

Тарасенко М.В., Кобыляк Н.Н., Деева Ю.В., Науменко А.Н.
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Tarasenko M., Kobyliak N., Dieieva Yu., Naumenko A.
Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Анализ влияния аутоиммунного процесса в щитовидной железе на функциональное состояние наружных волосковых клеток внутреннего уха пациентов

Influence analysis of the autoimmune process in thyroid on functional status of the outer hair cells of the patients' inner ear

Резюме

Мы исследовали нарушения функции наружных волосковых клеток (НВК) внутреннего уха человека в диапазоне частот 5714–8000 Гц у пациентов с АИТ в стадии эутиреоза при АИТ. Нашим заданием было исследовать степень и уровень влияния факторов аутоагрессии при АИТ на слуховую функцию пациентов, которые не имеют субъективных ощущений снижения слуха. Возраст исследуемых в среднем составлял $33,25 \pm 6,32$ года. Количество лиц основной группы – 59 человек. Контрольная группа была представлена 29 условно здоровыми особами. Каждому из исследуемых было проведено определение уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (Т4), свободного трийодтиронина (Т3), антител к тиреопероксидазе (АТПО), антител к тиреоглобулину (АТТГ). Функцию наружных волосковых клеток (НВК) внутреннего уха оценивали с помощью регистрации отоакустической эмиссии на частоте продуктов искажения (ПСО-АЭ). Оценивалась зависимость соотношения показателей сигнал/шум (С/Ш) от уровней АТПО и АТТГ в крови исследуемых. Для статистической обработки данных использовалась программа Statistical Package for the Social Sciences 17. Для подтверждения статистической достоверности и наличия взаимосвязи был применен метод Tukey's Post hoc analysis, кроме того, определялась корреляционная связь между возрастом, полом, уровнем Т3, Т4, ТТГ, АТПО и АТТГ и функцией НВК внутреннего уха исследуемых. Полученные результаты показали повышение активности аутоиммунного процесса в щитовидной железе (ЩЖ) у лиц основной группы и нормальные показатели функции ЩЖ у лиц обеих групп. При исследовании зависимости показателя С/Ш от уровней АТПО и АТТГ получены результаты, свидетельствующие о статистически достоверной зависимости между повышением активности аутоиммунного процесса и снижением функции НВК в диапазоне частот 5714–8000 Гц. Установлена достоверная, прямая корреляционная связь между полом лиц и слуховой функцией на частоте 5714 Гц с обеих сторон и 8000 Гц справа. Установлена достоверная, обратная корреляционная связь между повышением уровней АТПО и АТТГ и функцией структур внутреннего уха. Кроме того, при исключении гендерного и возрастного воздействия коэффициент корреляции Пирсона имеет неизменно отрицательное значение (обратная связь) и является статистически достоверным.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, сенсоневральная тугоухость, отоакустическая эмиссия на частоте продуктов искажения, статистический анализ.

Abstract

The function of the outer hair cells (OHC) in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis (AIT) was investigated in frequency range of 5714–8000 Hz. Our aim was to measure of AIT factors influence on auditory function in patients with no subjective sensations of hearing loss. For this study we selected patients with euthyroid AIT. Patients' average age on 33.25 ± 6.32 years. The main group consisted of 59 people. The control group was presented by 29 relatively healthy individuals, without AIT and normal hearing function. Each patient was determined the levels of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (T4), free triiodothyronine (T3), thyroid peroxidase antibodies (TPAb), thyroglobulin antibodies (TGAb). The function of the outer hair cells (OHC) of the inner ear was assessed by the registration of distortion product otoacoustic emission (DPOAE). We estimated dependency of DPOAE data on TPAb and TGAb levels in the patients' blood tests. We used program Statistical Package for the Social Sciences 17 for statistical data. Tukey's Post hoc analysis was used to confirm statistical reliability. In addition, for confirming of the presence of the relationship a correlation analysis was established between age, sex, T3, T4, TTG, APPO and ATTG levels and the function of the inner ear OHC of the subjects. In the study of dependency between DPOAE data and TPAb, TGAb levels we indicated a statistically significant correlation between increased activity of autoimmune process and decrease OHC function in the frequency range of 5714–8000 Hz. A reliable, direct correlation was established between the sex of individuals and the auditory function at a frequency of 5714 Hz on both sides and 8000 Hz on the right. A reliable, inverse correlation was established between the increase in the levels of TPAb and TGAb and the function of the structures of the inner ear. In addition, with the exclusion of gender and age effects, the Pearson correlation coefficient has always a negative value (feedback) and is statistically reliable. **Keywords:** autoimmune thyroiditis, sensorineural hearing loss, distortion product otoacoustic emission, statistical analysis.

■ ВВЕДЕНИЕ

В процессе ознакомления с данными мировой литературы становится понятным, что внутреннее ухо человека является не только сверхчувствительной структурой к факторам оксигенации, а также имеет высокую степень иммунореактивности. Гематолабиринтный барьер подробно описан во время многих исследований [1]. Harris и другие в 1985 году описали экспериментальную модель иммуно-индуцированной сенсоневральной тугоухости (СНТ) у животных, которые были предварительно сенсибилизированы антигеном [2]. По нашему мнению, основная идея исследований такого рода заключается в подтверждении многогранности воздействия на организм, как системного (органоспецифического) аутоиммунного процесса, так и органоспецифического аутоиммунного процесса. В нашем исследовании рассматривается влияние специфического аутоиммунного процесса в щитовидной железе на функциональное состояние слуховой системы организма.

Распространенность аутоиммунного тиреоидита (АИТ) трудно оценить, поскольку в эутиреоидной фазе он почти не имеет точных клинических проявлений и соответствующих диагностических признаков. По данным ВОЗ, носительство антител к тиреоглобулину (АТТГ), тиреопероксидазе (АТПО) и гипотиреоза примерно в 10 раз выше у женщин,

по сравнению с мужчинами. АИТ в 70–80% является причиной случаев первичного гипотиреоза. Распространенность его составляет 2% в общей популяции [3].

