підвищенні рівня АТТГ функція ЗВК внутрішнього вуха у серопозитивних осіб знижується.

На рис. 5 представлено залежність між порушенням функції ЗВК на частоті 8000 Гц та рівнями АТТГ у пацієнтів основної групи. Аналізуючи зв'язок між показниками титрів АТПО та функціональною повноцінністю ЗВК на лівому вусі на частоті 8000 Гц можна сказати, що у серонегативних осіб він був відсутнім ($r=0,157$, $p=0,415$), а у серопозитивних осіб виявлено взаємозв'язок між порушенням функції ЗВК та підвищенням рівня титрів АТПО ($r=-0,611$, $p<0,001$).

З даних, представлених на діаграмі, видно, що у осіб з нормальними показниками титрів антитіл (підгрупа А) кореляційний зв'язок між рівнем АТТГ та показником С/Ш відсутній ($r=-0,061$; $p=0,753$). У серопозитивних за рівнем АТТГ осіб (діаграма В) виявлено залежність порушення функції ЗВК від підвищення рівня АТТГ ($r=-0,547$, $p<0,001$).

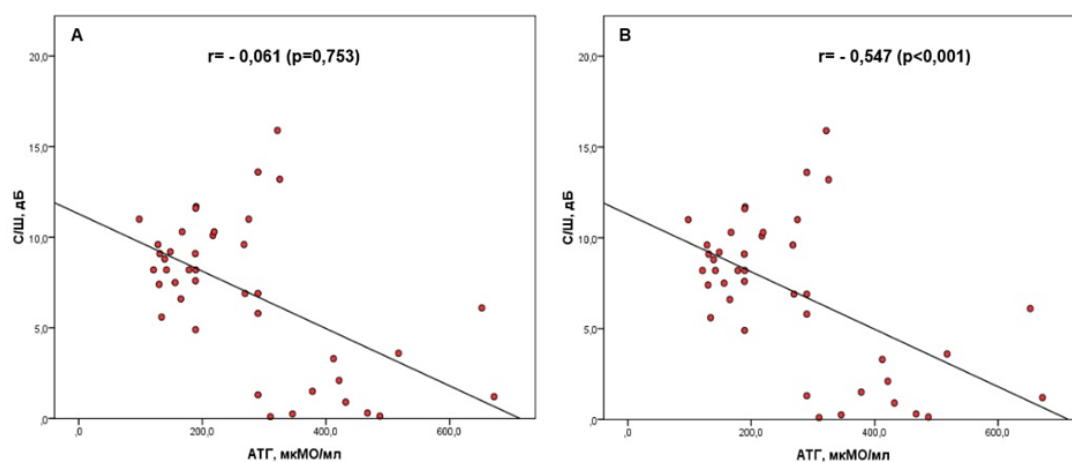


Рис. 5. Графічне відображення кореляційного зв'язку між показниками титрів АТТГ та функціональною повноцінністю ЗВК при дослідженні лівого вуха осіб основної групи на частоті 8000 Гц (А – пацієнти з нормальними показниками титрів антитіл, В – пацієнти з підвищеними відносно норми титрами антитіл).

Отже, при проведенні кореляційного аналізу встановлено кореляційний зв'язок між функцією ЗВК внутрішнього вуха на частоті 8000 Гц та рівнями АТПО та АТТГ у підгрупі хворих з підвищеними відносно норми титрами антитіл. Тобто, це означає, що при підвищенні титрів АТПО і АТТГ на частоті 8000 Гц частотність по-

рушення функції волоскових клітин збільшується.

