

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

На правах рукописи  
УДК: 616.28- 008.14-085.2

КАРИМОВА Наргиза Абдуллаевна

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КЛЕКСАНА  
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ  
НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ  
СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА**

14.00.04 - Болезни уха, горла и носа

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель  
доктор медицинских наук,  
проф. К. А. ХОДЖАЕВА

Ташкент 2007

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА (АКТУАЛЬНОСТЬ, ПАТОГЕНЕЗ, ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ). ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	9
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	27
2.1. Характеристика клинического материала .....	27
2.2. Методы исследования слуховой функции .....	30
2.3. Методика дуплексного сканирования с цветным картированием ..	33
2.4. Биохимические методы исследования .....	35
2.4.1. Исследование функциональных параметров эритроцитов крови .....	35
2.4.2. Методы исследования гомеостаза .....	36
2.4.3. Методы статистической обработки .....	38
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	39
3.1. Клинико-аудиологическая характеристика больных с хронической нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза .....	39
3.2. Показатели дуплексного сканирования с цветным картированием у больных с хронической нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза .....	48
3.3. Функциональное состояние эритроцитов у больных с нейросенсорной тугоухостью на фоне дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза .....	52
3.4. Тромбоцитарно-сосудистое и прокоагулянтное звенья у больных	

с нейросенсорной тугоухостью на фоне дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза .....	56
3.5. Показатели липидного обмена у больных с нейросенсорной тугоухостью на фоне дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза .....	59
<b>Глава 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ НА ФОНЕ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА КЛЕКСАН .....</b>	<b>61</b>
4.1. Клинико-неврологический статус у больных с хронической НСТ на фоне традиционной терапии и комплексного лечения с включением препарата клексан .....	61
4.2. Динамика слуховой функции у больных с хронической НСТ на фоне традиционной терапии и комплексного лечения с включением препарата клексан .....	65
4.3. Состояние церебральной гемодинамики по показателям ДСЦК у больных с хронической НСТ сосудистого генеза на фоне традиционной терапии и комплексного лечения с включением препарата клексан .....	69
4.4. Биохимические показатели крови у больных с хронической НСТ на фоне традиционной терапии и комплексного лечения с включением препарата клексан .....	71
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>79</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>92</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>93</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>94</b>

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема диагностики и лечения нейросенсорной тугоухости (НСТ) остается в центре внимания ученых и практических врачей в течение более, чем целого столетия, однако в последние годы частота этого заболевания обнаруживает тенденцию к росту, достигая, по данным литературы, до 60-70% от всех слуховых расстройств. Среди основных причин, способствующих возникновению как внезапной, так и хронической тугоухости, первое место занимают сосудистые нарушения [8, 35, 36, 41, 79, 83, 145, 147, 166, 169].

Механизм развития нейросенсорной тугоухости у больных с гипертонической болезнью (ГБ) объясняют анатомическими особенностями слухового анализатора, в частности кровоснабжения улитки. Внутреннее ухо получает питание только от одного сосуда – лабиринтной артерии, являющейся конечной ветвью системы базилярной артерии. Она разветвляется на мелкие артериальные стволы, что создает хорошие условия для кровоснабжения. Стенки лабиринтной артерии состоят из гладкой мускулатуры, поэтому кровоток в улитке зависит от общего артериального давления и состояния мозгового кровообращения.

Сосудистые изменения, вызываемые гипертонической болезнью, могут носить характер гидропса лабиринта, сосудистого спазма, внутрилабиринтного кровоизлияния, приводящих к возникновению вторичных дистрофических и некробиотических нарушений в улитке. У больных с цереброваскулярными заболеваниями, особенно на фоне гипертонической болезни, развивается атрофия радиальных и спиральных волокон слухового нерва улитки в области основного завитка. При каждом повышении артериального давления слух может снижаться в среднем на 12-17 дБ, причем билатеральное вовлечение происходит в том случае, когда циркуляторные нарушения носят систематический характер [81, 87, 169, 173].

Как показывает анализ литературы, динамика и степень слуховой дисфункции, развивающейся на фоне осложнения гипертонической болезни, в частности дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), а именно сопряженность со стадией и длительностью, не изучены, поэтому эти особенности не учитываются при назначении патогенетической терапии.

Как известно, заболевания, связанные с сердечно-сосудистой системой, зависят от состояния сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, в частности эритроциты, роль которого в буферной системе и в транспорте кислорода очень велика. Однако анализ данных, опубликованных в последние 10-20 лет, показал, что биохимические и биофизические свойства крови исследованы недостаточно, не определены четкие параллели и взаимосвязи этих нарушений в этиопатогенезе нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза.

Сообщают о необходимости назначения в комплексном лечении хронической нейросенсорной тугоухости (ХНСТ) на фоне сосудистой патологии антикоагулянтов [36, 53, 92, 123, 142, 154]. Однако эти исследования проводились в 70-80-е годы прошлого столетия, когда единственным и наиболее приемлемым для этой цели препаратом был гепарин. В то же время из-за присущих гепарину нежелательных эффектов он не получил широкого применения при данной патологии. В наши дни появился ряд низкомолекулярных антикоагулянтов, имеющих явные преимущества перед нефракционированным гепарином, что позволяет с успехом использовать их в различных областях клинической медицины.

Все выше перечисленное явилось основанием для проведения настоящего исследования.

### **Цель работы.**

Оценить эффективность клексана (эноксапарин натрия) в комплексном лечении больных с хронической нейросенсорной тугоухостью, протекающей

на фоне дисциркуляторной энцефалопатии I и II стадии гипертонического генеза.

Для достижения намеченной цели нужно было решить следующие **задачи:**

1. Провести комплексное клинико-функциональное обследование больных с хронической нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза.

2. Выявить особенности церебральной гемодинамики у больных с хронической нейросенсорной тугоухостью по показателям ультразвукового дуплексного сканирования с цветным картированием (ДСЦК).

3. Изучить у больных с хронической нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза клинико-биохимические особенности состава крови по показателям функционального состояния эритроцитов, тромбоцитарного звена, системы гемостаза и липидного обмена

4. Провести оценку эффективности препарата клексан в комплексном лечении больных с хронической нейросенсорной тугоухостью.

#### **Научная новизна.**

У больных хронической нейросенсорной тугоухостью, развившейся на фоне дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза I и II стадий, выявлена достоверная взаимосвязь между степенью нарушения слуховой функции, показателями биохимического состава крови, степенью нарушения церебральной гемодинамики и длительностью сосудистой патологии.

Для улучшения микроциркуляции и реологических свойств крови, в комплексном лечении больных с ХНСТ сосудистой этиологии обоснованно использован препарат клексан (эноксапарин натрия).

#### **Практическая ценность работы.**

Использование клексана в комплексной терапии больных ХНСТ и ДЭ гипертонического генеза с включением препарата клексан, не только улучшает слуховую функцию, но также способствует ее стабилизации. Воздействуя на уровне патогенетических механизмов ее развития, является также

средством профилактики рецидивов причинного заболевания и прогрессирующего снижения слуха, что в свою очередь существенно снижает частоту обращаемости больных во ВТЭК.

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Степень слуховой дисфункции у больных с ХНСТ на фоне ДЭ гипертонического генеза находится в прямой зависимости от длительности заболевания, стадии и выраженности патологических изменений в системе церебральной гемодинамики и микроциркуляции.

2. Состояние гиперкоагуляции, выявляемое у больных хронической нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза, указывает на необходимость включения в комплексную терапию антикоагулянтного препарата.

3. Включение в комплексную терапию больных нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза антикоагулянтного препарата клексан является патогенетически обоснованным, так как достоверно улучшает слуховую функцию, способствует ее стабилизации и предупреждает прогрессирующее ее снижение.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Российской конференции оториноларингологов (2002), 2-м съезде оториноларингологов Узбекистана (2005), конференции молодых ученых Узбекистана (2006), на заседании Ассоциации оториноларингологов Узбекистана (2005), на кафедральной, межкафедральной апробациях и объединенном научном семинаре (2006) с участием кафедр оториноларингологии, неврологии и биохимии ТМА, а также кафедр оториноларингологии ТашИУВ, ТашПМИ.

### **Внедрение результатов работы**

Результаты работы внедрены в лечебную практику ЛОР-отделений 2-й и 3-й клиники Ташкентской медицинской академии. Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедрах ЛОР-болезней и неврологии Ташкентской медицинской академии.

**Публикации.**

По материалам диссертации работы опубликовано 7 научных работ, из них 3 журнальные статьи и 4 тезиса.

**Структура диссертации.**

Диссертация, изложенная на 118 страницах компьютерного набора, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 16 таблицами, 10 рисунками. Указатель литературы содержит 223 источника, из них 170 авторов из СНГ и 53 – зарубежных авторов.



## Глава 1

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ  
НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТИ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА  
(АКТУАЛЬНОСТЬ, ПАТОГЕНЕЗ, ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ).  
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Нейросенсорная тугоухость представляет собой полиэтиологическое заболевание. Среди экзогенных причин, приводящих к НСТ, выделяют инфекции (грипп, эпидемический паротит, корь, скарлатина, менингит и др.), интоксикации (аминогликозидные антибиотики, цитостатики, промышленные и бытовые токсины), шумовые и травматические факторы, а также ряд сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ГБ, хроническая почечная недостаточность, нарушения мозгового кровообращения и др.) Существуют острая, хроническая, врожденная и приобретенная формы нейросенсорной тугоухости. Различают также старческую тугоухость, развивающуюся в результате возрастных изменений, происходящих в слуховом анализаторе [1, 4, 7, 9, 10, 18].

Первое место среди основных причин, способствующих возникновению как внезапной, так и хронической тугоухости, занимают сосудистые нарушения [35, 36, 41, 79, 83, 97, 146, 148, 166, 169, 170]. Это объясняется тесной анатомической и функциональной взаимосвязью слухового анализатора с различными отделами центральной нервной системы.

В последнее время наблюдается увеличение числа случаев так называемой беспричинной тугоухости. Бесспорной причиной этого заболевания является стресс - один из наиболее агрессивных факторов цивилизованного мира и «виновник» многих распространенных заболеваний XX-XXI вв. [21, 22, 27, 28], в основе патогенеза которых также лежит сосудистый фактор.

Следует отметить, что именно рост сердечно-сосудистых заболеваний в последнее десятилетие, а также постоянное воздействие стрессогенных факторов объясняют частоту нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза [28, 32, 36, 42].

Как показывает анализ литературы, посвященной данной проблеме, наиболее часто к нарушениям слуха приводят гипертоническая болезнь, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, инсульты, сахарный диабет [9, 36, 41, 79, 83, 97, 146, 148, 169]. Несвоевременная диагностика и запоздалое лечение слуховой дисфункции на фоне этих заболеваний могут вызвать необратимые нарушения слуха.

Таким образом, НСТ сосудистого генеза представляет собой медицинскую и социальную проблему, о чем свидетельствует высокая частота обращаемости больных за слухулучшающей помощью и во ВТЭК [1, 7, 18].

До сих пор единого мнения по поводу этиопатогенеза нейросенсорной тугоухости не существует. Однако научно-экспериментальными исследованиями доказаны некоторые механизмы развития нейросенсорной тугоухости на фоне сопутствующей патологии. Так, изучено кислотно-щелочное равновесие и динамика некоторых электролитов крови при различных нарушениях звуковоспринимающего аппарата, в частности при болезни Меньера. Показано, что ацидоз, и в частности гипоксия и кислородное голодание тканей, отрицательно влияют на состояние нервных тканей [40, 156].

Значительные нарушения в сосудах внутреннего уха развиваются при сахарном диабете. В качестве патогенетического фактора при этом выступает образование липидно-белковых комплексов в основной мембране перепончатой улитки [149, 169].

Острое нарушение слуха вплоть до полной глухоты может возникнуть при почечной недостаточности. Внезапность наступления тугоухости при этом объясняют кровоизлиянием в лабиринт и развитием интоксикации азотистыми шлаками [6].

Снижение слуха при ангиогенных кохлеовестибулопатиях и липидном дистресс-синдроме обусловлено нарушением микробной экологии толстого кишечника [12]. Такая взаимосвязь, по мнению авторов, укладывается в следующую схему: нарушение микробиоценоза толстого кишечника - накопление эндотоксинов в кишечнике - поступление их по портальной вене в печень - усиление влияния токсикантов - развитие печеночной энцефалопатии - кохлеовестибулярные нарушения.

В литературе, посвященной НСТ, значительное место отводится обсуждению сосудистого генеза данной патологии. Доказано, что атеросклеротические, дисциркуляторные, дистонические изменения в сосудах при атеросклерозе, гипертонической болезни, нейроциркуляторной дистонии приводят к нарушению трофики и функции рецепторов внутреннего уха [119].

Современные анатомические исследования позволили уточнить особенности и анастомозы сосудистой сети внутреннего уха [87]. Кровоснабжение улитки с функциональной позиции считается весьма неблагоприятным для обеспечения жизнедеятельности рецепторных структур. Несмотря на обширную капиллярную сеть и наличие анастомозов между системой лабиринтной артерии и сосудах среднего уха и других височных областей, кровоснабжение в сосудах улитки легко нарушается, что всегда обуславливает ухудшение слуха, появление шума, присоединение вестибулярных расстройств. Кроме того, во внутреннем ухе выявлена богатая адренергическая и холинергическая иннервация, оказывающая влияние на обменные процессы и микроциркуляцию. Патоморфологическая картина расстройства микроциркуляции характеризуется явлениями стаза, полнокровия в артериолах и капиллярах слуховой системы [4, 16, 43, 63, 81, 99, 111].

В основе нейросенсорной тугоухости у больных с гипертонической болезнью лежат анатомические особенности слухового анализатора, в частности кровоснабжение улитки. Внутреннее ухо питается от лабиринтной артерии - конечной ветви системы базилярной артерии. Сеть мелких артериаль-

ных стволов создает хорошие условия для кровоснабжения. Но стенки лабиринтной артерии состоят из гладкой мускулатуры, поэтому кровоток в улитке зависит от общего артериального давления и состояния мозгового кровообращения.

Важную роль в патогенезе ГБ играет артериосклероз. Сосудистые изменения, вызываемые ГБ, могут носить характер гидропса лабиринта, сосудистого спазма, внутрилабиринтного кровоизлияния, которые приводят к возникновению вторичных дистрофических и некробиотических нарушений в улитке. У больных с ГБ и внутричерепральными кровоизлияниями развивается атрофия радиальных и спиральных волокон слухового нерва улитки в области основного завитка. При каждом повышении АД слух может снижаться в среднем на 12-17 дБ, причем билатеральное вовлечение происходит в том случае, когда циркуляторные нарушения носят систематический характер [81, 87, 111, 169, 173].

Интерес вызывает состояние внутреннего уха при возрастной, или так называемой «старческой» тугоухости, протекающей на фоне атеросклероза сосудов. Морфологическими исследованиями установлено, что под влиянием возрастных изменений, происходящих в сосудистой системе улитки, изменяется калибр артериол, венул, уменьшается их количество, исчезает часть артериовенулярных анастомозов, причем атеросклероз сосудов избирательно поражает основной завиток улитки, вызывая в ней дегенеративные процессы [87, 180].

Важную роль в развитии сенсоневральной тугоухости играет шейный остеохондроз [109, 124, 167]. Считают [124], что причиной, вызывающий так называемый патологический, или ранний пресбиакузис, является не только самостоятельный процесс старения, но и сочетание его с целым рядом других факторов, одним из которых является шейный остеохондроз. Цитируемые авторы выявили признаки нарушения слуха, обусловленные дисциркуляцией в вертебробазилярном бассейне вследствие шейного остеохондроза. Все это

свидетельствует о недостаточных компенсаторных возможностях сонных артерий и других систем коллатералей в пожилом возрасте, что и приводит к более глубоким изменениям в соответствующих структурах головного мозга.

Изучение функционального состояния церебральной гемодинамики у больных с нарушениями слуха [136] показало, что расстройства микроциркуляции в вертебробазилярной области, выявленные с помощью реоэнцефалографии, представляют собой патологический фактор, который, наряду с пагубным влиянием на внутреннее ухо, усугубляет микроциркуляторные нарушения, а в ряде случаев приводит к изменениям крупных сосудов. Лиц с указанными изменениями предложено выделять в группу «риска» возможного поражения звукового анализатора.

Результаты, полученные [28], свидетельствуют о том, что у лиц с НСТ различной этиологии имеют место изменения состояния мозгового кровообращения, проявляющиеся повышением или понижением сосудистого тонуса, понижением кровенаполнения сосудов, затруднением артериального притока и венозного оттока, спазмом сосудов, больше выраженными в бассейне вертебробазилярной системы.

Изучение мозгового кровообращения у больных с ишемической болезнью сердца, страдающих стенокардией напряжения со снижением слуха, показало, что в основе нарушения слуховой функции, первичного или вследствие действия кардиотропных препаратов, также лежат расстройства церебральной и периферической гемодинамики [106, 144, 146].

Выявить изменения не только экстра-, но и интракраниального артериального и венозного кровотока у больных с вторичными кохлеовестибулярными невритами возможно с помощью транскраниальной доплерографии [97].

Анализируя данные литературы, посвященной этиопатогенетическим механизмам развития нейросенсорной тугоухости, хотелось бы более подробно остановиться на исследованиях микроциркуляторного звена.

Авторы большое внимание уделяли изучению реологических свойств крови и жидкостей ушного лабиринта. Согласно результатам исследований [16, 43], при острой НСТ реологические свойства крови изменяются независимо от причинного фактора, вызвавшего внезапное снижение слуха. Так, Н. Hildesheimer и соавт. [187] обнаружили высокую вязкость цельной крови, что было расценено ими как возможный этиологический фактор НСТ.

Изменения реологических свойств крови у многих больных с нейросенсорной тугоухостью, независимо от причинного фактора, наблюдали О. А. Буяновская и соавт. [16].