АИТ составляет 20–30% тиреоидной патологии в Украине. Распространенность тиреоидита в Украине за последние 10 лет выросла на 68%, а в пересчете на 100 тыс. населения – на 82%. Распространенность АИТ колеблется от 0,1 до 1,2% у детей и 6–11% у женщин старше 60 лет. АИТ в 4–8 раз чаще наблюдается у женщин трудоспособного возраста, чем у мужчин, и в последнее время есть тенденция к заболеваемости в более молодом возрасте. Субклинический тиреоидит и циркулирующие антитела находят у 10–15% практически здоровых лиц, находящихся в состоянии эутиреоза [4].

По нашему мнению, современный этап развития оториноларингологии требует проведения своевременного и всестороннего обследования пациентов, у которых есть риск развития прогрессирующих нарушений слуха. Своевременное использование объективных методов аудиометрии позволит в перспективе предупредить тяжелые и необратимые нарушения слуха и даст возможность скорректировать выявленные проблемы медикаментозной терапией, не применяя слухопротезирования.

Gawron и соавторы после проведения электрофизиологических тестов по исследованию слуховой функции у пациентов с АИТ установили наличие субклинических нарушений слуха, то есть у пациентов с АИТ было нарушение слуха, но данная проблема не имела явных клинических проявлений [5].

Для того чтобы понять механизмы развития такого сложного полиэтиологического заболевания, как СНТ, необходимы глубокие знания тонких механизмов функционирования слухового анализатора в нормальных физиологических условиях и при патологии. Это касается прежде всего изучения сложных биохимических и электрофизиологических процессов, происходящих в слуховой системе, исследования ультраструктуры внутреннего уха и слуховых путей, метаболических процессов и др. СНТ может быть вторичной при заболеваниях, которые сначала вызывают кондуктивную или смешанную тугоухость, а со временем приводят к функциональным и органическим изменениям рецепторных клеток спирального органа. Так происходит при хроническом гнойном среднем отите, адгезивном среднем отите, отосклерозе и болезни Меньера (В.И. Усачев, 2000; Timen, Kuzuk, 2000) [6].

Многие авторы научных статей, которые исследовали взаимосвязь органоспецифических аутоиммунных заболеваний и СНТ, пишут о наличии статистически достоверной связи между основной патологией и потерей или ухудшением слуха.

Veldman (1984) описывает наличие гематолабиринтного барьера, который является своеобразной аналогией гематоэнцефалического. Благодаря этому структуры внутреннего уха имеют особую иммунологическую реактивность, при нарушении регуляции которой запускаются механизмы аутоагрессии по отношению к клеткам и ультраструктурам [7].

Levent Renda (2015) при исследовании слуха у детей с АИТ в фазе эутиреоза описывает наличие статистически достоверной связи между повышением уровней АТПО и АТТГ и повышением порогов слуховой

чувствительности при проведении пороговой тональной аудиометрии. Автор описывает отсутствие достоверности при изучении влияния гендерных и возрастных факторов на слух. Исследователи считают, что так называемый эффект свидетеля, снижение иммунотолерантности структур, перекрестные реакции и генетические факторы могут объяснять возникновение билатеральной СНП при АИТ [8].

W. Gawron с коллегами (2004) описывает результаты электрофизиологических исследований слуховой функции у детей с АИТ без нарушения функции щитовидной железы. Исследования проводились с помощью регистрации КСВП. Автор нашел статистически достоверную зависимость между повышением аутоиммунной активности в ЩЖ и увеличением латентности волны I и продолжительности межпиковых интервалов III–V. Объясняет он это 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 СНП этих авторов заключается в возникновении специфического аутоиммунного васкулита и, как следствие, постепенного ухудшения метаболизма в клетках внутреннего уха [5].

A. Arduc с коллегами (2015), проводя пороговую тональную аудиометрию у пациентов с АИТ в фазе эутиреоза, нашел достоверную прямую корреляционную связь между повышением концентрации АТТГ и повышением порогов слуховой чувствительности. Нейронная дегенерация, гиперпродукция эндолимфы, фиброзная пролиферация тканей, сжатие перилимфатического пространства и атрофия органа Корти – вот несколько наиболее вероятных этиологических факторов, вызывающих ухудшение слуха при АИТ, по их мнению [9].

Изменения длины НВК до 5% от общего определяются непосредственно величиной трансмембранного напряжения, а не изменениями ионного равновесия, утверждает JoAnn McGee (2015). Кроме того, соотношение напряжения и подвижности, наблюдаемых среди НВК, очень нелинейны. В отличие от внутренних волосковых клеток, боковая стенка НВК плотно насыщена частицами, которые являются неотъемлемыми компонентами плазматической мембраны, и считается, что эти частицы являются олигомерами белка [10].

Изменения в положении и форме НВК сопровождаются потоками тока, который отражает нелинейную емкость. Именно движение заряженных частиц в пределах плазматической мембраны и является движущей силой сократимости.

Электрически чувствительный моторный белок, лежащий в основе этого процесса, был определен в 2000 году и получил название престин (SLC26A5), модифицированный белок анионного транспорта, принадлежащий к семейству белков, содержащих растворимый носитель SLC, 26 семьи, 5 ряда. Антитела к престину, которые были локализованы в мембранах НВК, индуцировали развитие иммунореактивности, угнетающей развитие электромотильности.