Нами також було проведено аналогічний аналіз на частоті 5714 Гц. У серонегативних за рівнем АТПО осіб, при аналізі результатів дослідження на частоті 5714 Гц на правому вусі коефіцієнт кореляції Пірсона дорівнював $0,004$ при $p=0,989$, у серопо-

зитивних осіб цей коефіцієнт склав $r=0,003$ ($p=0,983$). Судячи з отриманих результатів, кореляційний зв'язок між рівнем АТПО та порушенням функції ЗВК відсутні. Результати кореляційного аналізу при дослідженні на лівому вусі наведено на рис. 6. Спостері-

гається відсутність кореляційного зв'язку у серонегативних осіб (діаграма А) ($r=0,192$; $p=0,511$), а у осіб з підвищеними відносно норми титрами антитіл спостерігається залежність порушення функції ЗВК від підвищення рівня АТПО ($r= -0,327$, $p=0,028$).

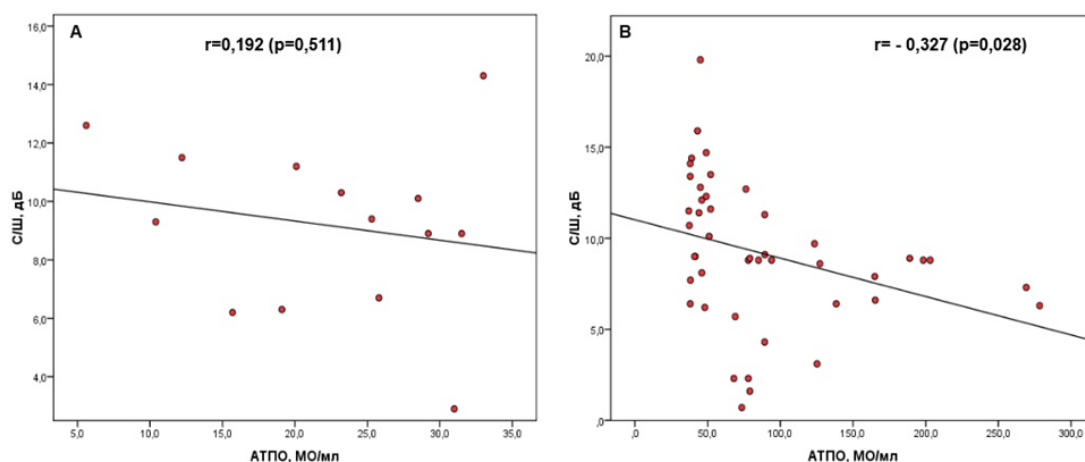


Рис. 6. Графічне відображення кореляційного зв'язку між показниками титрів АТПО та функціональною повноцінністю ЗВК при дослідженні лівого вуха осіб основної групи на частоті 5714 Гц (А – пацієнти з нормальними показниками титрів антитіл, В – пацієнти з підвищеними відносно норми титрами антитіл).

Аналізуючи кореляційний зв'язок між показниками титрів АТТГ та функціональною повноцінністю ЗВК на правому вусі на частоті 5714 Гц встановлено, що в обох підгрупах основної групи кореляційний зв'язок був відсутнім: у серонегативних осіб коефіцієнт кореляції склав $r=0,078$ ($p=0,757$), у серопозитивних осіб – $r=0,015$ ($p=0,927$). При дослідженні, проведеному на лівому вусі, відмічено відсутність кореляційного зв'язку у серонегативних осіб ($r=0,249$ при $p=0,319$), а при аналізі показників у серопозитивній підгрупі коефіцієнт кореляції Пірсона дорівнював $-0,342$ ($p=0,029$), що свідчить про наявність достовірного зв'язку між підвищенням титрів АТТГ та погіршенням слуху. Отже, підсумовуючи результати проведеного кореляційного аналізу на частоті 5714 Гц можна сказати, що достовірний зв'язок спостерігався в серопозитивній підгрупі (рівні АТПО і АТТГ перевищували нормальні рівні) хворих на АІТ в фазі еутиреозу.