Предполагают, что реологические свойства цельной крови и свойства красных телец можно расценивать как фактор развития НСТ у пожилых людей [175, 182, 184, 185, 194].

Повышенный уровень плазменных липидов, а именно наличие дислипидемии 2А типа при острой НСТ, дислипидемии 2Б типа при хронической НСТ, позволяет предположить, что сосудистая патология является основной причиной НСТ, протекающей на фоне недостаточности мозгового кровообращения. Считают [91], что «реализация сосудистого компонента патогенеза нейросенсорной тугоухости любой этиологии, и в большей степени сосудистой, происходит вследствие нарушения микроциркуляции внутреннего уха.

Ф. А. Самсонов [119] показал, что нарушения гемостаза, реологических свойств крови и липидного спектра крови у больных с нейросенсорной тугоухостью обусловлены атеросклеротическим поражением сосудов.

Углубленное комплексное изучение реологических свойств крови и системы гемостаза у пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью указывает на выраженные нарушения внутрисосудистого фактора микроциркуляции [89], которые необходимо учитывать при назначении терапии.

Целесообразность назначения эноксапарина доказана исследованиями [199], проведенными у больных с аутоиммунной сенсоневральной тугоухостью на фоне систем-

ной красной волчанки в возрасте от 25-60 лет. После лечения у них наблюдалось улучшение слуховой функции и нормализация коагуляционных показателей.

Наибольший интерес представляют работы зарубежных авторов, опубликованные в последние 10 лет [187, 191, 194, 197, 201, 203, 207, 208, 210, 212]. Согласно полученным ими результатам, повышение вязкости крови, гиперлипидемия и снижение скорости кровотока - пусковые механизмы в развитии нейросенсорной тугоухости. Более того, некоторые авторы [196] выделяют идиопатическую сенсоневральную тугоухость как следствие гиперкоагуляционного состояния. При сравнительном изучении показателей системы гемостаза (вязкость крови, плазмы, фибриноген, индекс деформируемости эритроцитов) у пациентов с НСТ идиопатического характера и у лиц контрольной группы с высоким риском развития кардиоваскулярной патологии более значительное повышение этих параметров было обнаружено при идиопатической НСТ.

Таким образом, комплексное исследование системы гемостаза, вязкости крови и липидного спектра позволяет оценить динамику их изменений при нейросенсорной тугоухости и обнаружить корреляционные связи между этими системами.

Снижение слуха занимает одно из центральных мест в структуре нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза [77]. Оценить вид, характер и степень нарушений слуховой функции помогает аудиологическое исследование. В последние десятилетия в клиническую аудиологию внедрены методы как субъективной, так и объективной диагностики нарушений слухового анализатора. Сегодня наиболее широко используются такие субъективные методы диагностики слухового анализатора, как пороговая тональная (конвенциональная) и надпороговая аудиометрия, речевая аудиометрия, исследование камертонами, разговорной и шепотной речью, аудиометрия в широком диапазоне частот, относящиеся к [10, 30, 80, 87, 115, 120, 134].

В практической аудиологии терминологически утвердилось понятие объективной аудиометрии, т.е. объективное исследование слуха методами регистрации вызванных слуховых потенциалов, отоакустической эмиссии, компьютерной импедансометрии, электрокохлеографии [114].

В то же время автор многочисленных работ по экспериментальной аудиологии, легенда клинической аудиологии Б. М. Сагалович [115] отмечает, что «по существу слух есть ощущение и, следовательно, явление сугубо субъективное, и выразить его в объективной форме принципиально нельзя». Таким образом, объективная аудиометрия в сочетании с субъективной представляет собой метод, дополняющий и углубляющий диагностику тугоухости и, главным образом, различные ее нейросенсорные формы [114].

Степень нарушения слуха варьирует в зависимости от сопутствующей сосудистой патологии. Так, наиболее выраженные изменения слуха наблюдаются при гипертонической болезни, при этом степень тугоухости зависит от длительности заболевания, частоты гипертонических кризов и адекватной их коррекции.

Как показывают исследования, наиболее частой формой нарушения слуха при ГБ является ретролабиринтное поражение в виде кохлеарного неврита, корковой тугоухости, значительно реже встречается внутриулитковое поражение периферического рецептора [36, 111].

При медленно развивающейся гипертонической тугоухости различают две формы - периферическую и центральную. При периферическом поражении встречаются два типа аудиограмм: 1) круто нисходящий, 2) и не круто нисходящий со значительным понижением на высокие частоты. Первый тип чаще встречается у молодых, второй – у лиц пожилого возраста. Возможен переход одного типа в другой [142].

Использование в комплексном аудиологическом обследовании больных с гипертонической болезнью на различных стадиях заболевания методики отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения подтвердило пре-



обладание ретрокохлеарного типа сенсоневральной тугоухости. Реже встречаются внутриулитковые и смешанные формы нарушения слуха [169]. Авторы также отмечают, что в начальных стадиях гипертонической болезни снижение слуха наблюдается редко, однако больные предъявляют жалобы на шум в ушах. Указывают на необходимость исследования слуховой функции у лиц на разных стадиях гипертонической болезни с целью выявления ранних проявлений ее нарушений.

Аналогичные данные получены также отечественными исследователями [8,148] при сравнительном анализе слуховой и вестибулярной функции у больных с гипертонической болезнью после лечения современными гипотензивными препаратами.

Проблеме расстройства слуха на фоне острых нарушений мозгового кровообращения посвящено много работ [77]. Целью таких исследований было выявление слуховых нарушений в остром периоде ишемического инсульта и оценка прогностических возможностей сурдологического обследования в остром периоде заболевания. Так, в течение 3 суток инсульт сопровождался субъективно двусторонним снижением слуха, преимущественно III степени тугоухости сенсоневрального типа, центрального генеза, на фоне значительных перепадов артериального давления и повышения коагуляционного статуса крови.

Вторым после снижения слуха отоневрологическим симптомом нейросенсорной тугоухости сосудистой этиологии является наличие объективного или субъективного шума [12, 13, 147]. Предположительно, при шуме у больных с нейросенсорной тугоухостью ведущим становится воздействие на нервную ткань различных неадекватных раздражителей, которыми являются продукты нарушения макро- и микроциркуляции. В возникновении шума центрального генеза имеет значение повышение активности ретикулярной формации. По данным Н. С. Благовещенской [12], одним из характерных признаков центральных шумов является параллельное колебание их интен-

сивности и внутричерепного давления. Во время гипертензионного приступа с резкой головной болью шум появляется, либо резко усиливается. Центральные шумы характеризуются значительно более слабой интенсивностью. Таким образом, характер, интенсивность и локализация шума могут помочь в уточнении характера и локализации процесса.

Отдельно следует остановиться на классификации нарушений слуха. Анализ литературы показал, что до конца 80-х-начала 90-х годов было принято говорить о нейросенсорных нарушениях слуха, выделяя в нозологию «кохлеарный неврит». Однако термин «кохлеарный неврит» не отражает характера и локализации патологического процесса, в то время как для аудиологии существенное значение имеет разграничение слухового пути на четыре уровня: рецепторный, собственно слуховой нерв, стволовой и корковый. Таким образом, в последние годы в практической аудиологии используется термин «нейросенсорная, или сенсоневральная тугоухость [87]. В своей работе мы использовали классификацию, предложенную Л. В. Нейманом (1967).

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что лечение нейросенсорной тугоухости представляет собой важнейшую задачу современной аудиологии. Десятки традиционных и комплексных «схем» лечения больных с нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза являются эмпирическими и симптоматическими, не всегда учитывающими особенности этиологии и патогенеза, механизм и сопряженность с сопутствующей патологией [4, 7, 9]. Потому их результаты не могут удовлетворить больных и врачей. Согласно мнению [120], только индивидуальный подход к лечению и использование современных медикаментозных и физических методов лечения могут привести к желаемой цели. А целью лечения больных с НСТ является:

- 1) восстановление слуха до возрастной нормы или значительное улучшение его за счет снижения порогов восприятия тонов по всей тон-шкале и особенно в диапазоне речевых частот 500-1000-2000-4000 Гц;

2) уменьшение шума или избавление от него.

Таким образом, о достижении у больного медицинской, социальной и профессиональной реабилитации позволяет говорить улучшение слуха на 10 дБ и более в зависимости от исходного «патологического» уровня.

Б. М. Сагалович и соавт. [122] провели экспериментальные исследования с целью обоснования возможности и оценки перспектив медикаментозного лечения НСТ. Так, в опытах на кроликах по данным регистрируемых вызванных слуховых потенциалов ими было доказано, что галантамин в лечении НСТ эффективнее прозерина. Содержащий в своей молекуле четвертичную аммониевую группу, прозерин не проникает через гематоэнцефалический барьер, оказывая свое действие только через синапсы периферической нервной системы. Таким же путем определены механизмы действия ГАМК и ГОМК на функциональное состояние слухового анализатора; доказано, что последняя оказывает пролонгированное действие.

Больным с нарушениями слуха сосудистого генеза, в основе которого лежит атеросклероз мозговых сосудов, назначают гиполипидные средства (никотиновую кислоту, никотинамид), препараты ненасыщенных жирных кислот, способствующие увеличению утилизации насыщенных жирных кислот, в частности линетол, обладающий также свойством уменьшать свертываемость крови и активизировать фибринолиз [5, 6, 7, 9, 23].

С целью улучшения микроциркуляции предложено комплексное лечение больных НСТ с включением таких препаратов, как гинкор-форте, повышающий утилизацию клетками глюкозы и кислорода, синтез АТФ и обладающий ангиопротекторным действием, и танакан - инактиватор свободных радикалов и ингибитор перекисного окисления липидов (ПОЛ) [89]. Однако данных о действии этих препаратов на первичное звено сосудистотромбоцитарного звена и систему гемостаза мы не обнаружили.

В комплексном лечении больных с нейросенсорной тугоухостью в качестве препарата, улучшающего периферический и мозговой кровоток и нор-

мализующего показатели крови и вазорегуляцию, применяют танакан [90]. Недостатком препарата являются побочные действия, такие как диспепсические явления, боли в эпигастральной области.

Для нормализации обменных процессов в ткани мозга и улучшения мозгового кровообращения, особенно при наличии атеросклеротической энцефалопатии с явлениями нарушения памяти, назначают церебролизин [166]. Хорошо зарекомендовали себя такие препараты, как кавинтон, трентал, пир-ацетам, актовегин, инстенон [55, 58, 62, 82, 126].

Для коррекции нарушений церебральной гемодинамики у больных с НСТ сосудистого генеза широко применяют пентоксифиллин, трентал. По данным литературы [90], пентоксифиллин является вазодилататором. Он улучшает реологические и коагуляционные свойства крови, благоприятно влияя на липидный обмен и метаболизм. Недостатком препарата является кратковременность действия вследствие быстрой его утилизации. Его улучшенным вариантом является вазонит, эффективный при кохлеовестибулярных нарушениях, но имеющий ограниченное применение у больных с нарушенной венозной фазой гемодинамики головного мозга и, соответственно, высоким риском развития побочных явлений [90].

Наиболее популярным в отоневрологической практике остается кавинтон, широко применяемый с 1987 г., главным образом, для лечения цереброваскулярных расстройств. Он обладает сосудорасширяющим действием, увеличивает концентрацию аденозина в плазме крови и цАМФ в гладких мышцах сосудов, оказывает антиагрегантный эффект, повышает усвоение глюкозы и кислорода в тканях головного мозга. В отоларингологии кавинтон используется для лечения нейросенсорной тугоухости за счет его избирательного влияния на мозговой кровоток и нейропротективного действия [58, 103].

В лечении НСТ сосудистой этиологии хорошо зарекомендовали себя инстенон и актовегин. По данным литературы [55, 126], положительный эффект от лечения этими препаратами был достигнут у 65% пациентов, большинство

из которых отмечали улучшение не только слуховой функции, уменьшение шума, но и общего состояния, памяти, повышение работоспособности, концентрации внимания.

Перспективными препаратами выбора в лечении больных с НСТ являются производные нейромедиаторных аминокислот (тауфон, глицин, фенибут), которые оказывают положительное инотропное действие, ингибирующее влияние на дофаминергическую систему, улучшают центральную гемодинамику [161].

В комплекс лечения больным с НСТ предлагают включать депокалликреин - вазомоторный гормон, обладающий гипотензивным действием, вызывающий расширение периферических кровеносных сосудов и улучшающий процессы метаболизма в тканях [168], правда наилучший эффект наблюдается при НСТ инфекционного происхождения.

Об эффективности сансурдала (комплекс витаминов группы В - В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>) при лечении звуковоспринимающего аппарата сообщают И. Н. Антохий, И. М. Банарь [4]. Препарат особенно эффективен при небольших сроках НСТ инфекционного генеза и сосудистого характера.

Считают [60], что недостатком широко применяемых сегодня водорастворимых витаминов группы В является их низкая биодоступность и, как следствие, недостаточная эффективность. Поэтому в комплексе реабилитационной терапии различных форм сенсоневральной тугоухости предложено применять новый препарат - жирорастворимую форму тиамин бенфотиамин препарат мильгамма. В то же время не следует рассчитывать на выраженный положительный эффект мильгаммы у значительного числа пациентов с НСТ, так как изменения в нервных структурах органа слуха у них практически необратимы. Мильгамма предлагается в качестве препарата для профилактики прогрессирующей нейросенсорной тугоухости, особенно у пациентов с сосудистой патологией.

В последнее время в лечении кохлеовестибулярных нарушений широкое применение получил бетасерк - препарат антигистаминового ряда (антагонист H<sub>3</sub>-рецепторов), улучшающий кровоснабжение внутреннего уха. Однако следует отметить, что бетасерк более эффективен при вестибулопатиях, о чем свидетельствует урежение и исчезновение головокружения, головной боли, субъективного шума в ушах. Действие его в отношении слуха выражено слабее [20, 158]. В то же время изучение действия бетасерка показало [70], что он уменьшает выраженность клинических вегетативных проявлений, сопровождающих головокружение, не оказывая существенного влияния на тонус вегетативной нервной системы.

При прогрессирующей НСТ предложена хирургическая коррекция путем пересадки лоскута, содержащего заушную артерию, к улитке для создания анастомозов и улучшения кровообращения во внутреннем ухе [81, 87], однако столь инвазивный метод не получил широкого применения.

Наряду с медикаментозной терапией, хорошую перспективу имеют механотерапевтические и физиотерапевтические методы воздействия на морфофункциональное состояние уха, поскольку их энергию можно подвести непосредственно к улитке и количественно рассчитать взаимодействие с поляризованными структурами [7, 15, 18, 20]. Наиболее популярны электрофорез, вибромассаж сосцевидных областей, чрескожная электростимуляция, магнитотерапия, амплипульс-терапия.

Заслуживает внимания метод эндоурального фонофореза, при котором воздействие на внутреннее ухо осуществляется без создания непрерывной жидкостной системы, благодаря чему возможно быстрое подведение необходимых энергетических средств в оптимальной дозировке [87].

В комплексном лечении больных с хронической НСТ с целью улучшения оксигенации функциональных структур слухового рецептора в качестве патогенетической терапии используется лазерное облучение крови [135].

Важнейшими компонентами в патогенезе поражений внутреннего уха считают гипоксемию и метаболический ацидоз. Поэтому для лечения нейросенсорной тугоухости авторы предлагают применять гипербарическую оксигенацию. Наблюдения показывают, что гипербарическая оксигенация потенциально способна усиливать свободнорадикальное окисление липидов, что тормозит развитие многих патологических процессов, в том числе и НСТ [74, 190].

При нервно-психических расстройствах, которые развиваются почти у 95% больных с НСТ, особенно возникшей вследствие шейного остеохондроза, хороший эффект дает иглорефлексотерапия [1, 104, 141].

Для коррекции нарушений слуха в остром, подостром и хроническом периодах используют стимуляцию эндогенной опиоидной системы [26]. Этот способ лечения включает сочетанное фармако- и электропунктурного воздействия и предполагает активацию эндогенной опиоидной системы, что подтверждается выбросом  $\beta$ -эндорфина в плазме крови, регистрируемым радиоиммунологическим методом.

В последние годы в физиотерапии уходят от интенсивных тепловых воздействий, отдавая предпочтение низкоинтенсивным, слабым нетепловым. Так, широкое применение в терапии больных с нейросенсорной тугоухостью получило воздействие низкочастотными электромагнитными импульсами, подаваемое через наушники и прямой излучатель [121]. Отмечают, что низкочастотная импульсная магнитотерапия обладает достаточным гипотензивным эффектом, что связано с ее симпатолитическим действием, в связи с чем ее рекомендуют применять у больных со слуховой дисфункцией гипертонического генеза, когда другие физиопроцедуры противопоказаны.

Таким образом, несмотря на достижения, вопросы, связанные с НСТ, не потеряли своей актуальности и по-прежнему привлекают внимание ученых в разных странах мира.

В последние 20 лет в медицине развитых стран мира широкое распространение получил метод исследования качества жизни, связанного со здоровьем. Для оценки качества жизни больных с нарушением слуха используется русскоязычная версия вопросника SF-36, позволяющая оценить КЖ по 8 шкалам: 4 шкалы оценивают физическое, 4 – психологическое здоровье респондента [143].

Американскими учеными из Центра по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) проведен анализ экономических затрат, связанных с нарушениями слуха. В 2003 г они составили 2,1 млрд долларов США, что свидетельствует о необходимости первичной и вторичной профилактики тугоухости.

Таким образом, проблема диагностики и лечения нейросенсорной тугоухости занимает внимание ученых и практических врачей более целого столетия. Удельный вес этого заболевания в последние годы не снижается, составляя, по данным литературы, 60-70% от всех слуховых расстройств [1, 9, 10, 18].

Как показывает анализ литературы, последние работы по проблеме хронической нейросенсорной тугоухости сосудистой этиологии выполнялись в 80-90-е годы прошлого столетия, хотя актуальность ее возрастает с каждым годом. Этот факт можно смело связать с ростом сердечно-сосудистой патологии.