Хотелось бы вкратце описать процесс образования электромотильности. Результаты последних исследований свидетельствуют, что внутриклеточные ионы Cl действуют как внешние датчики напряжения заряда. В этой модели ионы Cl занимают позицию во внутриклеточной области мембранного белка престина и движутся вдоль электрического

градиента в сторону внеклеточной области во время деполяризации. Это движение заряда создает соответствующее изменение белка, уменьшает его площадь поверхности и сокращает клетку. Во время гиперполяризации происходит противоположное действие, когда ионы Cl движутся к внеклеточному пространству в пределах области белка, хотя анион никогда не перемещается к внеклеточному пространству [11].

Нарушение транскрипции гена, кодирующего белок престин, которое происходит вследствие активации органоспецифических аутоиммунных заболеваний, таких как АИТ, могут быть причиной нарушения слуха, по нашему мнению. Этой теорией можно объяснить неравномерность и избирательность нарушения функции НВК.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение связи нарушения функции НВК в диапазоне частот 5714–8000 Гц у пациентов с АИТ в стадии эутиреоза.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для данного исследования мы отобрали пациентов с АИТ в стадии эутиреоза. Контрольную группу составили здоровые люди без острой или хронической патологии органов эндокринной, сердечно-сосудистой систем и лор-органов в анамнезе. Возраст пациентов колебался от 22 до 48 лет и в среднем составил $33,25 \pm 6,32$ года в обеих группах. Количество лиц основной группы, пациентов с АИТ в фазе эутиреоза, составляло 59 человек, из них 33 женщины и 26 мужчин. Контрольная группа состояла из 29 условно здоровых человек, из них 18 человек женского пола и 11 мужского. Перед исследованием пациенты были обследованы врачом-эндокринологом. Для уточнения диагноза АИТ каждому пациенту основной группы было проведено определение уровней ТТГ, свободного тироксина Т₄, свободного Т₃, АТПО, АТТГ. Оценивалась зависимость функции НВК от уровней АТПО и АТТГ в крови исследуемых. Функцию НВК внутреннего уха оценивали с помощью регистрации ПСОАЭ на аппарате для объективной аудиометрии «Нейро-Аудио». Оценка функции НВК внутреннего уха проводилась по числовым выражениям соотношения С/Ш, которые измеряются в децибелах (дБ), и были получены на следующих частотах правого и левого ушей: 1000 Гц, 1429 Гц, 2000 Гц, 2657 Гц, 4000 Гц, 5714 Гц и 8000 Гц.

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistical Package for the Social Sciences 17. Кроме того, для определения статистической достоверности данных мы использовали дисперсионный анализ (анализ изменчивости признака под влиянием каких-либо контролируемых переменных факторов), именуемый Tukey's Post hoc analysis. Который предусматривает определение статистически достоверных числовых значений, достоверность которых описывается разностью букв (a, b, ab).

Для проведения анализа зависимости между показателями аутоиммунной активности, уровнем гормонов щитовидной железы и поражением слуховой системы у пациентов с АИТ был использован корреляционный анализ. Во время исследования принимали во внимание наличие соответствующей корреляционной связи и числовое значение коэффициента Пирсона между возрастом исследуемых, их полом,

а также показателями ТЗ, Т4 свободных, ТТГ, АТПО и АТТГ. Исследование проводилось только на тех частотных отметках, где предварительно была подтверждена статистическая достоверность полученных данных (5714 Гц и 8000 Гц). Также отдельно анализировались данные по серонегативным и серопозитивным лицам по уровням АТПО и АТТГ.

При проведении анализа данных ПИОАЕ, полученных в результате обследования лиц обеих групп, мы отдельно анализировали показатели на правой (А) и левой (В) стороне для того, чтобы иметь представление о тенденции к симметричности нарушения функции НВК внутреннего уха. В предыдущей нашей работе индексы внутриклассовой корреляции показали высокую степень симметричности нарушения функции НВК.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования функции щитовидной железы у пациентов основной группы и лиц контрольной группы показали, что средний уровень ТТГ у пациентов основной группы составлял $2,74 \pm 0,13$ мкМЕ/мл, средний уровень ТЗ свободного – $3,28 \pm 0,17$ пг/мл, средний уровень Т4 свободного – $1,20 \pm 0,195$ нг/дл, что соответствовало нормальным показателям. Среднее содержание АТТГ у лиц основной группы составило $207,83 \pm 20,04$ мкМЕ/мл, в контрольной группе – $76,20 \pm 2,08$ мкМЕ/мл. Показатели АТПО в основной группе в среднем были на уровне $72,18 \pm 7,89$ МЕ/мл, в контрольной группе – $14,82 \pm 1,39$ МЕ/мл. Данные свидетельствуют о достоверном ($p < 0,001$) повышении показателей аутоиммунной активности в основной группе исследования по сравнению с контрольной группой.

При исследовании функции НВК на частоте 8000 Гц с правой и левой стороны у пациентов с АИТ имело место достоверное по сравнению с контрольной группой снижение показателя С/Ш. С правой стороны у пациентов с АИТ интенсивность показателя составила $6,38 \pm 0,42$ дБ, у лиц контрольной группы – $9,98 \pm 0,42$ дБ. С левой стороны в группе лиц с АИТ показатель С/Ш был $7,43 \pm 0,51$ дБ, у лиц контрольной группы он равен $9,10 \pm 0,63$ дБ. Это означает, что функция НВК на частоте 8000 Гц в основной группе хуже, чем в контрольной.

Результаты, полученные при исследовании показателя С/Ш на частоте 5714 Гц, не имели статистической достоверности. При проведении анализа данных, полученных с правой стороны, выяснилось, что разница между возникающим сигналом от НВК и шумом составила $9,32 \pm 0,51$ дБ, в контрольной группе данное значение было $10,57 \pm 0,69$ дБ. С левой стороны у исследуемых основной группы показатель С/Ш находился на уровне $9,16 \pm 0,48$ дБ, в группе условно здоровых лиц – $10,72 \pm 0,75$ дБ (табл. 1).