При проведенні кореляційного аналізу у підгрупі серопозитивних осіб коефіцієнт

Пірсона показав наявність зворотного і достовірного зв'язку між функціональною повноцінністю ЗВК і рівнями аутоімунної активності в ЩЗ (тобто, рівнями АТПО і АТТГ) на частоті 8000 Гц з обох сторін, а на частоті 5714 Гц – між функцією ЗВК і рівнем АТПО та АТТГ при дослідженні лівого вуха. Це доводить негативний вплив на функцію ЗВК підвищення рівня АТПО і АТТГ в даному частотному діапазоні.

Висновки

У хворих на АІТ у фазі еутиреозу мають місце порушення функції ЗВК, про що свідчать отримані нами дані реєстрації ПСОАЕ в діапазоні частот 5714-8000 Гц. При цьому частота ураження функції ЗВК у діапазоні частот 5714-8000 Гц в осіб, хворих на АІТ майже в три рази перевищує показники в контрольній групі.

Після виключення впливу вікового і гендерного фактору зберігається статистично достовірний зворотній кореляційний зв'язок між рівнями титрів АТПО і АТТГ та

функцією ЗВК на частоті 8000 Гц з обох сторін, що може свідчити про наявність впливу підвищеного рівня антитіл на функцію внутрішнього вуха хворих на АІТ.

Отримані нами дані свідчать про доцільність дослідження функції ЗВК мето-

дом ПСОАЕ навіть у випадку, коли хворі на аутоімунний тиреодит не висувають скарг на порушення слуху, оскільки це допоможе виявити можливі ранні зміни функції слухового рецептору у таких пацієнтів.

Література

1. La Frachi S. Disorders of thyroid gland // Nelson Textbook of Pediatrics, Elsevier, Saunders. – 2004. – №17. – P. 1879-1880.
2. Nandi-Munshi D., Taplin C.E. Thyroid-related neurological disorders and complications in children // Pediatric Neurology. – 2015. – №52. – P. 373-382.
3. Melse-Boonstra A., Mackenzie I. Iodine deficiency, thyroid function and hearing deficit: a review // Nutr. Res. Rev. – 2013. – №26. – P. 110-117.
4. Francois M., Bonfils P., Leger J. Role of congenital hypothyroidism in hearing loss in children // J. Pediatr. – 1994. – №124. – P. 444-446.
5. Soriguer F., Millon M.C., Munoz R. The auditory threshold in a school-age population is related to iodine intake and thyroid function // Thyroid. – 2000. – №10. – P. 991-999.
6. Brucker-Davis F., Skarulis M.C., Pikus A. Prevalence and mechanisms of hearing loss in patients with resistance to thyroid hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – №81. – P. 2768-2772.
7. Miyagawa M., Nishio S.Y., Usami S. Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients caused by SLC26A4 mutations in the Japanese: a large cohort study, Deafness Gene Study Consortium // J. Hum. Genet. – 2014. – №38. – P. 262-268.