Согласно статистическим данным Института здоровья Республики Узбекистан, с 2000 по 2005 гг. удельный вес гипертонической болезни среди всех сосудистых заболеваний увеличился почти в 1,5 раза (табл. 1.1). Однако сведений о заболеваемости НСТ в нашей республике за последние 5-10 лет в специальной литературе мы не обнаружили, хотя не исключена вероятность увеличения случаев нейросенсорных нарушений слуха на фоне гипертонической болезни и ее осложнений.



Таблица 1.1

Общая заболеваемость (ОЗ) гипертонической болезнью среди взрослых и ее удельный вес (УВ) среди ССЗ по Республике Узбекистан за периоды 2001-2005 гг

	2001		2002			
	ОЗ	УВ	ОЗ	УВ		
Ташкент	3176,04	28,3	3064,56	28,2		
Узбекистан	2271,51	28,0	2059,96	27,98		
	2003		2004		2005	
	ОЗ	УВ	ОЗ	УВ	ОЗ	УВ
Ташкент	3218,12	32,3	3534,12	30,9	4045,44	34,93
Узбекистан	2361,38	32,3	2475,56	34,7	2503,58	34,69

Таким образом, анализ литературы подтвердил актуальность изучения проблемы хронической нейросенсорной тугоухости на фоне гипертонической болезни. Однако остается открытым вопрос о патогенетической терапии, учитывающей все звенья патологических нарушений, ведущих к слуховой дисфункции. Как показал анализ опубликованных работ, одним из первостепенных пусковых механизмов являются нарушения в системе гемостаза. Имеются лишь отдельные сообщения, свидетельствующие о необходимости использования в комплексном лечении хронической нейросенсорной тугоухости (ХНСТ) на фоне сосудистой патологии антикоагулянтов [36, 53, 123, 155]. Но эти работы относятся к 70-80-м годам прошлого столетия, когда наиболее приемлемым для этой цели препаратом был гепарин, но из-за большого количества нежелательных эффектов (кровотечения, остеопароз, тромбоцитопения, необходимость постоянного мониторинга и кратность введения), он не получил широкого применения при данной патологии. Современная фармакологическая индустрия предлагает ряд низкомолекулярных антикоагулянтов, обладающих иными преимуществами с нефракциониро-

ваным гепарином и с успехом применяемых в других областях клинической медицины. Одним из таких является препарат клексан.

Клексан, или эноксапарин натрия - низкомолекулярный гепарин средней молекулярной массы около 4,5 дальтон, обладающий анти-Ха-активностью (примерно 100 МЕ/мл) и низкой анти-IIa или антитромбиновой активностью (примерно 28 МЕ/мл). Препарат представляет собой стерильный апирогенный раствор для инъекций в предварительно заполненных шприцах, готовых к применению.

Биодоступность клексана при подкожном введении близка к 100%. Уровни активности клексана при равновесном состоянии хорошо предсказуемы и объяснимы фармакокинетикой однократной дозы.

Клексан в основном метаболизируется в печени путем десульфитирования и/или деполимеризации с образованием низкомолекулярных веществ с очень низкой биологической активностью. Через почки выводится фрагментов препарата примерно 10% активных фрагментов препарата.

Клексан применяется для профилактики венозных тромбозов и эмболий при ортопедических и общехирургических заболеваниях, а также у больных с острыми терапевтическими заболеваниями: острой сердечной и дыхательной недостаточностью, ИБС, инфарктом миокарда. К сегодняшнему дню накоплен большой опыт по применению клексана в профилактике и лечении заболеваний, протекающих с нарушениями в системе гемостаза и реологических свойств крови. Препарат хорошо зарекомендовал себя в коррекции гиперкоагуляционных нарушений.

Оценка эффективности клексана в комплексном лечении больных с хронической нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза и явилась целью нашей работы.

## Глава 2

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положен анализ результатов клинико-функциональных методов исследования (тональная, речевая и шумовая аудиометрия, дуплексное сканирование с цветным картированием), а также биохимических и биофизических исследований крови у больных с нейросенсорными нарушениями слуха вследствие сосудистой патологии в динамике лечения.

## 2.1. Характеристика клинического материала

С 2003 по 2005 гг. на базе кафедры оториноларингологии Первого Ташкентского медицинского института (ныне Ташкентская медицинская академия) были обследованы и получили лечение 78 больных с хроническими нейросенсорными нарушениями слуха сосудистой этиологии, в частности на фоне дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза. Из общего числа обследованных женщин было 40, мужчин - 38. Все больные были разделены на следующие подгруппы: 30-40, 41-50 и 51-60 лет (табл. 2.1). Контрольную группу составили 20 условно здоровых человек.

Таблица 2.1

Распределение больных с ХНСТ в зависимости от пола и возраста

Возраст, лет	Всего больных		Муж.	Жен.
	абс.	%		
30-40	25	32,05	14	11
41-50	29	37,2	13	16
51-60	24	30,7	11	13
Всего	78	100	38	40

Следует отметить, что мы работали только с больными с хронически протекающей нейросенсорной тугоухостью, развившейся вследствие длительного воздействия причинной сосудистой патологии. Больные, у которых нарушение наступало внезапно, т.е. с острой нейросенсорной тугоухостью, из исследования были исключены.

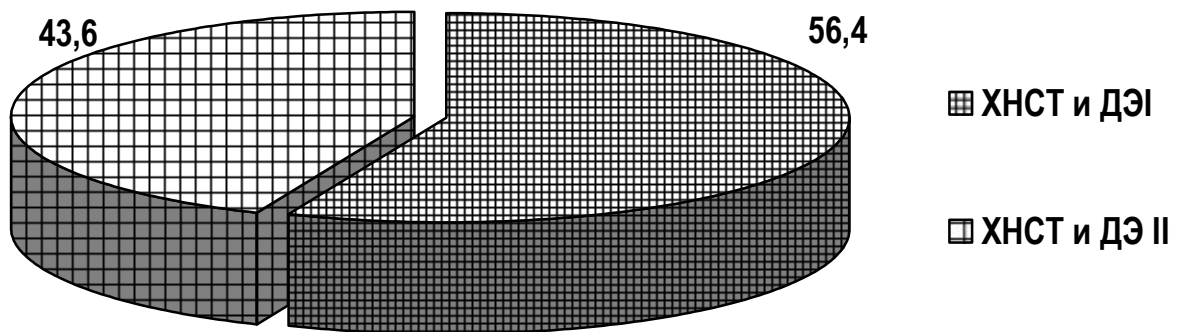


Рис. 2.1. Распределение больных с ХНСТ в зависимости от причинной сосудистой патологии.

Обследование начинали с тщательного сбора анамнеза с целью выявления причины возникновения нарушения слуха, а также уточнения сопутствующей патологии.

Отрицание больными перенесенных инфекционных заболеваний, таких как корь, эпидемический паротит, грипп тяжелой формы, бруцеллез, а также акутравмы и приема ототоксических антибиотиков служило основанием для исключения другой этиологии нарушения слуха.

Распределение пациентов в зависимости от сопутствующей патологии и исключение какого-либо другого генеза НСТ (травматической, инфекционной, токсической) осуществлялось на основании тщательного анализа анамнестических данных, результатов осмотра и консультаций смежных специалистов: невропатолога, кардиолога, терапевта.

В день госпитализации или при первичном обращении в амбулаторию больные проходили общепринятый комплекс обследования, включающий клинико-лабораторные исследования, общий ЛОР-осмотр, пороговую и надпороговую тональную аудиометрию, камертональные тесты (рис. 2.2).



При отоскопии особое внимание обращали на состояние барабанной перепонки, наличие или отсутствие таких анатомических признаков, как втянутость, рубцовые изменения, световой рефлекс, а также на изменения со стороны других ЛОР-органов – носа и глотки.

С учетом того, что нарушение слуха у наших пациентов развивалось на фоне сосудистой патологии, в комплекс обследования обязательно включалась консультация невропатолога. Такой подход позволял подтвердить наличие причинной сопутствующей сосудистой патологии - гипертонической болезни, уточнить стадию и тип ее осложнения - дисциркуляторной энцефалопатии.

При оценке неврологического статуса больных с хронической НСТ мы обращали внимание на наличие субъективных неврологических симптомов: головной боли, головокружений, шума в ушах, голове, нарушения памяти, повышенной утомляемости, пониженной работоспособности, снижения памяти, нарушения сна, внимания, речи и т.д.

В период пребывания в стационаре и амбулатории всем больным проводился мониторинг артериального давления: АД измеряли дважды в день.

Клексан назначался больным по 0,4 мг 1 раз в сутки подкожно в течение 4 дней. Препарат вводился строго по инструкции, подкожно, в область наружной боковой поверхности кожи живота, вертикально направив иглу.

После лечения все пациенты проходили контрольное обследование: аудиометрические тесты, дуплексное сканирование с цветным картированием, биохимические исследования.

При распределении больных по стадиям дисциркуляторной энцефалопатии мы пользовались классификацией, предложенной Н. Н. Яхно (1995). Из 78 больных с хронической нейросенсорной тугоухостью на фоне гипертонической болезни у 44 (62,9%) выявлены осложнения в виде дисциркуляторной энцефалопатии I стадии, у 34 (48,6%) - II стадии. Из исследования были исключены больные с ДЭ III стадии, так как у этого контингента сопутствующей

щие заболевания и их осложнения выступают на первый план, в связи с чем они больше нуждаются в наблюдении кардиолога, невропатолога или психоневролога.

В комплекс изучения слуховой функции, нарушений в системе церебральной, периферической гемодинамики и микроциркуляции были включены шумовая и речевая аудиометрия, аудиометрия в широком диапазоне частот, дуплексное сканирование с цветным доплеровским картированием, а также биохимические исследования крови.

## 2.2. Методы исследования слуховой функции

Оценка слуха проводилась речью (шепотной и разговорной), камертонами, с регистрацией длительности восприятия звучания камертонов  $C_{128}$  с козелка и сосцевидного отростка, а также с помощью латерализационной пробы Вебера, опытов Швабаха и Ринне.

Для определения процента разборчивости речи при различных уровнях ее интенсивности, а именно оценки слуха по разборчивости речевых сигналов применяли речевую аудиометрию с помощью аудиометра МА-31 и присоединенным к нему магнитофоном. Разборчивость речи у испытуемых определяли с помощью таблиц слов Г. И. Гринберга, Л. И. Зиндлера на русском и С. К. Агзамова (2003) - на узбекском языках. Такой подход значительно облегчил и качественно улучшил диагностику слуховой функции по данным речевой аудиометрии.

Перед проведением речевой аудиометрии больного знакомили с условиями обследования, далее при значительном превышении порогов ощущения речи давали послушать 5-6 слов. Определяли порог недифференцированного восприятия речи и разборчивости речи 20, 50, 80 и 100%. Полученные результаты фиксировали, откладывая на оси абсцисс интенсивность звука от

0 до 110 дБ, а на оси ординат – разборчивость речи в процентах от 0 до 100. Так получали кривую разборчивости речи.

Субъективная пороговая аудиометрия проводилась в диапазоне частот 125-8000 Гц по принципу семи стандартных фиксированных частот по общепринятой методике на клиническом аудиометре МА-31 (Германия), предварительно откалиброванном по стандарту ISO-369.

Учитывая, что нарушение слуха у обследуемых больных носило хронический и нейросенсорной характер и развивалось на фоне сосудистой патологии, мы исследовали слуховую функцию в расширенном диапазоне частот. Именно так называемая «диапазонная характеристика» изменений дает наиболее полную картину типа и степени поражения слухового анализатора.

Для измерения слуховых порогов в расширенном диапазоне частот при костном проведении звуков использовали генератор УЗ-33-ГЗ-33, аттенюатор и пьезокерамический костный телефон ЦГС-19. Поверхность излучателя помещали на область сосцевидного отростка исследуемого, стараясь осуществлять это однотипным расположением и прижатием, но не вызывая болевых ощущений.

Таким образом, исследование слуха в расширенном диапазоне частот у больных с НСТ на фоне ДЭ гипертонического генеза позволяет не только подтвердить нейросенсорный тип нарушения слуха, но и обнаружить сравнительно ранние изменения слуха, характерные и патогномоничные для слуховой дисфункции сосудистого генеза.

Однако перед тем как приступить к изучению слуха в расширенном диапазоне частот у больных, мы провели эти исследования у 20 условно здоровых лиц в возрасте от 30 до 70 лет. Это было необходимо, во-первых, для выявления сущности пресбиакузиса, а во-вторых, для сравнительной оценки степени изменений слуховых порогов в широком диапазоне частот в возрастном аспекте и в зависимости от степени выраженности сосудистой патологии. Таким образом, были сформированы 3 возрастных группы больных, у



которых проводилась аудиометрия в расширенном диапазоне частот (от 10 до 20 кГц).

Как видно из таблицы 2.2, нормально слышащие лица в возрастных группах до 40 лет воспринимали все сигналы расширенного диапазона частот. В возрастных группах старше 40 лет восприятие частоты выше 14 кГц воспринимали 45-85% обследованных, причем с возрастом, несмотря на отсутствие сопутствующей сосудистой патологии, число таких лиц уменьшалось. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [46, 142] и могут использоваться в качестве возрастной физиологической нормы для оценки остроты слуха у больных с нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза.

Таблица 2.2

Результаты аудиометрии в расширенном диапазоне частот у обследованных больных

Возраст, лет	Частота, кГц				
	10	12	15	18	20
30-40	3,8±0,21	4,1±0,32	8,2±0,65	26,1±0,84	40,9±0,96
41-50	8,2±0,34	10,1±0,22	13,8±0,9	32,3±0,61	46,8±0,88
P <sub>1</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
51-60	26,2±0,9	26,2±1,02	28,1±1,06	46,8±1,01	0
P <sub>1</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
P <sub>2</sub>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: P<sub>1</sub> – достоверность по сравнению с данными и 30-40 лет, P<sub>2</sub> – по сравнению с данными 41-50 лет

Шумовую аудиометрию также проводили на клиническом аудиометре МА-31. Интенсивность шума регулировали путем плавной подачи его через воздушный телефон, увеличивая с точностью до 5 дБ модулированные по частоте и амплитуде звуковые сигналы и белый шум.

## **2.2. Методика дуплексного сканирования с цветным доплеровским картированием**

Функциональное состояние магистральных сосудов головы и шеи оценивали с помощью дуплексного сканирования с цветным картированием, которые проводили на базе медицинского центра «Сихат ва Фарогат» на цифровом сонографе En Visor C (Philips, Германия) по стандартной методике с использованием линейного датчика 7,5 мГц. Положение больного на спине, голова повернута под углом 30° в сторону, противоположной исследуемой. Исследованию подлежали общая сонная (ОСА), внутренняя сонная (ВСА), наружная сонная (НСА), позвоночная артерии.

Сканирование проводили полипозиционно, сначала в поперечной, а затем в продольной плоскости. Исследование начинали с обзорного сканирования правой половины шеи, при повороте головы на 45° влево. Последовательно получали изображение дистального сегмента ОСА, затем переходили на бифуркацию и далее на ВСА и НСА. При типичном расположении ВСА находится латеральнее и имеет больший диаметр, чем НСА. Локацию ПА начинали при положении головы больного в сагиттальной плоскости. Датчик устанавливали под углом, близким к 90°, между трахеей и внутренним краем грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Оценивали ход артерий, уровень бифуркаций, измеряли толщину комплекса «интима-медиа», а также изучали ультразвуковую «морфологию» атеросклеротического поражения сонных артерий. После исследования артерий в В-режиме переходили к цветному доплеровскому картированию, позволяющему идентифицировать артерии и вены, визуализировать анэхогенные атеросклеротические бляшки и зоны критического стенозирования. Принято считать, что картирование в красный цвет означает направление тока крови от датчика, а синий цвет кодирует по-

токи, идущие к датчику. При регистрации кровотока в импульсном доплеровском режиме со спектральным анализом для получения корректных скоростных параметров гемодинамики угол наклона датчика к продольной оси сосуда устанавливали в границах, не превышающих  $60^\circ$ , доплеровские ворота занимали не более  $2/3$  просвета исследуемой артерии. Были изучены максимальная скорость кровотока, линейная скорость кровотока (ЛСК) и индекс резистивности (RI), характеризующий состояние периферического сопротивления.

Известно, что ВСА и позвоночные артерии относятся к артериям с низким периферическим сопротивлением, а НСА - к сосудам с высоким периферическим сопротивлением. ОСА занимает «промежуточную» позицию.

При исследовании позвоночных артерии особое внимание обращали на:

- гипоплазию (диаметр менее 2 мм),
- С- и S-образные девиации в сегментах V1 и V2,
- высокое вхождение в костный канал,
- показатели скоростей на всех уровнях.

Проводили оценку соотношения скоростей кровотока в ВСА и позвоночной артерии, поскольку изучение только абсолютной его скорости в позвоночной артерии может привести к ошибочным результатам.

Таблица 2.3

Показатели дуплексного сканирования с цветным картированием по ПА у лиц контрольной группы

Возраст, лет	Max V, см/с	ЛСК, см /с	RI
30-40	$45 \pm 7,5$	$55 \pm 6,1$	$0,54 \pm 0,04$
41-50	$66 \pm 5,1$	$46 \pm 4,2$	$0,58 \pm 0,03$
P <sub>1</sub>	$<0,05$	$>0,05$	$>0,05$
51-60	$59 \pm 4,3$	$41 \pm 4,1$	$0,59 \pm 0,02$
P <sub>1</sub>	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
P <sub>2</sub>	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$

Примечание: P<sub>1</sub> – достоверность по сравнению с данными и 30-40 лет, P<sub>2</sub> – по сравнению с данными 41-50 лет

При проведении дуплексного сканирования с цветным картированием учитывали возрастные особенности больных. В качестве контрольной группы были обследованы 20 условно здоровых лиц с нормальным слухом в возрасте от 30 до 70 лет (табл. 2.3).