По полученным в результате обследования и анализа данным можно сказать, что при проведении регистрации ПИОАЭ на частоте 8000 Гц у лиц с АИТ с обеих сторон функция НВК ниже, чем у представителей контрольной группы.

Для детализации и внесения четкости при исследовании связи между повышением уровней антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе и снижением функции НВК мы проводили деление исследуемых основной группы на серонегативную подгруппу и серопозитивную

Таблица 1

Функциональные показатели работы НВК внутреннего уха в группе лиц с АИТ и контрольной группе при проведении регистрации ПСОАЕ на частотах 8000 Гц и 5714 Гц

Область регистрации/ частота, Гц	Показатель соотношения сигнал/шум, дБ		p
	АИТ (n=59)	Контроль (n=29)	
R8000	6,38±0,42	9,98±0,42	<0,001
L8000	7,43±0,51	9,10±0,63	0,045
R5714	9,32±0,51	10,57±0,69	0,160
L5714	9,16±0,48	10,72±0,75	0,076

подгруппу (рис. 1 и 2). Это разделение зависело от уровней АТПО и АТТГ. Обязательно, по нашему мнению, нужно было учитывать тот факт, что диагноз АИТ ставится пациентам, у которых повышен только один из показателей аутоиммунной активности (имеется в виду АТПО или АТТГ).

При исследовании показателя С/Ш на частоте 8000 Гц на правой стороне у серонегативных лиц (уровень антител не превышает нормальные показатели) с помощью дисперсного анализа определялось его достоверное снижение ($6,48 \pm 0,58$ а дБ) по сравнению с контрольной группой – $9,98 \pm 0,42$ б дБ. У серопозитивных лиц (уровень антител выше нормальных показателей) снижение показателя С/Ш ($6,35 \pm 0,53$ а дБ) по сравнению с контрольной группой ($9,98 \pm 0,42$ б дБ) тоже было статистически достоверным. При сравнении серонегативных и серопозитивных лиц в группе пациентов с АИТ статистически достоверной разницы не выявлено.

На левой стороне у серонегативных лиц показатель С/Ш ($7,88 \pm 0,93$ а дБ) снижен по сравнению с контрольной группой, где он равен $9,01 \pm 0,63$ а дБ, у серопозитивных лиц интенсивность показателя С/Ш составила $7,29 \pm 0,61$ а дБ, что тоже является более низким значением по

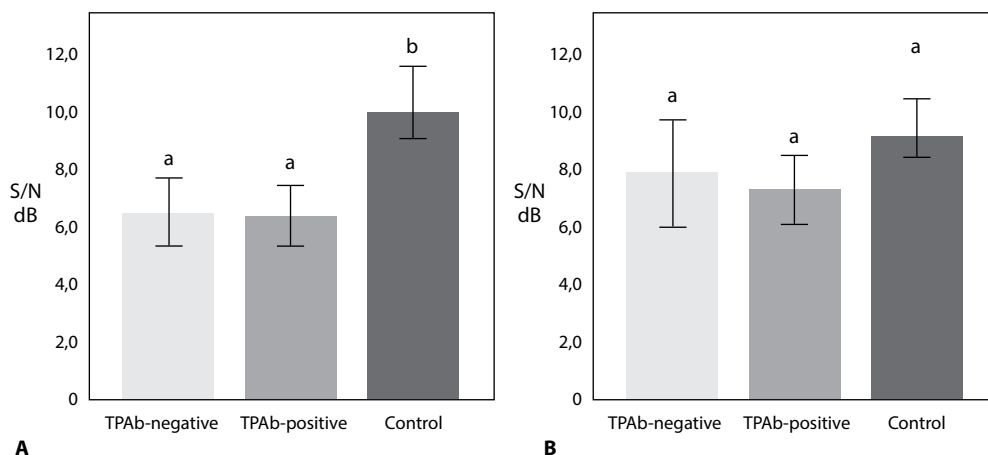


Рис. 1. Зависимость функции НВК внутреннего уха (показатель соотношения С/Ш, дБ) в группе лиц с АИТ и в контрольной группе от уровня АТПО (при совпадении буквенных показателей отношение является статистически недостоверным). А – правая сторона, В – левая сторона

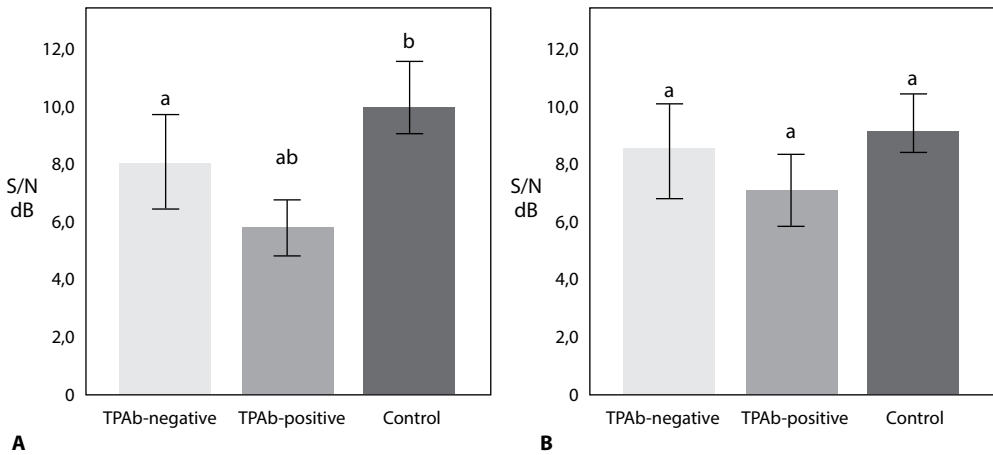


Рис. 2. Зависимость функции НВК внутреннего уха в группе лиц с АИТ и контрольной группе от уровня АТТГ (при совпадении буквенных показателей отношение является статистически недостоверным). А – правая сторона, В – левая сторона

сравнению с контрольной группой ($9,01 \pm 0,63$ а дБ). Статистическая достоверность в этом случае не выявлена. При сравнении серонегативных лиц и серопозитивных лиц в группе пациентов с АИТ статистически достоверная разница отсутствовала.