8. Knipper M., Gestwa L., Ten Cate W.J. Distinct thyroid hormone-dependent expression of TrKB and p75NGFR in non-neuronal cells during the critical TH-dependent period of the cochlea // J. Neurobiology. – 1999. – №38. – P. 338-356.
9. Gawron W., Pospiech L., Noczanski A., Erendors-Raczkowska K. Electrophysiological tests of the hearing organ in Hashimoto's disease // Journal of Pediatric Endocrinology&Metabolism. – 2004. – № 17. – P. 27-32.
10. Arduc A., Isik S., Allusoglu S. Evaluation of hearing function in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis // Endocrine. – 2015. – Режим доступу к ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25963023>.
11. Lautermann J., Cate W.J. Postnatal expression of the alpha-thyroid hormone receptor in the rat cochlea // Hearing research. – 1997. – №107. – P. 23-28.
12. Scott D.A., Wang, Kreman T. M., Sheffield V. C. The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein // Nature Genetics. – 1999. – №21. – P. 440-443.
13. Scott D. A., Karniski L.P. Human pendrin expressed in *Xenopus laevis* oocytes mediates chloride/formate exchange // American Journal of Physiology. Cell Physiology. – 2000. – №278. – P. 207-218.
14. Patterson C., Runge M.S. Principles of molecular medicine. – Totowa: Humana Press. – 2006. – 957 p.
15. Bizhanova A., Kopp S. Controversies concerning the role of pendrin as an apical iodide transporter in thyroid follicular cells // Cellular Physiology and Biochemistry. – 2011. – №28. – P. 485-490.
16. Hyoung M.K., Wangemann P. Failure of Fluid Absorption in the Endolymphatic Sac Initiates Cochlear Enlargement that Leads to Deafness in Mice Lacking Pendrin Expression // PLOS ONE. – 2010. – №5.
17. Morita S., Suzuki M., Iizuka K. Non-organic hearing loss in childhood // J. Pediatric Otorhinolaryngology. – 2010. – №74. – P. 441-446.
18. Reavis K. M., McMillan G., Austin D. Distortion-product otoacoustic emission test performance for ototoxicity monitoring // Ear Hear. – 2011. – №32. – P. 61-74.
19. Botelho C.T., Carvalho S. A., Silva I.N. Increased prevalence of early cochlear damage in young patients with type 1 diabetes detected by distortion product otoacoustic emissions // Int. J. Audiol. – 2014. – №53. – P. 402-408.
20. McMillan G.P., Konrad-Martin D., Dille M.F. Accuracy of distortion-product otoacoustic emissions-based ototoxicity monitoring using various primary frequency step-sizes // Int. J. Audiol. – 2012. – №51. – P. 689-696.
21. Al-Noury K. Distortion product otoacoustic emissions for the screening of cochlear damage in children treated with cisplatin // Laryngoscope. – 2011. – №121. – P. 1081-1084.
22. Яценко К.В., Березовський В.А., Деева Ю.В. Вплив переривчастої нормобаричної гіпоксії на стан ЦНС та мозкового кровообігу у дітей з ДЦП // Фізіол. журн. – 2012. – №58. – С. 77-84.