## 2.4. Биохимические методы исследования

### 2.4.1. Исследование функциональных параметров эритроцитов крови

Для оценки реологических свойств крови из локтевой вены брали 5 мл крови, стабилизировали 0,15 мл 7% раствором трилона Б и приводили к стандартному показателю гематокрита 0,4.

Вязкость плазма крови определяли стандартным методом относительно воды на вискозиметре Освальда (Фирсов Н. Н. и др., 2000). Агрегацию эритроцитов определяли по методу, предложенному В. А. Люсовым и соавт. (1976), основанному на величине отрицательного заряда на поверхности эритроцитов, которая характеризуют суспензионную стабильность крови. Агрегационного эффекта добивались добавлением голубого альциана к взвеси отмытых эритроцитов. Однако при добавлении к взвеси отмытых эритроцитов плазмы крови агрегация последних не наступает. Краситель связывается с эритроцитарной мембраной за счет электростатических сил, так как, обладая положительным зарядом, способствует агрегации. Скорость агрегации и ее выраженность зависят от первоначального клеточного заряда, величина которого является одним из показателей функционального состояния эритроцитов. Агрегация эритроцитов приводит к снижению оптической плотности суспензии, что регистрируется фотометрически (светофильтр №6).

Падение оптической плотности при агрегации эритроцитов составляет от 1,3 до 0 ед. экстинкции.

Для оценки прооксидантного и антиоксидантного статуса эритроцитов определяли уровень малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах фотометрическим методом. Активность супероксиддисмутазы (СОД) измеряли в осветленном от гемоглобина гемолизате эритроцитов, используя ферментзависимое ингибирование адреналин-адренохромового превращения. Активность каталазы определяли по скорости изменения поглощения  $H_2O_2$  в единицу времени при 240 нм, уровень глутатионпероксидазы (ГП) измеряли при 340 нм, используя  $H_2O_2$  в качестве субстрата реакции (Балашова Т. С. и др., 1991). Уровень гемоглобина определяли гемоглобинцианидным методом, белок – по методу Лоури (1961).

Содержание 2,3-дифосфоглицерофосфата (2,3-ДФГ) в эритроцитах крови исследовали по методу, предложенному N. U. Bergmeyer (1977).

Функциональное состояние тромбоцитов крови изучали по методу М. А. Репиной и соавт. (1998).

Липидный спектр крови (холестерин, триглицериды, холестерин в составе триглицеридов - ТГ) исследовали ферментоактивными методами с помощью реактивов фирмы «Берингер Маннхайм» (Австрия). Холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали как разницу между общим холестерином липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Холестерин в ЛПОНП рассчитывали по формуле: содержание ТГ, деленное на пять (ТГ:5). Холестерин в ЛПВП определяли в надосадочной жидкости после осаждения ЛПНП, ЛПОНП и хиломикроннов фосфорно-вольфрамовой кислотой в присутствии солей хлористого магния. Рассчитывали также холестериновый индекс атерогенности (Добровольский Н. А. и др., 1997).

#### 2.4.2. Методы исследования системы гемостаза

Для исследования системы гемостаза кровь брали сухой стерильной иглой из локтевой вены в пластиковую пробирку. В качестве антикоагулянта

использовали 3,8% раствор трехзамещенного цитрата натрия в соотношении 9:1. Для получения плазмы, богатой тромбоцитами, кровь центрифугировали при 1500 об/мин в течение 7 минут; для получения бестромбоцитарной плазмы - при 3000 об/мин в течение 10 минут.

Концентрацию фибриногена определяли по методу Рутберга (1961).

Для определения активированного частично тромбопластинового времени (АЧТВ) использовали стандартные наборы фирмы «Behring» (Германия). АЧТВ позволяет оценить состояние внутреннего механизма прокоагулянтного звена системы гемостаза, т.е. содержание активированных факторов II, V, VII, IX, X, XI, XII за исключением VIII и XIII факторов свертывания крови.

Активированное время рекальцификации плазмы (АВР) исследовали по методу Bergergof, Roka (1980) с оценкой суммарной активности факторов механизма свертывания крови, включая фосфолипидный компонент кровяных пластинок (фактор III тромбоцитов). Определение проводилось на богатой тромбоцитами плазме. Сопоставление полученных результатов позволяло провести первичную дифференцировку между нарушениями внутреннего и внешнего пути свертывания крови.

Протромбиновый индекс (ПТИ) определяли по методу Quick (1996). Суммарная активность факторов I, II, V, VI и X оценивалась по времени рекальцификации плазмы, которое определяли в присутствии избытка тромбопластина.

Хагемман-калликреинзависимый фибринолиз, характеризующий суммарную фибринолитическую активность активаторов фибринолиза, определяли по методу Г. Ф. Еремина, А. Г. Архипова (1981).

Определение растворимых фибрин-мономерных комплексов, образующихся при внутрисосудистой активации свертывания крови, и фибринолиза проводилось паракоагулянтными тестами. Для исследования маркеров внутрисосудистого свертывания использовали этаноловый и протаминсульфат-

ный тесты в модификации соответственно Godab, Abildgaard (1966) и Niewiarowski, Gurewich (1971).

Гемолизат-агрегационный тест, основанный на свойстве гемолизата эритроцитов вызывать агрегацию тромбоцитов благодаря присутствию в гемолизате АДФ, проводился по методу З. С. Баркагана (1986).

### 2.4.3. Методы статистических исследований

Полученные данные подвергли статистической обработке, применяя пакет прикладных программ статистического анализа на компьютере IBM Pentium-4 с вычислением среднеарифметической ( $M$ ), среднего квадратичного отклонения (сигма), стандартной ошибки ( $m$ ), относительных величин (частота %), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялось по критерию ( $t$ ) Стьюдента. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $P < 0,05$ . При этом учитывались существующие указания по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**3.1. Клинико-аудиологическая характеристика больных с нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза**

При поступлении в нашу клинику больные жаловались в основном на снижение слуха и шум в ушах, а также периодическое головокружение, головные боли, слабость, быструю утомляемость.

При исследовании ЛОР-статуса у 32,4% пациентов выявлено незначительное искривление носовой перегородки, у 53,8% - гипертрофия нижних и у 21,7% - средних носовых раковин.

При отоскопическом исследовании у 42,6% больных обнаружена мутность барабанной перепонки, у 40,9% - укорочение светового рефлекса, у 37,7% - втянутость. У остальных 57,4% больных отоскопическая картина барабанной перепонки соответствовала норме.

На двусторонний субъективный шум в ушах предъявляли жалобы 38 человек, на односторонний - 27. Постоянный и интенсивный шум отмечали 34 больных, периодический и малой интенсивности – 25, шум, появляющийся в основном при повышении артериального давления, отмечали 12 обследованных. 9 человек не могли точно определить «источник» шума и больше склонялась к тому, что шум ощущается преимущественно в голове, а не в ушах.

На предложение охарактеризовать субъективный шум больные сравнивали его с «выключенным телевизором» (53,8%), «падающим водопадом» (18,4%), «сверчком» (13,8%), «жужжанием» (7,7%), «стуком колес уходящего поезда» (6,1%).



Проведенное совместно с невропатологами общее клиническое и неврологическое обследование больных с ХНСТ, протекающей на фоне дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза, выявило субъективные неврологические симптомы различной степени выраженности (рис. 3.1).

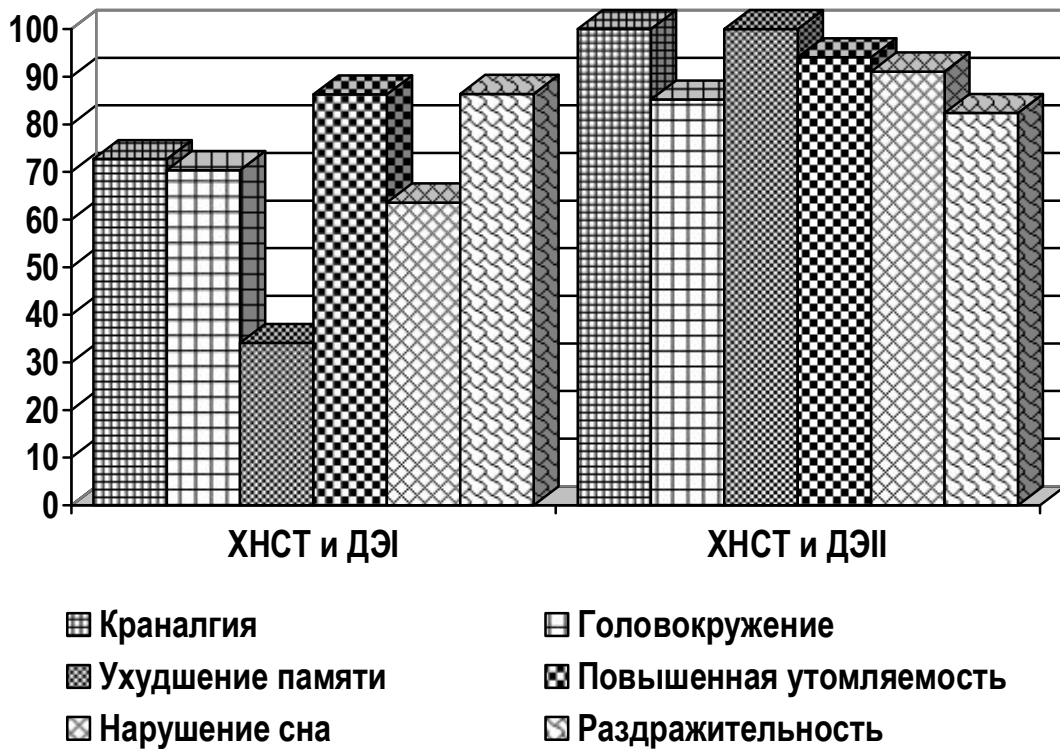


Рис. 3.1 Степень выраженности субъективных неврологических симптомов

Так, из общего числа больных с хронической НСТ и ДЭ I степени жалобы на головную боль предъявляли 32 (72,7%) человека; головная боль в основном характеризовалась как чувство тяжести в голове малой и средней интенсивности и была наиболее выражена в периоды повышения артериального давления.

Частые и продолжительные головные боли беспокоили почти всех больных с НСТ и ДЭ II стадии. Головокружения периодически возникали у большинства больных с ХНСТ и ДЭ II стадии. (85,2%) и у 70,4% пациентов с ХНСТ и ДЭ I стадии.

Ухудшение памяти в основном на текущие события и рассеянность отмечали 15 (34,09%) больных с НСТ+ДЭ I стадии. В возрасте от 36 до 45 лет было 4 (9,1%) больных, 46-55 лет – 6 (13,6%), 56-65 лет - 5 (11,4%). Что касается больных с ДЭ II стадии, то эти жалобы наблюдались практически у всех обследованных пациентов.

На повышенную утомляемость, которая проявлялась снижением работоспособности, астенией, тревожностью, эмоциональной неустойчивостью, жаловались 38 (86,3%) больных с ДЭ I стадии и 32 (94,1%) пациента с ДЭ II стадии.

Нарушение сна отмечали 28 (63,6%) больных с НСТ+ДЭ I стадии и 31 (91,1%) больной с ДЭ II стадии. Расстройство сна проявлялось в основном удлинением процесса засыпания, неглубоким сном с частыми ночными пробуждениями. Кроме того, у 34 больных, которые характеризовали шум как постоянный и интенсивный, засыпание оказывалось трудным в силу мешающего заснуть шума в ушах.

Чрезмерная раздражительность, резкая смена настроения или чаще подавленное настроение, а также пониженная работоспособность наблюдалась у 38 больных с НСТ и ДЭ I стадии и у 28 пациентов с ДЭ II стадии. При этом большинство из них составляли лица трудоспособного возраста 35-50 лет. Больные с НСТ на фоне ДЭ I стадии снижение работоспособности связывали не только с повышенной физической или умственной нагрузкой, но и «раздражающим» действием шума в ушах и периодическими головными болями.

Что касается больных с нарушением слуха на фоне ДЭ II стадии, то большинство из них были как трудоспособного, так и предпенсионного возраста. При беседе с ними и при клиническом обследовании обращали на себя «заторможенность» или монотонность речи – 12 (35,3%) больных, замедленность движений и реакций - 19 (55,8%), изменение походки («мелкие шажки») - 9 (26,5%), незначительный тремор рук - 11 (32,3%).

Таким образом, после тщательного сбора анамнеза, клинического и неврологического исследований мы пришли к выводу, что у больных с нейросенсорной тугоухостью, протекающей на фоне дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза, формируются клинико-неврологические нарушения, проявляющиеся в основном субъективными симптомами. Степень выраженности этих расстройств находится в прямой зависимости от длительности заболевания и возраста. Наиболее выражены они у больных с ДЭ II стадии. Именно у них выявлялись наиболее резкие изменения со стороны слухового анализатора, нарушения в системе церебральной гемодинамики и микроциркуляции.

Из общего числа обследованных на одностороннее снижение слуха жаловались 32 (41,0%) больных, из них 18 (23,1%) с ДЭ I стадии и 14 (17,9%) с ДЭ II стадии. Двустороннее снижение слуха отмечали 46 (59,0%) пациента, из них 28 (35,9%) с ДЭП I стадии и 18 (23,1 %) - с ДЭ II стадии.

При камертональном исследовании обнаружено сокращение времени восприятия камертонов. Так, в группе больных с ГБ, осложненной ДЭ I ст., средняя длительность восприятия камертона  $C_{128}$  через воздух при норме 60 с составила  $36 \pm 2,6$  с, через кость при норме 30 с –  $18 \pm 2,14$  с. У больных с ДЭП II стадии эти показатели равнялись соответственно  $29 \pm 4,2$  и  $14 \pm 6,3$  с.

При проведении пробы Вебера латерализацию звука не отметил 51 (65,3%) больной, на латерализацию звука в лучше слышащее ухо указали 25 (32,05%) пациентов.

Дифференциальный камертональный тест Ринне был положительный в 97% случаев, что подтверждает нарушение слуха по типу звуковосприятия.

У 28 пациентов результаты камертонального теста Швабаха были в норме, у 50 больных (21 с НСТ+ДЭ I стадии, 29 с НСТ+ДЭ II стадии) наблюдалось укорочение опыта Швабаха.

Таким образом, предварительные выводы о характере и стадии поражения слуха у больных с нейросенсорной тугоухостью на фоне ДЭ гипертони-

ческого генеза мы смогли сделать по результатам камертональных исследований, что свидетельствует о целесообразности применения их при этой патологии.

Результаты пороговой тональной аудиометрии у всех больных представлены в виде графических кривых, на которых воздушно-костный интервал не превышал 10 дБ, в среднем составляя  $5,0 \pm 1,8$  дБ. В каждой подгруппе аудиологическая картина по тональной аудиометрии была представлена следующим образом: среди больных с гипертонической болезнью, осложненной ДЭ I стадии, повышение слуховых порогов в среднем до 45-50 дБ отмечалось у 10 (22,7%) больных, до 55-60 дБ - у 6 (13,6%), до 60-75 дБ - у 35 (79,5%). На аудиограммах у 16 (36%) пациентов регистрировался горизонтальный тип кривой со спадом на некоторые высокие частоты (6000, 8000 кГц). Пологонисходящий тип кривой имел место у 26 (59,09%), горизонтальный - у 6 (13,6%).

У 4 (11,7%) больных с ДЭ II стадии слуховые пороги соответствовали 50-65 дБ, у 10 (29,4%) – 70-75 дБ, у 12 – 75-90 дБ, а у 8 достигали 100 дБ. У 68% обследованных преобладал круто-нисходящий тип аудиометрической кривой. Нисходящая кривая со спадом на диапазоне высоких частот зарегистрирован у остальных 22% пациентов (рис 3.2).

Кондуктивный компонент на аудиограммах присутствовал у 27,8% больных с ХНСТ и ДЭ I стадии и у 47,1% больных с ХНСТ и ДЭ II стадии.

Анализ речевых аудиограмм выявил повышение порогов начального восприятия речи не менее чем до 40 дБ в возрастной группе больных 30-45 лет и до 45-50 дБ в возрастной группе старше 50-60 лет. На 40 дБ речевые стимулы различали 38 больных (48,7%), из них 29 с ДЭ I стадии и 9 с ДЭ II стадии. Речевые стимулы в 50 дБ смогли различить остальные 44 (61,5%) больных, из них 19 с НСТ+ДЭ I стадии и 25 с НСТ+ДЭ II стадии. Дальнейшее увеличение интенсивности звука (более чем 50 дБ) не приводило к 100% разборчивости (рис. 3.3).