Из вышеперечисленных данных следует, что при применении дисперсионного анализа функция НВК на частоте 8000 Гц у серонегативных и серопозитивных лиц по отношению к контрольной группе ниже с правой стороны.

При исследовании показателя С/Ш на частоте 5714 Гц на правой стороне у серонегативных лиц есть статистически недостоверное снижение – $9,17 \pm 1,11$ а дБ в сравнении с контрольной группой – $10,57 \pm 0,69$ а дБ, у серопозитивных тоже есть статистически недостоверное снижение показателя С/Ш – $9,37 \pm 0,58$ а дБ, по сравнению с контрольной группой – $10,57 \pm 0,69$ а дБ. При сравнении серонегативных и серопозитивных лиц в группе пациентов с АИТ статистически достоверной разницы не выявлено.

На левой стороне показатель С/Ш у серонегативных лиц находился на уровне $9,18 \pm 0,78$ а дБ, в контрольной группе данная разница равна $10,72 \pm 0,75$ а дБ, статистическая достоверность не выявлена. При условии отсутствия статистической достоверности, показатель С/Ш у серопозитивных лиц был $9,16 \pm 0,59$ а дБ, в контрольной группе – $10,72 \pm 0,75$ а дБ. При сравнении серонегативных и серопозитивных лиц в группе пациентов с АИТ статистическая достоверность не выявлена.

После проведения дисперсионного анализа, исходя из показателей АТПО, мы проанализировали те же данные, используя уровни АТТГ (рис. 2).

Показатель С/Ш на частоте 8000 Гц на правой стороне у серонегативных лиц равен $7,96 \pm 0,82$ ab дБ, что является достоверно более низким значением по сравнению с контрольной группой,

где $C/Ш=9,98\pm 0,42b$ дБ. У серопозитивных лиц тоже имеется статистически достоверное снижение показателя $C/Ш - 5,69\pm 0,46a$ дБ, по сравнению с контрольной группой – $9,98\pm 0,42b$ дБ. При сравнении серонегативных и серопозитивных лиц в группе пациентов с АИТ статистическая достоверность отсутствовала.

На левой стороне показатель $C/Ш$ у серонегативных лиц был на уровне $8,43\pm 0,82a$ дБ, что было более низким и недостоверным значением при сравнении с контрольной группой, в которой разница между сигналом и шумом составила $9,01\pm 0,63a$ дБ.

У серопозитивных лиц сравнение показателя $C/Ш$ ($6,99\pm 0,64a$ дБ) с контрольной группой – $9,01\pm 0,63a$ дБ – статистической достоверностью не подтвердилось. При сравнении серонегативных и серопозитивных лиц в группе пациентов с АИТ статистически достоверной разницы не выявлено.

Данные, полученные в отношении проведенного дисперсионного анализа, исходя из уровня АТТГ говорят о снижении функции НВК на частоте 8000 Гц на правой стороне у серопозитивных лиц основной группы по отношению к контрольной.

При исследовании показателя $C/Ш$ на частоте 5714 Гц на правой стороне у серонегативных лиц констатировалось статистически недостоверное его снижение ($8,66\pm 1,80a$ дБ) по сравнению с контрольной группой ($10,57\pm 0,69a$ дБ).

У серопозитивных лиц показатель $C/Ш$ равен $9,61\pm 0,57a$ дБ, это ниже и недостоверно по сравнению с контрольной группой, где это числовое значение было $10,57\pm 0,69a$ дБ. При сравнении серонегативных и серопозитивных лиц в группе пациентов с АИТ статистически достоверной разницы не выявлено.

На левой стороне у серонегативных лиц определялось статистически недостоверное снижение показателя $C/Ш - 8,92\pm 1,01a$ дБ, по сравнению с контрольной группой – $10,72\pm 0,75a$ дБ. У серопозитивных лиц тоже было статистически недостоверное снижение показателя $C/Ш - 9,27\pm 0,54a$ дБ по сравнению с контрольной группой – $10,72\pm 0,75a$ дБ. При сравнении серонегативных и серопозитивных лиц в группе пациентов с АИТ статистически достоверной разницы не выявлено.

Нами был проведен анализ уровня АТПО, при котором регистрировались показатели $C/Ш$ достаточной силы, и какой уровень антител вызывал отсутствие такого ответа (рис. 3).

Достаточно интенсивный ответ на DP-грамме на частоте 8000 Гц справа регистрируется при показателе АТПО – $48,15\pm 3,90$ МЕ/мл, что является в 2 раза меньше, чем при анализе данного показателя у пациентов с отсутствием положительного ответа на DP-грамме на частоте 8000 Гц справа – $119,05\pm 18,08$ МЕ/мл, доказана статистическая достоверность полученных данных ($p=0,001$). Достаточный по интенсивности ответ на DP-грамме на частоте 8000 Гц слева регистрируется при показателе АТПО – $49,68\pm 4,83$ МЕ/мл, что тоже значительно меньше, чем при анализе данного показателя у пациентов с отсутствием ответа на DP-грамме на частоте 8000 Гц справа – $123,44\pm 18,07$ МЕ/мл, доказана статистическая достоверность полученных данных ($p<0,001$).