References

1. La Frachi S Disorders of thyroid gland. Nelson Textbook of Pediatrics, Elsevier, Saunders. 2004;(17):1879-80.
2. Nandi-Munshi D, Taplin CE Thyroid-related neurological disorders and complications in children. Pediatric Neurology. 2015;(52):373-82.
3. Melse-Boonstra A, Mackenzie I Iodine deficiency, thyroid function and hearing deficit: a review. Nutr. Res. Rev. 2013;(26):110-7.
4. Francois M, Bonfils P, Leger J. Role of congenital hypothyroidism in hearing loss in children. J. Pediatr. 1994; (124):444-6.
5. Soriguer F, Millon MC, Munoz R. The auditory threshold in a school-age population is related to iodine intake and thyroid function. Thyroid. 2000;(10):991-9.
6. Brucker-Davis F, Skarulis MC, Pikus A Prevalence and mechanisms of hearing loss in patients with resistance to thyroid hormone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996;(81):2768-72.
7. Miyagawa M, Nishio SY, Usami S Mutation spectrum and genotype-phenotype correlation of hearing loss patients caused by SLC26A4 mutations in the Japanese: a large cohort study, Deafness Gene Study Consortium. J. Hum. Genet. 2014;(38):262-8.
8. Knipper M, Gestwa L, Ten Cate WJ Distinct thyroid hormone-dependent expression of TrKB and p75NGFR in non-neuronal cells during the critical TH-dependent period of the cochlea. J. Neurobiology. 1999;(38):338-56.
9. Gawron W, Pospiech L, Noczenski A, Erendors-Raczkowska K Electrophysiological tests of the hearing organ in Hashimoto's disease. Journal of Pediatric Endocrinology&Metabolism. 2004;(17): 27-32.
10. Arduc A, Isik S, Allusoglu S. Evaluation of hearing function in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis. Endocrine. 2015: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25963023>.
11. Lautermann J, Cate WJ Postnatal expression of the alpha-thyroid hormone receptor in the rat cochlea. Hearing research. 1997;(107):23-8.
12. Scott DA, Wang, Kreman TM, Sheffield VC The Pendred syndrome gene encodes a chloride-iodide transport protein. Nature Genetics. 1999;(21):440-3.
13. Scott DA, Karniski LP Human pendrin expressed in *Xenopus laevis* oocytes mediates chloride / formate exchange. American Journal of Physiology. Cell Physiology. 2000;(278):207-18.
14. Patterson C, Runge MS Principles of molecular medicine. Totowa: Humana Press. 2006:957 p.
15. Bizhanova A, Kopp S Controversies concerning the role of pendrin as an apical iodide transporter in thyroid follicular cells. Cellular Physiology and Biochemistry. 2011;(28):485-90.
16. Hyoung MK, Wangemann P Failure of Fluid Absorption in the Endolymphatic Sac Initiates Cochlear Enlargement that Leads to Deafness in Mice Lacking Pendrin Expression. PLOS ONE. 2010;(5).
17. Morita S, Suzuki M, Iizuka K Non-organic hearing loss in childhood. J. Pediatric Otorhinolaryngology. 2010; (74):441-6.
18. Reavis KM, McMillan G, Austin D Distortion-product otoacoustic emission test performance for ototoxicity monitoring. Ear Hear. 2011;(32):61-74.
19. Botelho CT, Carvalho SA, Silva IN Increased prevalence of early cochlear damage in young patients with type 1 diabetes detected by distortion product otoacoustic emissions. Int. J. Audiol. 2014;(53):402-8.
20. McMillan GP, Konrad-Martin D, Dille MF Accuracy of distortion-product otoacoustic emissions-based ototoxicity monitoring using various primary frequency step-sizes. Int. J. Audiol. 2012;(51):689-96.
21. Al-Noury K Distortion product otoacoustic emissions for the screening of cochlear damage in children treated with cisplatin. Laryngoscope. 2011;(121):1081-4.
22. Yatsenko KV, Berezovsky VA, Deeva YuV Influence of intermittent normobaric hypoxia on the state of the CNS and cerebral circulation in children with cerebral palsy. Physiological journal. 2012;(58):77-84. Ukrainian.

Надійшла до редакції 24.02.17

© О.М. Науменко, Ю.В. Деєва, М.В. Тарасенко, Н.М. Кобиляк, 2018

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ВНУТРЕННЕГО УХА У ПАЦИЕНТОВ С АУТОИМУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ В СТАДИИ ЭУТИРЕОЗА

Науменко А.Н., Деева Ю.В., Тарасенко М.В., Кобыляк Н.Н. (Киев)

А н н о т а ц и я

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является наиболее распространенным аутоиммунным заболеванием щитовидной железы (ЩЖ) и наиболее частой причиной гипотиреоза. Функция щитовидной железы может варьировать от эутиреоза к гипотиреозу или гипертиреозу. АИТ является многогранным заболеванием с меняющимися клинико-патологическими проявлениями, в том числе – нарушением слуха.

Исследованиями некоторых авторов показано наличие статистически достоверной зависимости между повышением аутоиммунной активности в ЩЖ и повышением порогов слуховой чувствительности по данным тональной аудиометрии, а также увеличением латентности волны I и продолжительности межпиковых интервалов III-V КСВП. Объясняется это, по мнению исследователей, тем, что во внутреннем ухе присутствуют рецепторы к альфа-тироксину, который принимает активное участие в нормальном формировании внутреннего уха. Еще одна теория взаимосвязи АИТ и сенсоневральной тугоухости заключается в возникновении специфического аутоиммунного васкулита и, как следствие, постепенного ухудшения метаболизма в клетках внутреннего уха

Цель исследования – определить связь между нарушением функции наружных волосковых клеток (НВК) и наличием АИТ в стадии эутиреоза.