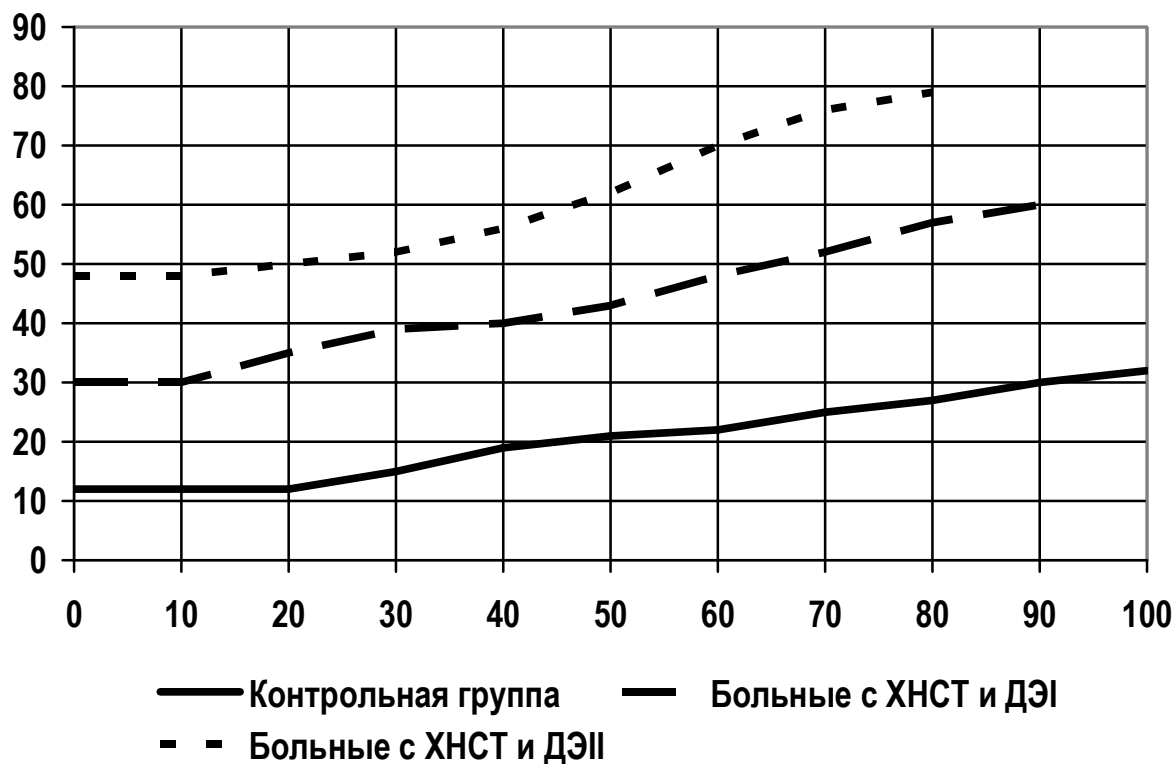


Рис. 3.2. Показатели речевой аудиометрии у больных ХНСТ и ДЭI и II стадий и у контрольной группы

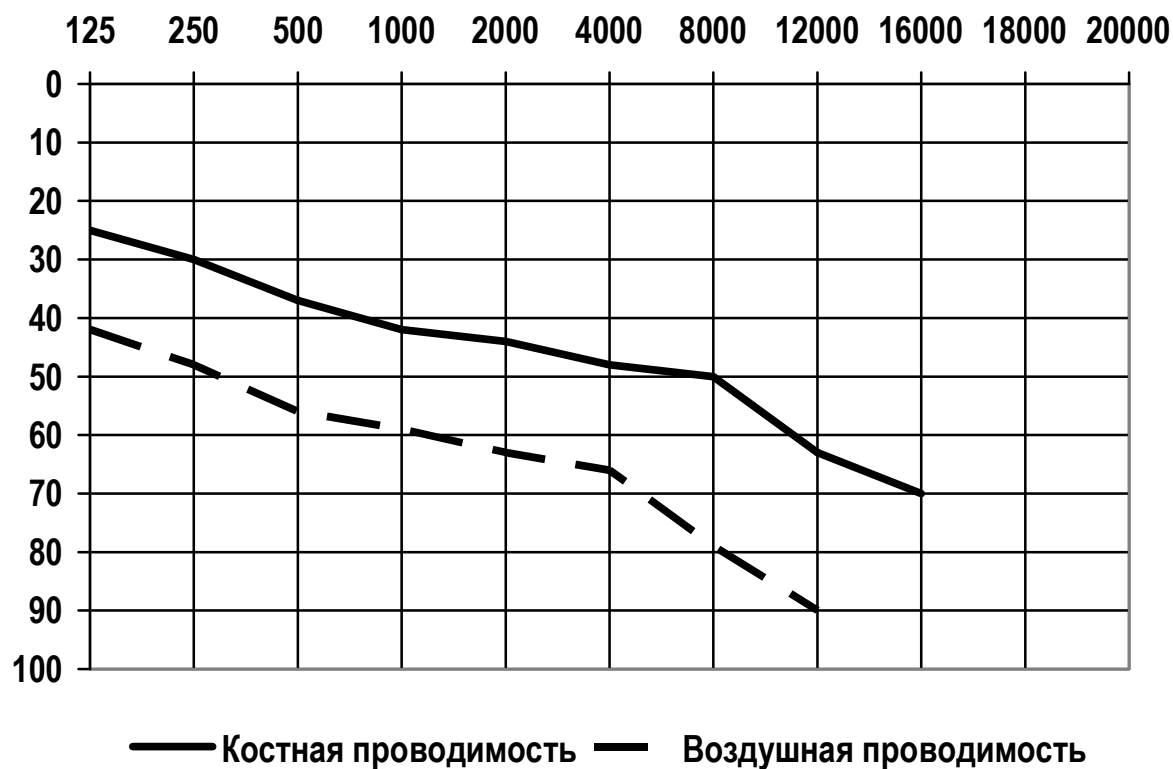


Рис 3.3. Аудиограмма в расширенном диапазоне частот больного Б., 48 лет с ХНСТ и ДЭI стадии

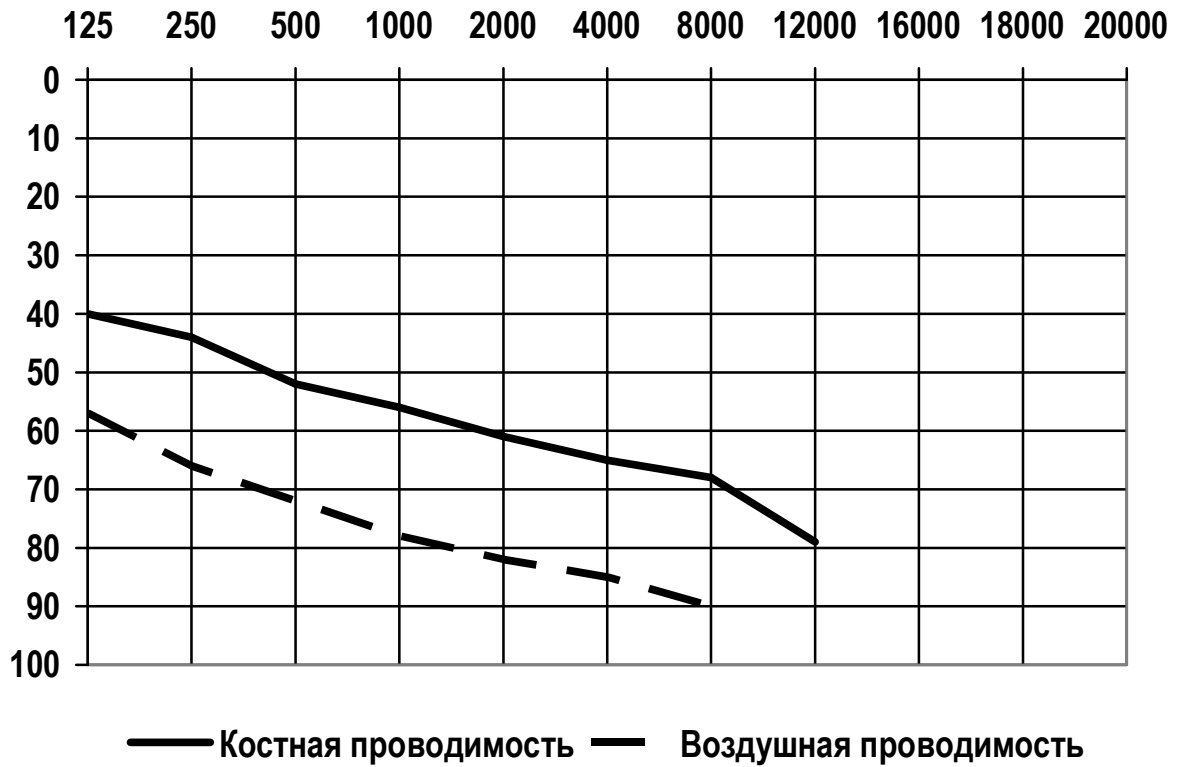
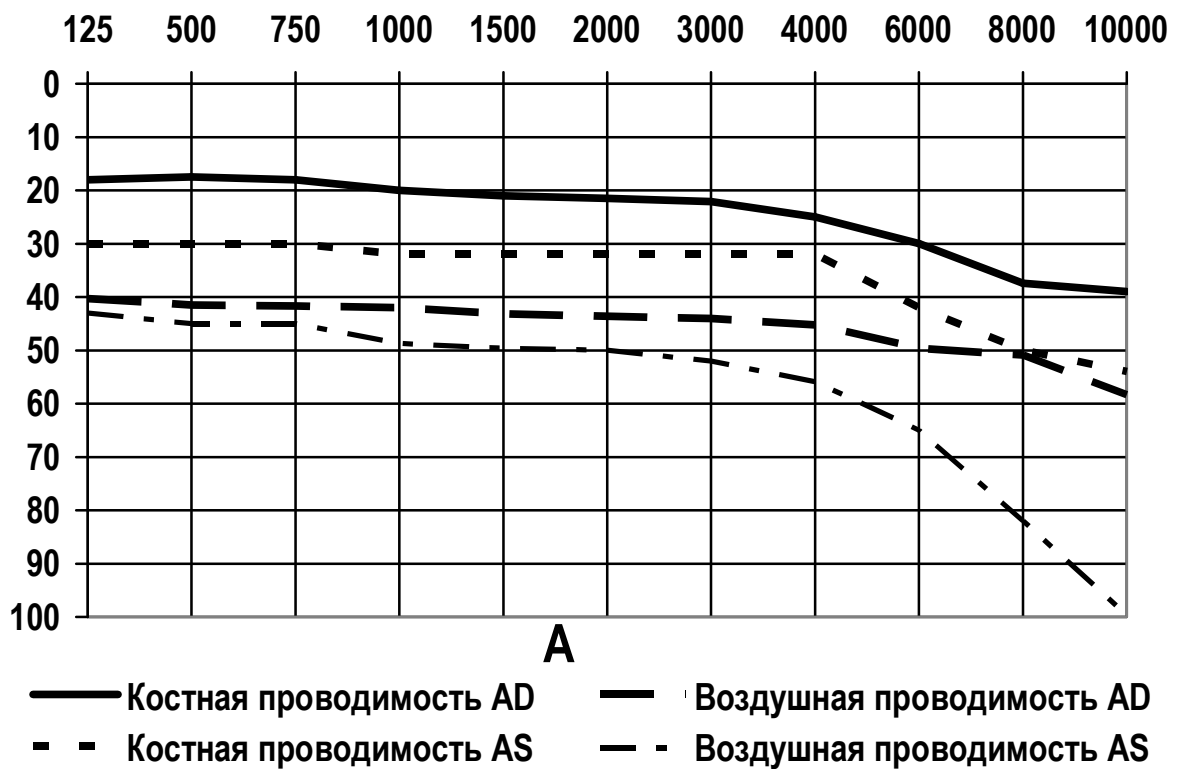


Рис. 3.4. Аудиограмма в расширенном диапазоне частот больного С., 60 лет с ХНСТ и ДЭ II стадии



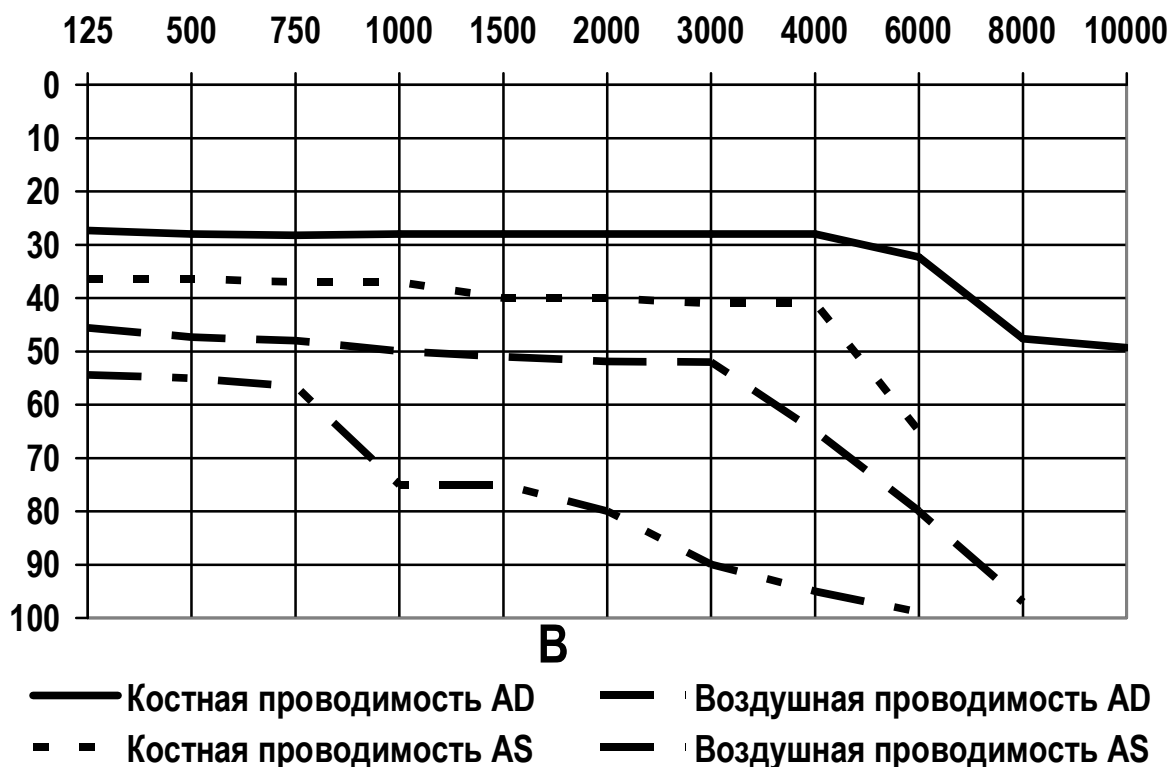


Рис. 3.5. Показатели тональной аудиометрии у больных с ХНСТ и ДЭ I (А) и ДЭ III стадии (В)

Лишь у 22 больных наблюдалось сохранение разборчивости речевых стимулов. Снижение разборчивости речевых стимулов регистрировалось у остальных 54 больных. Предельный уровень дискомфорта громкости при этом составил 60 дБ. Таким образом, при подсчете процента разборчивости речи выяснилось, что у 18 (23,1%) пациентов не достигнуто порога 50% разборчивости речи, а 100% порог разборчивости не выявлен вовсе.

Наиболее показательной и информативной в оценке стадии нарушений слуховой функции у больных с НСТ мы считаем аудиометрию в расширенном диапазоне частот. Независимо от показателей аудиометрии на средних частотах у наших пациентов наблюдались достоверные изменения при исследовании в расширенном диапазоне частот, особенно на уровне 12-20 кГц. Так, у 28 (63,6%) больных с НСТ, развившейся на фоне гипертонической болезни и осложненной ДЭ I стадии повышение допустимых возрастных порогов отмечалось на уровне 10-15 кГц, у 12 (27,2%) - на уровне 16-18 кГц, у 8

(18,2%) - на уровне 16-20 кГц. У 24 (70,5%) из 44 человек с нейросенсорной тугоухостью, протекающей на фоне гипертонической болезни и ДЭ II стадии отмечалось повышение порогов по расширенному диапазону частот в 10-15 кГц, у остальных 10 (29,4%) - свыше 16 кГц.

Следует отметить, что среди больных, у которых выявлялось лишь незначительное повышение слуховых порогов (45-55 дБ по данным пороговой тональной аудиометрии), при исследовании в расширенном диапазоне частот определялась достаточно ощутимая разница при сравнении с допустимыми возрастными параметрами. Особенно это было характерно для больных с НСТ+ДЭП I стадии (8 человек - 18,2%).

Как было сказано выше, у 26 больных тональная аудиометрия показала одностороннее снижение слуха. Несмотря на это, при исследовании слуха в расширенном диапазоне частот у 12 (27,3%) больных с НСТ+ДЭ I стадии и у 14 (41,2%) с НСТ+ДЭ II стадии обнаружено повышение порогов и на «нормально слышащее ухо».

Таким образом, исследование слуха в расширенном диапазоне частот при костном проведении звуковых стимулов существенно увеличивает возможности аудиометрической диагностики у больных с нейросенсорной тугоухостью на фоне ДЭ гипертонического генеза. Оно позволяет обнаружить самые ранние изменения, а также признаки возможного прогрессирования слуховой дисфункции, не выявляемые при других аудиологических тестах, что делает данный метод высокоинформативным и предпочтительным в диагностике слуховых расстройств у больных с данной патологией.

Ссылаясь на результаты проведенных тестов, мы можем сделать выводы, что у больных с нарушением слуха на фоне дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза подтверждается факт преимущественно нейросенсорного типа нарушения слуха и двустороннего поражения. При этом степень выраженности слуховой дисфункции зависит от возраста больного,



длительности, стадии и осложнения заболевания, что необходимо учитывать при выборе патогенетической терапии.

### 3.2 Показатели дуплексного сканирования с цветным картированием у больных с нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза

Результаты дуплексного сканирования с цветным картированием у больных ДЭП I стадии не выявили нарушения геометрии сонных артерий (табл. 3.1). Комплекс «интима-медиа» не превышал 0,9-1,0 мм. В 60,4% наблюдений отметили С-образные девиации позвоночных артерий в сегменте V2 без значимого градиента скорости, однако с тенденцией к её снижению в дистальном направлении по ходу ПА. В 41,6% случаев визуализировали венозные позвоночные сплетения, причём в 55% наблюдений – билатерально. Регистрировали монофазный кровоток с Max V в пределах 15-23 см/с.