Интенсивный ответ на DP-грамме на частоте 5714 Гц справа регистрируется при показателе АТПО – $71,63\pm 0,86$ МЕ/мл, отсутствие

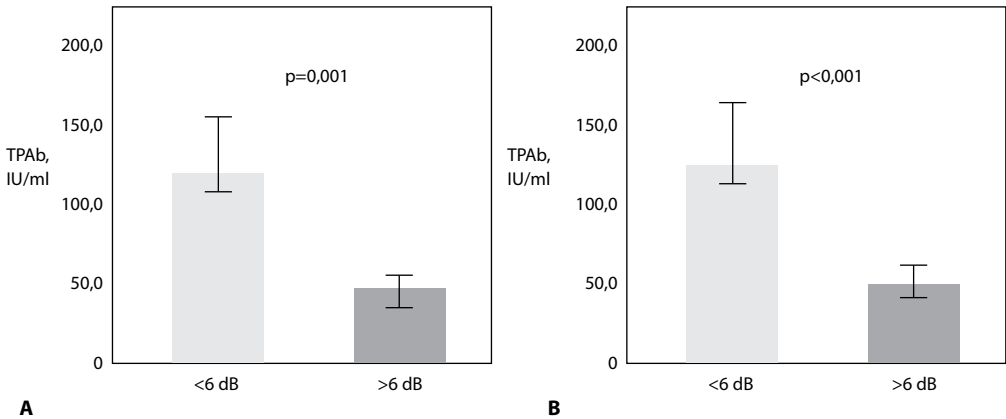


Рис. 3. Показатели АТПО в зависимости от числового выражения функции НВК на DP-граммах у исследуемых основной группы. А – правая сторона, В – левая сторона

интенсивного ответа при АТПО – $76,28 \pm 10,63$ МЕ/мл (статистическая достоверность не выявлена). Достаточный ответ на DP-грамме на частоте 5714 Гц слева регистрируется при показателе АТПО – $71,49 \pm 9,04$ МЕ/мл, отрицательный ответ при АТПО – $76,62 \pm 9,21$ МЕ/мл (статистическая достоверность не выявлена).

Аналогично были определены уровни АТТГ. На рисунке 4 видно, что достаточно интенсивный ответ на DP-грамме на частоте 8000 Гц справа регистрируется при показателе АТТГ – $155,39 \pm 18,49$ мкМЕ/мл, что в 2 раза меньше, чем при анализе данного показателя у пациентов с отсутствием положительного ответа на DP-грамме на частоте 8000 Гц справа – $310,09 \pm 28,09$ мкМЕ/мл, доказана статистическая достоверность полученных данных ($p=0,001$). Достаточно положительный ответ

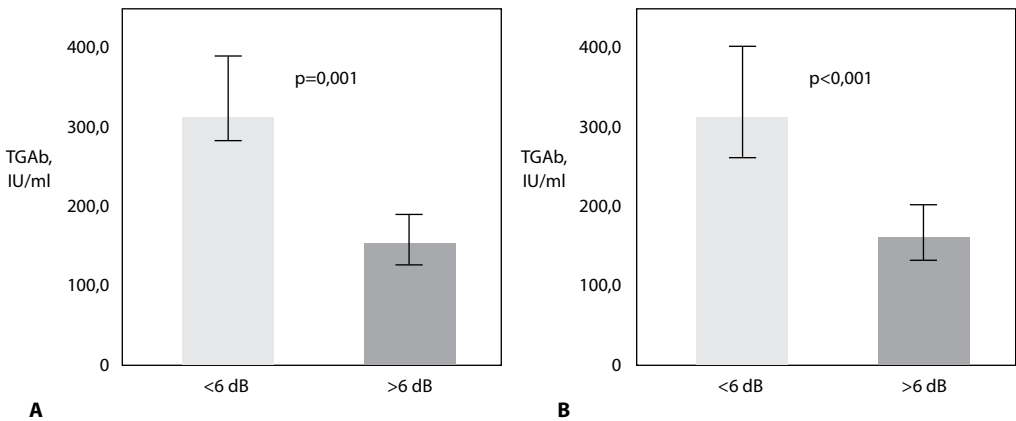


Рис. 4. Показатели АТТГ в зависимости от числового выражения функции НВК на DP-граммах у исследуемых основной группы. А – правая сторона, В – левая сторона

на DP-грамме на частоте 8000 Гц слева регистрируется при показателе АТТГ – $162,43 \pm 18,03$ мкМЕ/мл, то есть значительно меньше, чем при анализе данного показателя у пациентов с отсутствием положительного ответа на DP-грамме на частоте 8000 Гц слева – $311,25 \pm 22,96$ мкМЕ/мл, доказана статистическая достоверность полученных данных ($p=0,004$).

Положительный ответ на DP-грамме на частоте 5714 Гц справа регистрируется при показателе АТТГ – $216,41 \pm 20,93$ мкМЕ/мл, отрицательный ответ при АТПО – $144,14 \pm 15,45$ мкМЕ/мл (статистическая достоверность не выявлена). Положительный ответ на DP-грамме на частоте 5714 Гц слева регистрируется при показателе АТТГ – $211,10 \pm 20,65$ мкМЕ/мл, отрицательный ответ при АТПО – $187,02 \pm 21,07$ мкМЕ/мл (статистическая достоверность не выявлена).

При проведении определения уровней АТПО и АТТГ в зависимости от числового выражения разницы С/Ш (при наличии нормальной функции показатель должен быть выше 6 дБ) было установлено, что уровни антител в несколько раз выше у лиц с отсутствием ответа достаточной интенсивности (С/Ш <6 дБ).

Анализ был проведен и для лиц контрольной группы, результаты которого приведены в табл. 2 и 3.