Материалы и методы. Для исследования были отобраны 59 больных с АИТ без нарушения функции щитовидной железы, но с повышенными показателями титров АТПО и АТТГ. Больные с «екстратиреоидной» патологией исключались из исследования. Контрольную группу составили 29 здоровых людей, без острой или хронической патологии органов эндокринной, сердечно-сосудистой систем и ЛОР-органов. Возраст больных колебался от 22 до 48 лет и в среднем составил $33,25 \pm 6,32$. Перед исследованием больные были обследованы врачом-эндокринологом: было проведено определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4), свободного трийодтиронина (Т3), антител к тиреоглобулину, антител к тиреопероксидазе.

Функцию НВК внутреннего уха оценивали с помощью регистрации отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ПСОАЕ) на аппарате для объективной аудиометрии «Нейро-Аудио». Для статистической обработки данных использовалась программа SPSS Statistics 17. Коэффициент внутриклассовой корреляции (ИСС) определялся с целью анализа симметричности нарушений. Выполнен корреляционный анализ, при котором определялась связь между уровнями АТПО, АТТГ и нарушением функции НВК. Исследования проводились в диапазоне частот 5714-8000 Гц

Результаты. У больных основной группы средний уровень тиреотропного гормона (ТТГ) составлял $2,74 \pm 0,83$ мкМО/мл; Т3 свободного – $3,28 \pm 0,47$ пг/мл; Т4 свободного – $1,20 \pm 0,195$ нг/дл. Среднее содержание АТТГ у лиц основной группы составило $207,83 \pm 20,04$ мкМО/мл; контрольной – $76,20 \pm 2,08$ мкМО/мл ($p > 0,001$); АТПО – $72,18 \pm 7,89$ МЕ/мл и $14,82 \pm 1,39$ МЕ/мл, соответственно ($p > 0,001$).

Нарушение функции НВК в частотном диапазоне 5714-8000 Гц при обследовании правого уха пациентов с АИТ составляло 40,7% случаев, в контрольной группе – 13,8% ($p = 0,011$). Частота выявления пациентов с АИТ с нарушением функции НВК при исследовании левого уха составила 37,3%, что достоверно отличалось от показателя контрольной группы (13,8%) ($p = 0,023$). При анализе одномоментного поражения правого и левого уха получен следующий результат – коэффициент ИСС составил 0,925 (95 ДИ – 0,874-0,955, $p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о высокой симметричности нарушения функции НВК на частоте 8000 Гц.

Выводы. У больных АИТ в фазе эутиреоза имеют место нарушения функции НВК, о чем свидетельствуют полученные нами данные регистрации ПСОАЕ в диапазоне частот 5714-8000 Гц. При этом частота поражения функции НВК у больных АИТ почти в 3 раза превышает показатели в контрольной группе.

Установлено наличие статистически достоверной обратной корреляционной связи между уровнями титров АТПО и АТТГ и функцией НВК на частоте 8000 Гц с обеих сторон, что может свидетельствовать о наличии влияния повышенного уровня антител на функцию внутреннего уха больных АИТ.

Полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности исследования функции НВК с использованием метода отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ПСОАЭ) даже в случае, когда больные аутоиммунным тиреоидитом не предъявляют жалоб на нарушение слуха, поскольку это поможет выявить возможные ранние изменения функции слухового рецептора у таких пациентов.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, тиреопероксидаза, тиреоглобулин, наружные волосковые клетки, отоакустическая эмиссия, статистическая обработка данных.

INNER EAR STRUCTURES DYSFUNCTION IN HASHIMOTO DISEASE PATIENTS IN EUTHYROID PHASE

Naumenko AN, Deyeva YV, Tarasenko VM, Kobyliak NN

Bogomolets National medical university; Department of otorhinolaryngology (Kiev, Ukraine)
e-mail: maksim19t@gmail.com

Abstract

Autoimmune thyroiditis (AIT) is the most common autoimmune disease thyroid gland (TG) and the most common cause of hypothyroidism. Thyroid function can vary from euthyroidism to hypothyroidism or hyperthyroidism. AIT is a multifaceted disease with the changing clinical and pathological manifestations, including - hearing impairment.