Таблица 3.1

Сосудистая «геометрия» сонных и позвоночных артерий у больных с НСТ, осложнённой ДЭ

Артерия	ДЭ I стадии	ДЭ II стадии
Ход ОСА и ВСА	Линейный	С- и S-образные девиации
Ход ПА	линейный	С-образные девиации в сегменте V2

У 29,4% лиц с ДЭП II стадии на фоне гипертонической болезни отмечалось удлинение хода ОСА, у 35,4% С- и S-образные девиации как ОСА, так и ВСА. Следует отметить, что девиации чаще выявлялись у лиц старше 40 лет, имеющих в анамнезе артериальную гипертензию в течение не менее 5 лет. Детальный анализ показал, что более половины этих пациентов отмечали

транзиторные ишемические атаки и/или гипертонические кризы не менее 2 раз. Вероятно, эти изменения в ходе сосудов можно оценить как вторичное ремоделирование на фоне длительно протекающей артериальной гипертензии.

При анализе скоростей на разных участках ВСА у 35,4% больных обнаружено снижение кровотока в дистальном сегменте. По-видимому, это связано с вязкостью кровотока и, соответственно, снижением текучести крови, так как органические поражения артерий отсутствовали.

Скорость кровотока зависела от возраста пациентов. Так, максимальная систолическая скорость кровотока по ПА у лиц до 45 лет в среднем составила  $45 \pm 7,5$  см/с против  $20 \pm 3,1$  см/с у пациентов пожилого возраста. Учитывая, что с возрастом эластические свойства артериальной стенки снижаются, отмечается тенденция к возрастанию RI. У больных до 45 лет он составил  $0,54 \pm 0,04$ , а у пациентов пожилого возраста -  $0,6 \pm 0,02$ .

В 11,7% наблюдений обнаружены признаки начального атеросклеротического поражения сонных артерий, которые проявлялись «размытостью» комплекса «интима-медиа» или его утолщением до 1,2-1,3 мм. У 23,5% обследованных выявлены гемодинамически незначимые стенозы ВСА за счёт локальных стабильных атеросклеротических бляшек, локализованных преимущественно на задней стенке. У 8,8% пациентов обнаружен стеноз ВСА в сочетании со стенозом ОСА. Эхографическая структура бляшек была гетерогенной с преобладанием гиперэхогенного компонента и участков минерализации, дающих акустическую тень разной стадии выраженности. Эти признаки позволяют сделать вывод о длительно протекающем атеросклеротическом процессе. Зоны изъязвлений бляшек или кровоизлияний под покрывку не наблюдались. У 2 (5,8%) больных диагностирована односторонняя гипоплазия позвоночной артерии, у 1 (2,9%) - гемодинамически незначимый стеноз. В отличие от пациентов первой группы, у них наблюдалось снижение кровотока по сонным и позвоночным артериям (табл. 3.2). В значительной стадии

это связано не с органическим поражением сосудистой стенки, а с экстравазальными факторами, в частности, с девиациями артерий в сегменте V2.

Таблица 3.2

Индекс резистивности по экстракраниальным артериям у больных с НСТ, осложненной ДЭ,  $M \pm m$

ДЭ	ОСА	ВСА	ПА
I стадия	0,70±0,03	0,54±0,02	0,56±0,03
II стадия	0,75±0,02	0,60 ±0,03	0,61±0,02
$P_{II-I}$	>0,05	>0,05	>0,05

Наши наблюдения показывают, что у лиц старше 35 лет часто отмечается сочетание неустойчивости кровотока по ПА в сочетании с признаками венозной дисциркуляции в позвоночных венозных сплетениях. Как правило, это обусловлено экстравазальными факторами, меняющими ход ПА преимущественно в сегменте V2 и приводящими в свою очередь к появлению градиента скоростей различной стадии выраженности между проксимальным и дистальным участком этой зоны (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Показатели средней линейной скорости кровотока (см /с) по экстракраниальным артериям у больных с НСТ, осложнённой ДЭ,  $M \pm m$

<b>ДЭ</b>	ОСА	ВСА	ПА
I стадия	57,3±4,38	48,3±3,77	35,1±2,61
II стадия	42,3±3,54	40,5±3,22	23,4±1,96
$P_{II-I}$	<0,05	>0,05	<0,01

У лиц старше 45 лет, наряду с вышеуказанными изменениями, регистрируется присоединение атеросклеротического поражения экстракраниальных артерий, а также достоверно чаще отмечается снижение кровотока по ПА (рис 3.6).

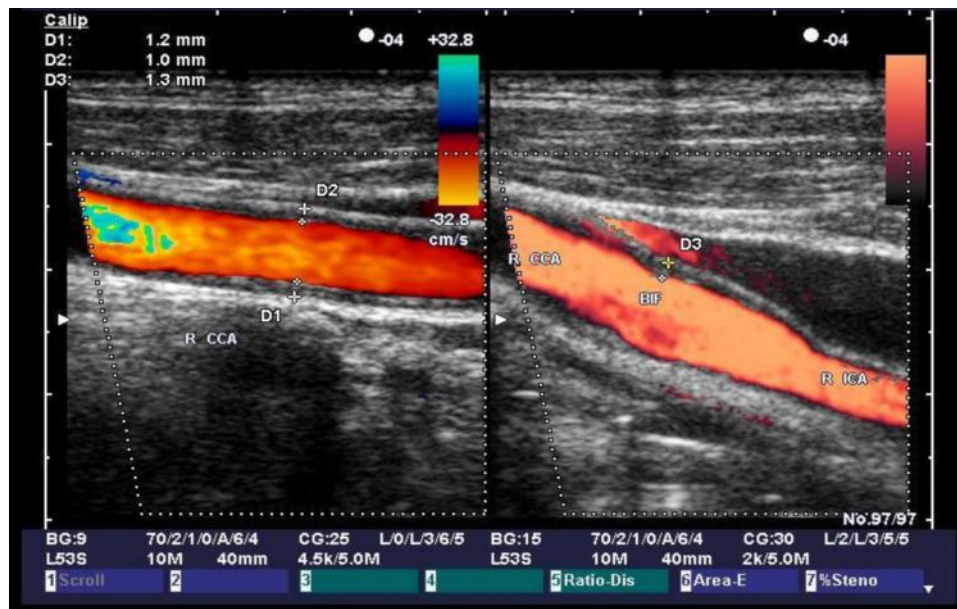
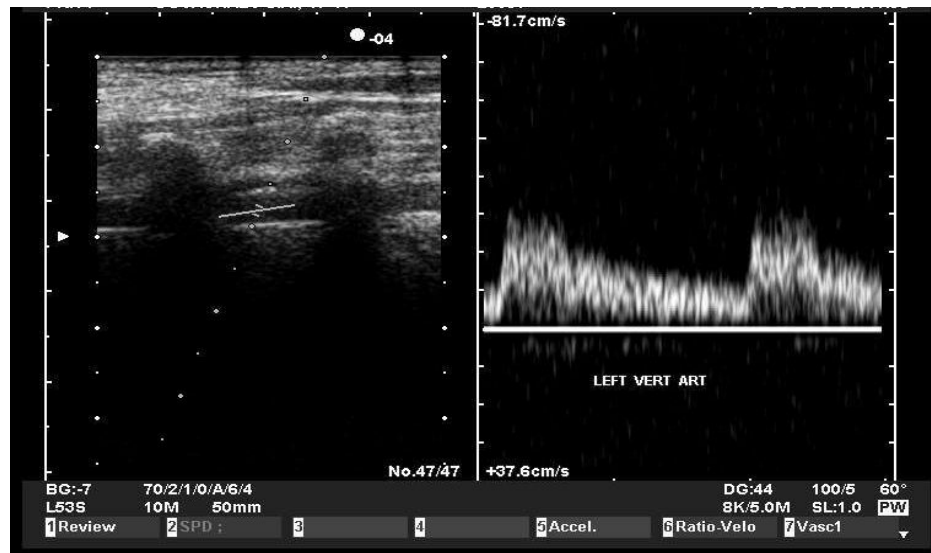


Рис. 3.6. Показатели дуплексного сканирования с цветным картированием у больного хронической нейросенсорной тугоухостью и ДЭ II стадии

В подавляющем большинстве наблюдений венозные позвоночные сплетения визуализировались с обеих сторон с монофазным низкоскоростным кровотоком, что даёт основание предполагать затруднение венозного оттока у этих больных. Данных, подтверждающих дилатацию внутренних яремных вен, мы не обнаружили. В режиме импульсной доплерографии по яремным

венам в 70,1% наблюдений регистрировали фазный кровоток. В 29,9% случаев наблюдали низкоскоростной монофазный поток. В совокупности с визуализацией позвоночных венозных сплетений это дало нам основание предположить затруднение венозного оттока из полости черепа.

Мы пришли к заключению, что у больных с НСТ сосудистой этиологии, протекающей на фоне ДЭ I и II стадии гипертонического генеза, имеются нарушения в системах мозговой и периферической гемодинамики, которые можно выявить при дуплексном сканировании с цветным картированием по ОСА, ВСА, НСА и позвоночным артериям. Степень выраженности нарушений находится в прямой корреляционной зависимости от длительности заболевания, его осложнений и возраста больного. Выявленные нарушения церебральной гемодинамики в большинстве случаев прямо пропорциональны стадии слуховой. Дуплексное сканирование с цветным картированием позволяет выявить нарушения органического характера, а также функционально-качественные изменения как самих сосудов, так и текущей по ним крови.

### **3.3. Особенности функционального состояния эритроцитов у больных с нейросенсорной тугоухостью на фоне дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза**

Нарушение слуховой и вестибулярной функций человека нередко обусловлены сосудистыми заболеваниями головного мозга. Дисциркуляторные изменения, возникающие при гипертонической болезни, могут приводить к нарушению трофики и функции рецепторов внутреннего уха. Наличие непосредственной взаимосвязи между общей гемодинамикой и микроциркуляцией при сосудистых заболеваниях, ведущих к нарушениям слуховой функции, свидетельствует о необходимости исследования функционального состояния сосудов головного мозга и биохимического состава крови.

Реологические свойства крови у наших больных оценивали по таким параметрам, как вязкость плазмы крови, агрегация эритроцитов, показатели прооксидантной и антиоксидантной системы мембран эритроцитов, а также показатели 2,3-ДФГ, характеризующему сродство гемоглобина к кислороду (табл. 3.4).

Таблица 3.4  
Показатели функциональных свойств эритроцитов у больных с НСТ и ДЭ I и II стадии гипертонического генеза,  $M \pm m$

Показатель	Здоровые лица (n=15)	НСТ+ДЭ гипертонического генеза	
		I стадия (n=44)	II стадия (n=34)
Вязкость плазмы, отн.ед.	1,40±0,13	1,67±0,08	1,84±0,03**
Агрегация эритроцитов $T_1$ , с	10,0±0,82	2,38±0,15***	4,97±0,83***
Уровень МДА в мембранах эритроцитов, нмоль/мг белка	1,72±0,10	3,56±0,24***	4,19±0,23***
Активность каталазы, нмоль/мг Нв	3,42±0,25	3,87±0,15	4,11±0,27
Активность СОД, ед/мг Нв	2,44±0,19	2,29±0,10	2,14±0,22
Глутатионпероксидаза, нмоль/мг Нв	15,41±0,94	15,96±0,92	16,69±0,84
2,3-ДФГ, мкмоль/ эрит.	4,71±0,20	6,01±0,27***	6,86±0,24***

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными здоровых лиц (\* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ )

У больных с НСТ и дисциркуляторной энцефалопатией I стадии вязкость плазмы крови возрасла на 19,3%, а при II стадии - на 31,4%, т.е. практически у всех обследованных больных обнаружено состояние гипервязкости.

Изучение агрегационной активности эритроцитов у больных с НСТ на фоне гипертонической болезни показало, что время быстрой агрегации ( $T_1$ ) при ДЭ I стадии более чем в 3, а при ДЭ II стадии более чем в 2 раза превы-

шало контрольные значения. Это проявляется увеличением интенсивности обратного светорассеяния по действию скорости сдвига.

Таким образом, изменения реологических свойств крови у больных с НСТ на фоне ДЭ гипертонического генеза указывают на нарушения в микроциркуляторном русле крови.

Главным переносчиком кислорода является гемоглобин эритроцитов, который находится в среде с более высокой концентрацией кислорода, чем большинство других клеток. Потребление кислорода эритроцитами лимитируется из-за ежедневного аутоокисления гемоглобина в метгемоглобин. Это сопряжено с образованием деструктивного кислородного радикала супероксиданионрадикала ( $O_2^-$ ) и таких токсических интермедиаторов кислорода, как пероксид водорода ( $H_2O_2$ ), гидроксид радикала ( $OH^\cdot$ ), через повреждение биомембран вызывающих окислительный стресс. В цитоплазме эритроцитов имеется фермент антиоксидантной защиты - супероксиддисмутаза, обеспечивающий удаление из эритроцитов посредством дисмутации деструктивного супероксиданионрадикала с образованием пероксида водорода, который разрушается каталазой и глутатионпероксидазой.

У больных с НСТ на фоне дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза содержание МДА в мембранах эритроцитов было выше, чем у доноров в 2,1 раза ( $P < 0,001$ ) при I стадии заболевания и в 2,4 раза - при II стадии ( $P < 0,001$ ).

Активность ферментов антиоксидантной защиты у пациентов с НСТ не отличалась от контрольных значений. Активность каталазы у больных с НСТ I и II степени составила соответственно  $3,87 \pm 0,15$  и  $4,11 \pm 0,27$  нмоль/мг Нв против  $3,42 \pm 0,25$  нмоль/мг Нв в контрольной группе ( $P > 0,05$ ). Активность СОД снизилась до  $2,14 \pm 0,22$  ед/мг Нв ( $P > 0,05$ ). Активность глутатионпероксидазы достоверно не изменилась.

Известно, что промежуточные продукты ПОЛ (МДА) вызывают повреждение структуры мембраны эритроцитов, приводят к потере деформабельно-

сти эритроцита, потере  $K^+$ , клеточной дегидратации, изменению фосфолипидного состава мембран (Sato J., 1979). Кроме того, продукты ПОЛ в мембране эритроцитов усиливают арахидоновый метаболизм, в процессе которого накапливаются так называемые гидроксизкототетраеновые кислоты, ответственные за адгезивные свойства клеток крови (Budanah M. R. et al., 1990).

По мнению J. Feher и соавт. (1985), снижение активности СОД является следствием накопления  $H_2O_2$ , большие концентрации которого подавляют активность СОД.

Скорость прохождения эритроцитов – лимитирующий фактор в транспорте кислорода. Ухудшение реологических свойств крови еще более замедляет продвижение эритроцитов по микрососудам. Увеличение вязкости крови, как было отмечено выше, ведет к замедлению кровотока в капиллярах и сопровождается снижением утилизации кислорода тканями. В таких условиях большое значение могут иметь сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и увеличение поступления кислорода из эритроцитов в плазму. Такому изменению кинетики диссоциации оксигемоглобина способствует увеличение содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах.

В наших исследованиях, несмотря на высокую вязкость крови и расстройство микроциркуляции, у больных с НСТ на фоне ДЭ гипертонического генеза отмечается увеличение содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах ( $P < 0,001$ ), что ведет к нормализации снабжения тканей кислородом.

Следовательно, у больных с НСТ на фоне ДЭ гипертонического генеза происходит компенсаторное повышение концентрации 2,3-ДФГ в эритроцитах, т.е. активация наиболее эффективного при этой патологии механизма кислород - транспортной функции крови.



### 3.4. Тромбоцитарно-сосудистое и прокоагулянтное звенья системы гемостаза у больных с НСТ на фоне ДЭ гипертонического генеза

Нарушение артериального кровотока может быть обусловлено не только его замедлением вследствие высокой вязкости крови у больных с НСТ, как было указано выше, но и патологическим тромбообразованием. Преимущественная локализация белых тромбов в области разветвления, искривления и сужения артерий связана с повышением вязкости крови, которая меняет характер кровотока с ламинарного на турбулентный. В указанных сегментах сосуда локально формируется усиленный ток крови с образованием зон «вихрей», рециркуляции и постоянного давления на стенку сосуда. В конечном итоге это может привести к повреждению эндотелия. Эритроциты при турбулентном характере потока также испытывают большое механическое напряжение. Часть из них повреждается, что приводит к высвобождению АДФ - сильнейшего инициатора тромбоцитарной агрегации. Высвобождение гранулярных субстанций и прокоагулянтных фосфолипидов ведет к активации тромбина и тромбозу.

Целью нашего исследования явилось комплексное углубленное изучение системы гемостаза у пациентов с хронической нейросенсорной тугоухостью на фоне ДЭ гипертонического генеза.

Нарушения в системе гемостаза проявляются в первичном повреждении сосудисто-тромбоцитарного звена. При обследовании больных с НСТ обнаружено достоверное снижение числа тромбоцитов во II стадии заболевания (табл. 3.5). Значительно превышала нормальный уровень агрегационная активность тромбоцитов с АДФ ( $P < 0,001$ ). Выше нормы была и ретракция кровяного сгустка.

Таблица 3.5

Показатели тромбоцитарно-сосудистого и прокоагулянтного звеньев системы гемостаза у больных с НСТ на фоне ДЭ гипертонического генеза

Показатель	Здоровые лица (n=20)	НСТ+ДЭ	
		I стадии	II стадии
Количество тромбоцитов, $1 \cdot 10^9$	224,8±0,9	196,0±7,8**	180,1±6,41***
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	96,8±3,14	138,9±5,43***	149,8±7,78***
Сумма активных форм тромбоцитов, %	14,01±0,41	15,6±0,45*	24,4±0,83***
Гемолизт-агрегационный тест (II разв.), с	14,2±0,97	10,3±0,53**	8,7±0,37***
Гемолизат-агрегационный тест (III разв.), с	34,6±1,86	28,4±1,02**	20,6±0,07***
Ретракция сгустка, %	42,7±1,92	49,0±1,64*	52,7±1,84***
Активированное время рекальцификации, с	61,9±2,8	50,6±1,9**	48,9±2,18**
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	34,8±2,73	37,3±1,46	38,2±1,33
Фибриноген, г/л	2,8±0,18	3,23±0,16	4,63±0,26***
Протромбиновый индекс, %	91,6±3,0	102,4±6,20	106,4±2,18***
Фибринолитическая активность, %	6,48±0,37	3,33±0,15***	2,44±0,17***
Фибринстабилизирующий фактор, %	87,6±3,08	72,4±2,13***	67,8±2,02***
Толерантность плазмы к гепарину, мин	6,7±0,21	11,8±0,46***	14,1±0,48***
Гематокрит, %	46,7±2,12	48,9±1,35	51,8±1,11*

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными здоровых лиц (\* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ )

Аналогичные данные получены при исследовании суммы активных форм тромбоцитов. Так, процентное содержание их превышало исходные величины в 1,8 раза. У больных с НСТ наблюдается выраженное усиление функциональной активности тромбоцитов по показателям гемолизат-

агрегационного теста. Гиперагрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, позволяет судить о повышении их первичной агрегации, которая обратима. Относительная тромбоцитопения, по-видимому, вторично связана с повышенным потреблением тромбоцитов.