Было выявлено, что достаточно интенсивный ответ на DP-грамме на частоте 8000 Гц справа регистрируется при показателе АТПО – $11,20 \pm 2,39$ МЕ/мл, при анализе данных сведений у пациентов с показателем С/Ш ниже 6 дБ на DP-грамме на частоте 8000 Гц справа – $15,40 \pm 1,55$ МЕ/мл доказана статистическая недостоверность полученных данных ($p=0,314$). Достаточно положительный ответ на DP-грамме на частоте 8000 Гц слева регистрируется при показателе АТПО – $12,66 \pm 2,72$ МЕ/мл у пациентов с отсутствием положительного ответа на DP-грамме на частоте 8000 Гц слева – $15,07 \pm 1,53$ МЕ/мл, статистическая достоверность полученных данных отсутствует ($p=0,608$).

Таблица 2
Показатели АТПО в зависимости от числового выражения функции НВК на DP-граммах у исследуемых контрольной группы

Сторона исследования/ частота, Гц	АТПО, МЕ/мл		p
	С/Ш>6, дБ	С/Ш<6, дБ	
R8000	$11,20 \pm 2,39$	$15,40 \pm 1,55$	0,314
L8000	$12,66 \pm 2,72$	$15,07 \pm 1,53$	0,608
R5714	$9,00 \pm 2,00$	$15,25 \pm 1,46$	0,264
L5714	$9,00 \pm 2,00$	$15,25 \pm 1,46$	0,264

Таблица 3
Показатели АТТГ в зависимости от числового выражения функции НВК на DP-граммах у исследуемых контрольной группы

Сторона исследования/ частота, Гц	АТТГ, мкМЕ/мл		p
	С/Ш>6, дБ	С/Ш<6, дБ	
R8000	$71,25 \pm 7,99$	$77,00 \pm 2,10$	0,531
L8000	$66,66 \pm 9,26$	$77,30 \pm 2,04$	0,122
R5714	$83,50 \pm 1,50$	$75,86 \pm 2,20$	0,351
L5714	$83,50 \pm 1,50$	$75,86 \pm 2,20$	0,351

При исследовании зависимости уровня соотношения С/Ш у лиц контрольной группы нами было выявлено, что достаточно положительный ответ на DP-грамме на частоте 8000 Гц справа регистрируется при показателе АТГ – $71,25 \pm 7,99$ мкМЕ/мл, при анализе данного показателя у пациентов с отсутствием положительного ответа на DP-грамме на частоте 8000 Гц справа – $77,00 \pm 2,10$ мкМЕ/мл доказана статистическая недостоверность полученных данных ($p=0,531$). Достаточно положительный ответ на DP-грамме на частоте 8000 Гц слева регистрируется при показателе АТГ – $66,66 \pm 9,26$ мкМЕ/мл, у пациентов с отсутствием положительного ответа на DP-грамме на частоте 8000 Гц слева – $77,30 \pm 2,04$ мкМЕ/мл статистическая достоверность полученных данных отсутствует ($p=0,122$).

Достаточно интенсивный показатель С/Ш на DP-грамме на частоте 5714 Гц справа и слева регистрируется при показателе АТПО – $9,00 \pm 2,00$ МЕ/мл, отрицательный ответ при АТПО – $15,25 \pm 1,46$ МЕ/мл (статистическая достоверность не выявлена). Положительный ответ на DP-грамме на частоте 5714 Гц справа и слева регистрируется при показателе АТТГ – $75,86 \pm 2,20$ мкМЕ/мл, отрицательный ответ при АТТГ – $83,5 \pm 1,50$ мкМЕ/мл (статистическая достоверность не выявлена).

Для подтверждения связи повышения аутоиммунной активности в ЩЖ и ухудшения функции НВК внутреннего уха нами был проведен корреляционный анализ у лиц обеих групп.

При проведении корреляционного анализа у представителей основной группы коэффициент корреляции Пирсона показал прямую и достоверную корреляционную связь между полом лица и функциональной полноценностью НВК на частоте 8000 Гц справа и 5714 Гц с обеих сторон. Учитывая полученные ранее данные, которые указывают на достоверно повышенную частотность нарушения функции НВК у лиц женского пола по сравнению с мужским у пациентов с АИТ, можно сделать вывод, что женский пол является предрасполагающим фактором в развитии СНТ при АИТ.

Таблица 4

Показатели корреляционного анализа, проведенного у лиц основной группы

Показатели	R8000		L8000		R5714		L5714	
	значение	статус	значение	статус	значение	статус	значение	статус
Возраст	0,003 (0,979)	исключено	0,177 (0,179)	исключено	0,149 (0,261)	исключено	0,103 (0,438)	исключено
Пол	0,277 (0,034)*	исключено	0,184 (0,164)	исключено	0,449 (>0,001)*	исключено	0,371 (0,004)*	исключено
АТПО	-0,585 (<0,001)*	-0,585 (<0,001)*	-0,523 (>0,001)*	-0,492 (<0,001)*	-0,251 (0,056)	0,073 (0,589)	-0,274 (0,036)*	-0,224 (0,094)
АТТГ	-0,570 (<0,001)*	-0,592 (<0,001)*	-0,466 (<0,001)*	-0,463 (<0,001)*	-0,094 (0,481)	0,105 (0,437)	-0,159 (0,230)	-0,157 (0,243)
T3	-0,012 (0,926)	-0,003 (0,983)	-0,078 (0,558)	-0,075 (0,581)	-0,035 (0,793)	0,089 (0,512)	0,076 (0,569)	0,095 (0,482)
T4	-0,071 (0,594)	-0,021 (0,877)	0,003 (0,984)	-0,008 (0,952)	0,016 (0,902)	0,069 (0,609)	0,010 (0,939)	0,047 (0,729)
ТТГ	-0,177 (0,179)	-0,172 (0,200)	-0,142 (0,285)	-0,150 (0,261)	0,091 (0,491)	0,188 (0,161)	0,150 (0,257)	0,173 (0,198)

Примечание: * – коэффициент корреляции имеет статистически достоверное значение.