Studies of some authors have shown the presence of a statistically significant dependence of autoimmune activity in the thyroid gland and an increase in the thresholds of auditory sensitivity by data of tonal audiometry, as well as an increase in the latency of wave I and the duration of intervals III-V of the BAEP. This is explained, in the opinion of researchers, by the fact that in the inner ear there are receptors to alpha-thyroxine, which takes an active part in the normal forming the inner ear. Another theory of the relationship between AIT and sensorineural hearing loss is the emergence of specific autoimmune vasculitis and, as a consequence, gradual deterioration metabolism in the cells of the inner ear

The aim of the study was to determine the relationship between the impairment of the function of outer hair cells (OHC) and the presence of AIT in the stage of euthyroidism.

Materials and methods: We investigated 59 patients with euthyroid AIT (with increased indices of ATPO and ATTG titers). Patients with "extrathyroid" pathology were excluded from the study. The control group consisted of 29 healthy people, without acute or chronic pathology of endocrine, cardiovascular and ENT organs. The age of patients ranged from 22 to 48 years and averaged 33.25 ± 6.32 . Before the study, were examined by endocrinologist: the levels of thyrotropic hormone (TTG), free thyroxine (T4), free triiodothyronine (T3), antibodies to thyroglobulin, antibodies to thyroid peroxidase.

The function of the OHC of the inner ear was assessed by recording the otoacoustic emission at frequency of the distortion product (DPOAE) on the apparatus for objective audiometry "Neuro-Audio". For statistical processing of data, we used the SPSS 17 programe. The coefficient of intraclass correlation (ICC) was determined to analyze the symmetry of the disturbances. We use corrective analysis, which determined the relationship between the levels of ATPO, ATTG, and impaired OHC function. The studies were carried out in the frequency range 5714-8000 Hz

Results: In patients of the main group, the average level of thyroid-stimulating hormone (TSH) 2.74 ± 0.83 mkIU/ml; T3 free - 3.28 ± 0.47 pg/ml; T4 free - $1,20 \pm 0,195$ ng/dL. The average of TGab in the persons of the main group was 207.83 ± 20.04 μ MO/ml; control - 76.20 ± 2.08 mkIU/ml ($p > 0.001$); TPab - 72.18 ± 7.89 IU/ml and 14.82 ± 1.39 IU/ml, ($p > 0.001$).

Disturbance of the OHC function in the frequency range of 5714-8000 Hz of the right ear examination patients with AIT comprised 40.7% of cases, in the control group - 13.8% ($p = 0.011$). Frequency of detection patients with AIT with violation of the OHC function in the study of the left ear was 37.3%, which is significant. It was correctly different from that of the control group (13.8%) ($p = 0.023$). When analyzing one-stage lesions of the right and left ear, the following result was obtained: the ICC coefficient was 0.925 (95 TI 0.874-0.955, $p < 0.001$). The obtained results indicate a high symmetry of the of the OHC function injury at a frequency of 8000 Hz.

Conclusions. In euthyroid AIT patients there are violations of the OHC function, as evidenced by the data obtained from the DPOAE registration in the frequency range 5714-8000 Hz. The incidence of OHC failure in patients with AIT is almost 3 times higher than in the control group.

The presence of a statistically significant inverse correlation between levels TPab and TGab levels and the OHC function at a frequency of 8000 Hz on both sides, which may indicate the presence of the effect of elevated antibody levels on the function of the inner ear of euthyroid AIT patients.

The data obtained by us testify to the expediency of studying the function of the NEC with use of the method of otoacoustic emission at the frequency of the distortion product (DPOAE) when patients with autoimmune thyroiditis do not complain about hearing impairment, as this will help to identify possible early changes in the function of the auditory receptor in such patients.

Key words: autoimmune thyroiditis, thyroid peroxidase, thyroglobulin, outer hair cells, otoacoustic emission, statistical data processing.