Выраженное повышение гемостатической активности тромбоцитов и естественное повреждение сосудистой стенки, лежащие в основе заболевания, способствуют запуску коагуляционного каскада. Согласно современным представлениям, мембранные фосфолипиды активированных тромбоцитов облегчают взаимодействие между факторами IX и VIII, X и V, стимулируя активацию свертывающей крови и ускоряя образование тромбина. Кроме того, у больных с НСТ гиперкоагуляция развивается на фоне снижения фибринолитической активности крови (табл. 3.5). О повышении активности внутреннего прокоагулянтного звена гемостаза свидетельствует достоверное по сравнению с нормой уменьшение активированного времени рекальцификации ( $P < 0,01$ ) и активированного частичного тромбопластинового времени, особенно у больных с хронической НСТ+ДЭ II стадии. На истощение естественного антикоагулянта - антитромбина указывает удлинение времени толерантности плазмы к гепарину ( $P < 0,001$ ).

Таким образом, наблюдаемые у больных с нейросенсорной тугоухостью гиперкоагуляция и повреждения системы фибринолиза в сочетании с гиперактивацией тромбоцитов могут сочетаться с липидемическими нарушениями и проявлениями повреждений сосудов.

Об инициации внутрисосудистого гемостаза свидетельствует также увеличение суммы активных форм тромбоцитов, количества тромбоцитов, вовлеченных в агрегацию, что может привести к тромбообразованию в сосудах. Такое состояние может быть также обусловлено нарушением белково-липидного состава плазмы.

### **3.5. Показатели липидного обмена у больных с НСТ на фоне ДЭ гипертонического генеза**

Одной из причин нарушения трофики и функции рецепторов внутреннего уха являются атеросклеротические, дисциркуляторные, дистонические изменения в сосудах при гипертензии. Патологические изменения могут быть фоном, на котором инфекция или токсические вещества оказывают свое пагубное воздействие на внутреннее ухо. Поэтому у больных с нейросенсорной тугоухостью, особенно протекающей на фоне сосудистой патологии, необходимо исследовать биохимический состав крови.

В последнее время с атерогенностью связывают определенные изменения соотношения между липопротеидами. Эфиры холестерина, которые находятся в «пенистых» клетках атеромы, располагаясь также во внеклеточном матриксе, вызывают образование коллагена фибробластами. Захват липопротеидов специфическими рецепторами, локализованными на макрофагах и гладкомышечных клетках («клетки-уборщики»), приводит к их окислению. Таким образом формируются пенистые клетки, которые кумулируют эфиры холестерина. Для образования атеромы имеют значение гипертензия, низкий уровень ЛПВП, участвующих в выведении холестерина из атеромы.

Состояние липидного обмена изучено у 78 больных с ХНСТ. Венозную кровь у них брали натощак, после 12-14 часового голодания.

У больных с НСТ на фоне гипертонической болезни отмечается увеличение концентрации холестерина и триглицеридов в крови (табл. 3.6). Высокий уровень холестерина в крови сочетается с повышением концентрации ее в липопротеидах, особенно низкой плотности. Напротив, в липопротеидах высокой плотности наблюдается незначительное снижение уровня холестерина, особенно при ДЭ II стадии. При этом также отмечается повышение ин-

декса холестериновой атерогенности, что указывает на увеличение содержания холестерина в наиболее атерогенном классе липопротеидов – ЛПНП. Последнее, видимо, обусловлено дефицитом липидного комплекса Апо В-100 (части которого связывали с рецепторами ЛПНП), который в основном синтезируется в печени.

Таблица 3.6

Биохимические показатели крови у больных нейросенсорной тугоухостью на фоне ДЭ гипертонического генеза, М±m

Показатель	<b>Здоровые лица</b>	НСТ+ДЭ	
		ДЭ I стадии	ДЭ II стадии
Холестерин (общий)	188,0±8,38	224,0±9,92**	288,0±12,7***
Триглицериды, мг/дл	192,0±8,65	262,0±11,2***	354,9±13,3***
ХС ЛПВП, мг/дл	56,4±3,03	50,8±1,94	47,6±2,31*
ХС ЛПОНП, мг/дл	49,8±2,08	58,5±1,47**	60,6±2,85**
ХС ЛПНП, мг/дл	122,4±2,85	156,8±5,94***	176,4±7,11***
Индекс атерогенности	3,03±0,23	4,2±0,16***	5,6±0,27***

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными здоровых лиц (\* - P<0,05; \*\* - P<0,01; \*\*\* - P<0,001)

Таким образом, увеличение атерогенности и, естественно, вязкости крови, может быть обусловлено повышением уровня ЛПНП, где отмечается достоверный рост уровня холестерина, что связано с блоком рецептора Апо В-100.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХНСТ СОСУДИСТОГО ГЕНЕЗА С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА КЛЕКСАН

### **4.1. Особенности клинико-неврологического статуса у больных с ХНСТ на фоне традиционной терапии и комплексного лечения с включением препарата клексан**

С учетом результатов клинико-биохимических исследований был разработан комплекс лечебных мероприятий, направленных на улучшение слуховой функции и церебральной гемодинамики и нормализацию биохимических параметров у больных с НСТ сосудистого генеза.

Для оценки эффективности традиционной терапии и комплексного лечения с включением препарата клексан больные были разделены на две группы. Первую группу составили 46 больных, получавших традиционную терапию: кавинтон в/в №8-10, который улучшает мозговое кровообращение, стимулирует тонус сосудов головного мозга; трентал – антиагрегант, улучшающий микроциркуляцию, №8, пирацетам в/в, АТФ, витамины группы В (В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>). Все больные получали заушные блокады, в состав которых входили никотиновая кислота (по схеме), новокаин 2%, экстракт алоэ, прозерин. Параллельно с медикаментозной терапией проводились физиотерапевтические процедуры: вибромассаж на область сосцевидного отростка, электрофорез калия йода, низкочастотные электромагнитные импульсы, подаваемые через наушники и прямой излучатель на аппарате «Элемагс Инфита».

Во вторую группу вошли 32 больных, которые в традиционном комплексном лечении в качестве препарата, улучшающего микроциркуляцию и реологические свойства крови, получали клексан (эноксапарин натрия).

Пациенты второй группы к концу лечения отмечали значительное улуч-

шение общего состояния. Уменьшение головных болей, точнее их периодичности, наблюдалось у 81,25% больных, причем 18 (69,2%) из них в последние дни терапии головные боли и чувство тяжести вовсе не беспокоили. Головные боли, несмотря на проведенное лечение, сохранялись у 18,7% пациентов.

Среди больных первой группы, которые в качестве препарата, улучшающего микроциркуляцию, получали трентал, на уменьшение головных болей указали лишь 52%. Остальные жаловались на постоянные краниалгии и чувство тяжести в голове.

Уменьшение головокружений отмечали 72,3% больных второй и 56,7% больных первой группы.

На субъективное уменьшение шума указывали 78,1% больных второй группы. У 6 из них уменьшение шума отмечалось на 3-4, у 12 - на 5-7 сутки лечения. 22 (68,8%) больных обратили внимание на своеобразное изменение характера ушного шума на фоне лечения. Шум, субъективно воспринимаемый больными до начала лечения как однотональный, вначале несколько усиливался, принимая «расщепленный» характер (разной тональности). Через 6-7 дней шум уменьшался в основном за счет низкочастотного компонента, становился непостоянным, практически не беспокоил в утренние часы, усиливаясь только во второй половине дня. По-видимому, это связано с постепенным улучшением церебрального кровообращения в вертебробазилярных бассейнах на уровне сосудов микроциркуляторного русла (рис. 4.1).

В основном пациенты указывали на изменение интенсивности шума - от сильного к более слабому, а также его характера - от более звонкого и свистящего к приглушенному. У 3 больных к концу лечения шум практически исчез, лишь у 4 больных шум в ушах, несмотря на проведенное лечение, не изменился.

Больные, получавшие традиционное лечение, уменьшение шума отмечали в основном к концу курса терапии: на 8-10 сутки - 60,8%, на 5-6 сутки - 19,5% больных. 9 больных не заметили уменьшения или исчезновения шума.





Значительное улучшение общего состояния на фоне лечения отмечали больные с ДЭ I стадии обеих групп. У них уменьшились выраженность астенического синдрома, эмоциональная лабильность, наблюдался некоторый подъем психоэмоционального состояния. Такая положительная динамика в неврологическом статусе на фоне проводимой терапии наблюдалась у равного числа больных: у 78,8% первой и у 80,3% второй группы.

Что касается больных с ХНСТ и ДЭ II стадии, то у них динамика изменений неврологической симптоматики на фоне традиционного лечения и комплексного лечения с включением клексана имела некоторые различия. Так, у 29 (63,0%) больных первой группы, несмотря на проведенное лечение, общее состояние не улучшилось. В течение всего курса терапии они оставались раздражительными, легко ранимыми и склонными к быстрой смене настроения. Большинство из них были в возрасте от 45 до 55 лет. 16 (34,8%) больных продолжали жаловаться на бессонницу, усиление шума и краниалгии по утрам, зябкость и похолодание в ногах и руках.

Из общего числа больных второй группы, которые в комплексной терапии дополнительно получали клексан, такая динамика неврологической симптоматики в первые дни лечения сохранялась у 59,3%, однако к концу лечения, на 6-7 сутки у больных наступало улучшение.

Среди больных, получавших традиционную терапию, неоднократное повышение артериального давления выше возрастной (рабочей) нормы (в среднем до  $152 \pm 6,4$  мм рт. ст.) в период лечения наблюдалось у 18 (45,6%). При включении комплексную терапию клексана подъем давления до  $147 \pm 5,2$  мм рт. ст. отмечался лишь у 32,6% пациентов.

## **4.2. Динамика слуховой функции у больных с хронической НСТ на фоне традиционной терапии и комплексного лечения с включением препарата клексан**

Одним из критериев эффективности проводимого у больных с ХНСТ и ДЭ I и II стадии лечения является улучшение показателей аудиологических тестов, которое свидетельствует о положительной динамике слуховой функции.

При повторном исследовании камертоном  $C_{128}$  по воздуху удлинение восприятия у 67,2% больных первой группы составило  $42,2 \pm 2,8$ . У 72,8% пациентов второй группы этот показатель был равен  $44,7 \pm 3$ . При повторном исследовании этим же камертоном через кость средняя длительность восприятия составила соответственно  $21 \pm 3,2$  и  $23 \pm 2,7$ .

Согласно результатам контрольной тональной аудиометрии, у обследуемых первой группы с ХНСТ и ДЭ I стадии, получавших традиционное лечение, наблюдалось достоверное понижение слуховых. У больных с ХНСТ и ДЭ II стадии явной положительной динамики слуховой функции мы не наблюдали. Из 32 больных, у которых отмечалось улучшение слуха по воздушной проводимости во всем диапазоне частот от 15-20 дБ и на 7-10 дБ по костной проводимости, лишь 6 пациентов были с ХНСТ и ДЭ II стадии.

Как видно из таблицы 4.1, у больных второй группы с ДЭ как I, так и II стадии, которые в комплексе слухулучшающей терапии получали клексан, отмечалась тенденция к улучшению

Таким образом, положительная динамика восприятия слуха (в среднем  $37,6 \pm 7,4$  дБ) на частотах 250-1000 Гц наблюдалась у 25 (78,2%) больных второй группы, из которых 16 были с ХНСТ и ДЭ I стадии и 9 - с ХНСТ и ДЭ II стадии.

В диапазоне частот 2000-3000 кГц понижение слуховых порогов отмечалось у 22 (69,5%) больных этой группы. Показатель тональной аудиомет-

рии составлял у них в среднем  $50,7 \pm 8,2$ . Улучшение слухового восприятия на данном частотном спектре «разговорной речи» - наиболее информативный критерий эффективности лечения и практически совпадает с процентом улучшения разборчивости речи ( $71,8\%$ ).

Показатели слухового восприятия звуков в диапазоне высоких частот 4000-8000 кГц у  $65,8\%$  больных второй группы улучшились в среднем до  $67,2 \pm 4,8$  и  $77,5 \pm 8,4$  дБ.

Таблица 4.1

Результаты контрольного аудиометрического исследования у больных с НСТ и ДЭ I и II стадии гипертонического генеза,  $M \pm m$

Частота, Гц	Традиционная терапия		Комплексная терапия+клексан	
	НСТ + ДЭ I	НСТ + ДЭ II	НСТ + ДЭ I	НСТ + ДЭ II
125	$46,3 \pm 8,4$	$54,2 \pm 3,7$	$44,7 \pm 8,7$	$56,2 \pm 3,7$
	$39,7 \pm 9,2$	$51,8 \pm 4,2$	$35,7 \pm 10,2$	$52,8 \pm 4,2$
250	$53,2 \pm 8,5$	$59,2 \pm 5,5$	$50,7 \pm 7,5$	$57,2 \pm 5,1$
	$35,7 \pm 7,8$	$55,7 \pm 4,8$	$33,7 \pm 6,8$	$55,8 \pm 2,8$
500	$49,8 \pm 8,1$	$61,3 \pm 8,1$	$49,3 \pm 18,1$	$60,9 \pm 7,1$
	$39,6 \pm 12,4$	$57,6 \pm 12,4$	$37,6 \pm 12,4$	$53,1 \pm 2,4$
1000	$56,1 \pm 11,2$	$64,1 \pm 11,2$	$55,1 \pm 8,2$	$67,7 \pm 10,2$
	$44,1 \pm 7,7$	$60,3 \pm 4,7$	$43,2 \pm 9,7$	$62,1 \pm 2,7$
2000	$59,8 \pm 12,1$	$73,4 \pm 10,1$	$59,3 \pm 11,3$	$72,8 \pm 9,1$
	$46,2 \pm 12,1$	$70,2 \pm 11,1$	$43,4 \pm 12,1$	$68,2 \pm 11,1$
4000	$71,2 \pm 5,9$	$81,2 \pm 5,7$	$67,2 \pm 4,8$	$83,3 \pm 4,7$
	$57,6 \pm 6,3$	$77,6 \pm 5,3$	$54,6 \pm 5,3$	$75,5 \pm 3,3$
8000	$78,5 \pm 8,4$	$92,5 \pm 4,4$	$81,5 \pm 6,2$	$95,5 \pm 3,1$
	$66,8 \pm 6,7$	$86,8 \pm 6,7$	$68,8 \pm 6,7$	$85,8 \pm 5,3$

Примечание: в числителе – данные до лечения, в знаменателе - на фоне терапии

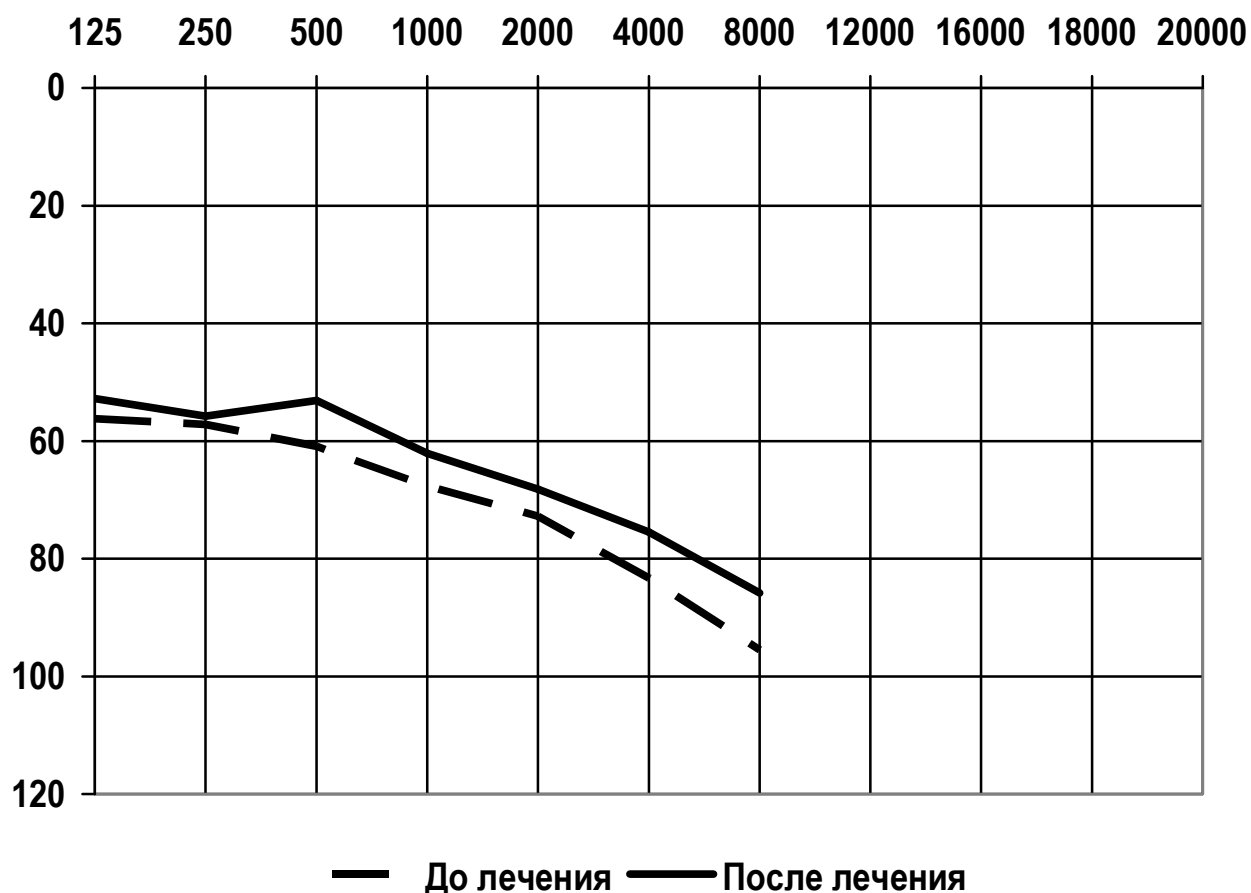


Рис. 4.2. Динамика слуховой функции у больного ХНСТ и ДЭ II на фоне терапии с включением клексана

Для контроля слуховой функции в динамике, а также для определения степени вероятности стабилизации слуха после проведенной нами терапии больным назначалась повторное аудиологическое исследование через 6-8 месяцев или 1 год. Как правило, именно в эти сроки больным рекомендовалась повторная профилактическая слухулучшающая терапия.