Таблица 5

Показатели корреляционного анализа, проведенного у лиц контрольной группы

Показатели	R8000		L8000		R5714		L5714	
	значение	исключено	значение	исключено	значение	исключено	значение	исключено
Возраст	0,067 (0,730)	исключено	0,135 (0,487)	исключено	0,166 (0,389)	исключено	0,243 (0,204)	исключено
Пол	0,210 (0,273)	исключено	-0,258 (0,177)	исключено	-0,096 (0,622)	исключено	-0,189 (0,325)	исключено
АТПО	-0,164 (<0,396)	-0,131 (0,515)	0,157 (0,415)	0,077 (0,701)	0,120 (0,535)	0,068 (0,735)	0,106 (0,584)	0,020 (0,920)
АТТГ	0,309 (<0,103)	0,271 (0,171)	-0,061 (0,753)	-0,025 (0,900)	-0,324 (0,087)	-0,146 (0,467)	-0,049 (0,802)	-0,042 (0,833)
Т3	-0,046 (0,813)	-0,057 (0,778)	0,101 (0,601)	0,054 (0,789)	0,259 (0,175)	0,057 (0,778)	0,196 (0,309)	0,129 (0,521)
Т4	-0,318 (0,093)	0,366 (0,060)	0,072 (0,711)	0,025 (0,903)	-0,010 (0,960)	-0,038 (0,850)	-0,021 (0,913)	-0,066 (0,743)
ТТГ	-0,041 (0,832)	0,062 (0,758)	-0,018 (0,928)	0,028 (0,891)	-0,212 (0,270)	-0,280 (0,158)	-0,130 (0,502)	-0,062 (0,760)

Обратная и достоверная корреляционная связь была установлена между уровнями титров АТПО и АТТГ и функцией НВК на частотах 8000 Гц с обеих сторон и между уровнем АТПО и функцией НВК на частоте 5714 Гц слева. После исключения возрастного и гендерного фактора сохранилась статистически достоверная обратная корреляционная связь между уровнями титров АТПО и АТТГ и функцией НВК на частоте 8000 Гц с обеих сторон. При анализе связи между показателями уровней Т3, Т4 и ТТГ статистически достоверных результатов не получено (табл. 4). Приведенные выше показатели говорят о том, что у пациентов с АИТ в фазе эутиреоза, при повышении уровней АТПО и АТТГ будет снижаться функция НВК внутреннего уха.

После проведения корреляционного анализа у исследуемых контрольной группы (табл. 5) оказалось, что числовое выражение коэффициента корреляции Пирсона, вид связи (обратной или прямой) у лиц контрольной группы не имеют статистической достоверности ни в одном из вариантов.

■ ВЫВОДЫ

1. Обнаружено статистически достоверное влияние повышения уровней АТПО и АТТГ на функцию НВК внутреннего уха исследуемых основной группы.
2. У лиц с АИТ возраст не влияет на слуховую функцию в пределах исследуемой группы.
3. Установлена достоверная, обратная корреляционная связь между повышением уровней АТПО и АТТГ и функцией структур внутреннего уха. Кроме того, при исключении гендерного и возрастного воздействия коэффициент корреляции Пирсона имеет неизменно отрицательное значение (обратная связь) и является статистически достоверным.
4. Данные, полученные при проведении исследования, доказывают наличие связи между нарушением функций внутреннего уха у пациентов с АИТ в фазе эутиреоза на частотах 5174 Гц и 8000 Гц и повышением уровней аутоиммунной активности в ЩЖ.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Harris J.P., Ryan A.F. (1984) Immunobiology of the inner ear. *Am J Otolaryngol.*, vol. 5, pp. 418–425.
2. Harris J.P., Woolf, Ryan A.F. (1985) The elaboration of systemic immunity following inner ear immunization. *Am J Otolaryngol.*, vol. 6, pp. 148–152.
3. Oleinik V.A. (2015) Autoimmunnii tireoidit [Hashimoto's thyroiditis]. *Health of Ukraine* (electronic journal). Available at: <http://health-ua.com/articles/2274>.
4. Cheren'ko N.P. (2001) Vzglyadi na sovremennoe sostoyanie tireoidnih zabolevanii, printsipi ih diagnostiki i lecheniya [Views towards contemporary state of the thyroid diseases, their diagnosis and management foundations]. *Vestnik nauchnih issledovaniy*, vol. 4, pp. 10–12.
5. Gawron W., Pospiech L., Noczenski A., Erendors-Raczkowska K. (2004) Electrophysiological tests of the hearing organ in Hashimoto's disease. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, vol. 17, pp. 27–32.
6. Shidlovskaya T.V. (2006) *Sensonevral'naya tugouhost'* [Sensorineural hearing loss]. Kiev: LOGOS. (TOV "Tipografiya" Biznespoligraf").
7. Veldman J.E., Roord J.J., O'Connor A.F., Shea J.J. (1984) Autoimmunity and inner ear disorders an immune-complex mediated SNHL. *Laryngoscope*, vol. 94, pp. 501–507.
8. Renda L., Parlak M., Selc`uk O.T. (2015) Do antithyroid antibodies affect hearing outcomes in patients with pediatric euthyroid Hashimoto's thyroiditis? *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, vol. 79, pp. 2043–2049.
9. Arduc A., Isik S., Allusoglu S. (2015) Evaluation of hearing functions in patients with euthyroid Hashimoto's thyroiditis. *Endocrine* (electronic journal). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25963023>.
10. Kirtane M.V., Souza C.E., Sanna M., Devaiah A.K. (2013) Otology and Neurotology. *Noida, India: Thieme Medical* (Gopsons Paper Limited).
11. Flint P.W., Haughey B.H., Lund V.J. (2015) *Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Canada: ELSEVIER, (Book Aid).

Поступила/Received: 24.09.2017

Контакты/Contacts: maksim19t@gmail.com