Так, стабилизацию слуха отмечали 47,5% больных первой и 61,3% - второй группы. Через 3-4 месяца после проведенной терапии шум возобновился у 34,0% больных первой группы и у 21,3% - второй. Повторно за медицинской помощью обратились соответственно 52,5 и 38,7% пациентов (рис 4.3).



### 4.3. Состояние церебральной гемодинамики по показателям ДСЦК у больных с хронической НСТ сосудистого генеза на фоне традиционной терапии и комплексного лечения с включением препарата клексан

На фоне традиционной терапии мы не наблюдали значимого улучшения гемодинамических показателей по позвоночным и сонным артериям. Так, при сравнении максимальной скорости кровотока по ОСА и ВСА у больных с ДЭ I стадии достоверных различий до и после лечения не обнаружено. У больных с ДЭ II стадии максимальная скорость кровотока в среднем увеличилась на 15-25% (табл. 4.2). В то же время сосудистая «геометрия» оставалась неизменной, что было обусловлено другими патогенетическими механизмами.

Таблица 4.2

Показатели ЛСК по ПА после лечения,  $M \pm m$ 

1 группа традиционное лечение (трентал)		2 группа комплексная терапия (клексан)	
1а (НСТ+ДЭ I)	1б (НСТ+ДЭ II)	2а (НСТ+ДЭ I)	2б (НСТ+ДЭ II)
23,0±0,04	25,2±0,05	0,55±0,02***	0,56±0,02***

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными традиционного лечения (\* -  $P < 0,05$ ; \*\* -  $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ )

У больных, которые получали клексан, отмечалось статистически достоверное увеличение скоростных характеристик кровотока, как по сонным, так и по позвоночным артериям. В частности, у больных с ДЭ II степени снижался индекс резистивности, отражающий тонус сосудистой стенки и не являющийся уголзависимой величиной. Снижение RI может быть расценено как результат улучшения микроциркуляции в совокупности со снижением вязкости крови. Так, если до лечения индекс резистивности по ВСА составил в среднем  $0,6 \pm 0,03$ , а по позвоночным артериям –  $0,59 \pm 0,03$ , то после терапии, включающей клексан, в среднем снизился соответственно до  $0,55 \pm 0,03$  и до

0,56±0,02. Улучшение микроциркуляции и вязкости крови привело к более стабильному кровотоку по ПА в сегменте V2 у лиц с ДЭ II стадии, имеющими девиации в канале ПА.

Таблица 4.3

Показатели ДСЦК у больных с ХНСТ и ДЭ I и II стадии на фоне традиционной и комплексной терапии, M±m

Показатель	Традиционная терапия (трентал)			
	НСТ + ДЭ I стадии		НСТ + ДЭ II стадии	
ОСА	57,0±2,3	61,0±2,38	42,1±1,41	45,0±1,38
ВСА	48±1,92	52,0±1,35	40,3±2,04	44,0±2,9
ПА	35±2,33	-	25±4,4	-
Показатель	Комплексная терапия (клексан)			
	НСТ + ДЭ I стадии		НСТ + ДЭ II стадии	
ОСА	57,0±3,74	65,0±2,4	42,1±1,1	51,0±3,7*
ВСА	48,0±2,35	57,0±3,5*	40,3±3,1	49,0±2,8*
ПА	35,0±1,13	-	25±4,4	-

Примечание: \* - достоверно по сравнению с данными контрольной группы (P<0,05)

Следует отметить, что у больных, пролеченных клексаном, уменьшились частота визуализации позвоночных венозных сплетений. В то же время кровоток по внутренним яремным венам стал более фазным, ЛСК в среднем составила 22,5±0,09 см/с. Это позволяет предположить, что улучшение микроциркуляции и реологии крови привело к улучшению перфузии головного мозга и, следовательно, способствовало более адекватному венозному оттоку из полости черепа.

## **4.4. Биохимические показатели крови у больных с хронической НСТ на фоне традиционной терапии и комплексного лечения с включением препарата клексан**

### **4.4.1. Функциональное состояние эритроцитов у больных с НСТ на фоне проводимой терапии**

Как было отмечено выше, в основе патогенеза НСТ лежат нарушения микроциркуляции внутреннего уха, в котором немаловажную роль играют изменения реологических свойств крови, в частности агрегационных свойств эритроцитов, вязкость, а также метаболические сдвиги, происходящие в клетках крови.

Нашими исследованиями было показано, что при НСТ на фоне дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза происходят изменения вязкости крови, интенсификации процессов ПОЛ в мембранах клеток на фоне снижения АОС. Выраженность выявленных изменений в различных системах тесно связана со стадиями дисциркуляторной энцефалопатии и, соответственно, со степенью нарушения слуховой функции у больных с НСТ. Следовательно, своевременная коррекция выявленных нарушений реологических свойств крови поможет стабилизации функциональных свойств клеток крови и, тем самым, улучшит обеспеченность тканей, и в первую очередь нервных, кислородом.

С этой целью традиционное лечение было дополнено препаратом клексан (эноксапарин натрия), обладающим не только антикоагулянтным и антиагрегантным действиями, но и являющимся антигипоксантом.

Данные о функциональных свойствах эритроцитов у больных с НСТ приведены в таблице 4.4.

Таблица 4.4

Функциональные свойства эритроцитов у больных с НСТ сосудистого генеза на фоне традиционной терапии и с включением препарата клексан,  $M \pm m$

Показатель	Традиционная терапия (трентал)		Комплексная терапия (клексан)	
	НСТ + ДЭ I стадии	НСТ + ДЭ II стадии	НСТ + ДЭ I стадии	НСТ + ДЭ I стадии
Вязкость плазмы,	1,67±0,08	1,84±0,03	1,67±0,08	1,84±0,03



отн. ед.	1,61±0,07	1,76±0,07	1,44±0,06*	1,51±0,11*
Агрегация эритроцитов T <sub>i</sub> , с	2,38±0,15	4,97±0,83	2,38±0,15	4,97±0,83
	3,42±0,21*	5,61±0,27	8,93±0,26*	9,01±0,24*
Уровень МДА в мембранах эритроцитов, нмоль/ мг белка	3,56±0,24	4,19±0,23	3,56±0,24	4,19±0,23
	2,92±0,12*	3,01±0,25*	1,74±0,11*	1,89±0,17*
Активность каталазы, нмоль/ мг Нв	3,87±0,15	4,11±0,27	3,87±0,15	4,11±0,27
	3,51±0,27	3,96±0,20	3,46±0,18	3,54±0,21
Активность СОД, ед./мг Нв	2,29±0,10	2,14±0,22	2,29±0,10	2,14±0,22
	2,30±0,12	2,18±0,17	2,40±0,18	2,46±0,22
Глютатионпероксидаза, нмоль/мг Нв	15,96±0,92	16,6±0,84	15,96±0,92	16,6±0,84
	16,01±0,67	16,53±0,79	15,39±0,79*	15,53±1,07
2,3ДФГ, мкмоль/л эрит.	6,01±0,27	6,86±0,24	6,01±0,27	6,86±0,24
	5,43±0,27	6,01±0,37	4,74±0,24*	4,89±0,43*

Примечание: в числителе - данные до лечения, в знаменателе - на фоне терапии; \* - различия между данными до и после лечения достоверны

Как было отмечено выше, у 36 больных с ДЭ I и II стадии выявлялось повышение вязкости крови, а у 5 больных этот показатель оставался в пределах нормы. При использовании трентала наблюдалось снижение уровня 2,3-ДФГ в эритроцитах крови. По-видимому, это связано с дезагрегационным действием препарата, а также восстановлением кислородного баланса тканей. Между тем, использование в арсенале комплексной терапии клексана приводило к снижению не только вязкости плазмы крови до исходных показателей, но и уровня 2,3-ДФГ в эритроцитах крови ( $P < 0,05$ ).

У больных с НСТ, в отличие от здоровых лиц, более чем в 2 раза было снижено время образования линейных агрегатов эритроцитов. Традиционная терапия способствовала удлинению времени быстрой агрегации у больных с НСТ и ДЭ I стадии до 3,42±0,21 с ( $P < 0,05$ ) против 2,38±0,45 с до лечения. Время образования агрегатов эритроцитов у больных с НСТ и ДЭ I стадии на

фоне комплексной терапии с использованием клексана увеличилось в 3,6 раза, а при ДЭ II стадии - в 1,9 раза.

Известно, что в основе усиленной агрегации эритроцитов лежит несколько факторов. Одним из них является нарушение структурно- функционального состояния клеточной мембраны вследствие перекисного окисления липидов мембран эритроцитов свободными радикалами. Это положение подтверждают выявленные нами изменения в уровне МДА в мембранах эритроцитов.

Комплексная терапия способствовала достоверному снижению изучаемого показателя в среднем в 2,4 раза ( $P < 0,05$ ). При этом достоверных изменений в показателях антиоксидантной системы клеток крови (СОД, каталаза, ГП) не наблюдалось. Последнее можно объяснить включением дополнительных адаптивных механизмов, в частности повышением уровня нитритов в эритроцитах крови.

Таким образом, результаты наши исследований свидетельствуют об эффективности комплексной терапии у больных с НСТ сосудистого генеза с включением клексана. Препарат способствует нормализации гемореологических свойств крови за счет снижения вязкости плазмы, агрегационной активности эритроцитов, активности перекисного окисления липидов мембран, а также повышению скорости кровотока и, следовательно, улучшению переноса кислорода тканям.

#### **4.4.2. Состояние тромбоцитарно-сосудистого и прокоагулянтного звеньев системы гемостаза у больных с ХНСТ на фоне проводимой терапии**

Увеличение вязкости крови способствует изменению характера кровотока с ламинарного на турбулентный, повышая риск локализации белого

тромба в области разветвления, искривления и сужения артерий, что может привести к повреждению эндотелия. Нарушение сосудистого эндотелия сочетается с усиленным распадом эритроцитов и выходом АДФ - индуктора агрегационной активности тромбоцитов.

Гиперактивность тромбоцитов у больных с НСТ на фоне сосудистой патологии сочетается с гиперкоагуляцией в прокоагулянтном звене и инициацией внутрисосудистого гемостаза. На истощение естественного антикоагулянта антитромбина III указывает удлинение времени толерантности плазмы к гепарину.

Одной из задач нашей работы было изучение состояния системы гемостаза у больных с НСТ на фоне ДЭ I и II стадии гипертонического генеза после традиционной терапии и комплексного лечения с включением препарата клексан. Являясь антикоагулянтом, клексан обладает выраженным воздействием на факторы X и IIa, а также оказывает фибринолитическое, противовоспалительное и гиполипидемическое действие.

В то же время ингибирование активного X фактора предотвращает образование активного тромбина. Кроме того, клексан улучшает реологические свойства крови, повышая потенциал системы «стенка сосуда-кровь». Тромбин, образуемый в присутствии клексана, замедляет активацию фактора XIII, поэтому образующаяся фибриновая структура более доступна для фибринолиза.

Таблица 4.5

Показатели системы гемостаза у больных с НСТ на фоне традиционной и комплексной терапии с включением препарата клексан,  $M \pm m$

Показатель	Традиционная терапия (трентал)		Комплексная терапия (клексан)	
	НСТ + ДЭ I	НСТ + ДЭ II	НСТ + ДЭ I	НСТ + ДЭ II
Количество тромбоцитов, $1 \cdot 10^9$	196,0 $\pm$ 7,8	180,1 $\pm$ 6,41	196,0 $\pm$ 7,8	180,1 $\pm$ 6,41
	216,8 $\pm$ 9,27	198,1 $\pm$ 6,78	220,1 $\pm$ 9,6	218,4 $\pm$ 12,4*
Агрегация тромбоци-	138,9 $\pm$ 5,43	149,8 $\pm$ 7,78	138,9 $\pm$ 5,43	149,8 $\pm$ 7,78

тов с АДФ, %	115,6±5,84*	124,3±3,61*	98,6±4,71*	101,9±5,98*
Сумма активных форм тромбоцитов, %	15,6±0,45	24,4±0,83	15,6±0,45	24,4±0,83
	18,0±0,50*	20,2±0,86*	14,1±0,76	15,8±0,92*
Гемолизат-агрегационный тест (II разв.), с	10,3±0,53	8,7±0,37	10,3±0,53	8,7±0,37
	12,1±0,65*	10,2±0,78	13,6±0,78*	13,1±0,58*
Гемолизат-агрегационный тест (III разв.), с	28,4±1,02	20,6±0,70	28,4±1,02	20,6±0,70
	32,1±1,63	28,9±1,19*	33,1±2,13	32,4±1,57*
Ретракция сгустка, %	49,0±1,64	52,7±1,84	49,0±1,64	52,7±1,84
	45,0±1,82	50,2±2,05	43,0±1,61*	44,0±2,26*
Активированное время рекальцификации, с	50,6±1,9	48,9±2,18	50,6±1,9	48,9±2,18
	59,6±1,94*	51,3±3,2	60,8±1,96*	59,6±2,83*
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	37,3±1,46	38,2±1,33	37,3±1,46	38,2±1,33
	35,0±0,83	36,3±1,46	44,6±1,72*	45,1±3,17*
Фибриноген, г/л	3,23±0,16	4,63±0,26	3,23±0,16	4,61±0,26
	3,00±0,17	4,01±0,31	2,93±0,13	3,02±0,37*
Протромбиновый индекс, %	102,4±6,20	106,4±2,12	102,4±6,20	106,4±2,12
	96,1±2,58	100,3±3,62	92,1±2,78	94,6±3,94*
Фибринолитическая активность, %	3,33±0,15	2,44±0,17	3,33±0,15	2,44±0,17
	5,01±0,26*	3,28±0,18*	6,33±0,23*	6,24±0,37*
Фибринстабилизирующий фактор, %	72,4±2,13	67,8±2,02	72,4±2,13	67,8±2,02
	80,3±2,37*	71,2±2,29	86,9±2,62*	84,1±2,38*
Толерантность плазмы к гепарину, мин	11,8±0,46	14,1±0,48	11,8±0,46	14,1±0,48
	8,6±0,46*	12,4±0,68*	6,01±0,43*	6,08±0,53*
Гематокрит, %	48,9±1,35	51,8±1,11	48,9±1,35	51,8±1,11
	46,1±1,41	50,3±1,63	47,0±1,4	48,0±1,7

Примечание: в числителе - данные до лечения, в знаменателе - на фоне терапии; \* - различия между данными до и после лечения достоверны ( $P < 0,05$ )

Противотромболитическая терапия оказывала антриагрегационное действие, которое выражалось уменьшением суммы активных форм тромбоцитов ( $P < 0,05$ ) и количества тромбоцитов, индуцированных АДФ, т.е. подавлением агрегации тромбоцитов. На снижение агрегационной активности тромбоцитов указывает нормализация показателей гемолизатагрегационного теста. Антитромбопластиновый эффект проявлялся удлинением активированного частичного тромбопластинового времени ( $P < 0,05$ ) (табл. 4.5).

Изучение антитромбина III выявило нормализацию (толерантность плазмы к гепарину) уровня естественного антикоагулянта крови у больных с НСТ сосудистого генеза.

Критериями эффективности проведенной комплексной терапии служили также улучшение общего состояния, нормализация клинических показателей крови, улучшение параметров слуховой функции и общей церебральной гемодинамики.

Согласно литературным данным, клексан не оказывает существенного влияния на показатели системы гемостаза, он лишь потенцирует эффект естественного антикоагулянта - антитромбина III.

В наших исследованиях оптимальные дозы клексана (0,4 мл) воздействовали на процессы тромбопластинообразования и тромбинообразования. Мы не наблюдали ни одного случая геморрагического осложнения или тромбоцитопении, вызванной клексаном.

Таким образом, включение клексана в комплексное лечение больных с НСТ сосудистого генеза способствует улучшению микроциркуляции, реологических свойств крови, повышая эффективность проводимой слухулучшающей терапии.

#### **4.4.3. Показатели липидного обмена у больных с НСТ на фоне терапии**

Изменения в липидном составе крови и уровня холестерина в липопротеидах является одной из причин дисциркуляторных и дистонических изменений в сосудах при гипертонической болезни, выступая, таким образом, патогенетическим фактором непосредственно самой нейросенсорной тугоухости [89]. Известно, что липидный обмен регулируется нейрогуморальной системой организма, и на показатели липидного обмена, наряду с гормонами, оказывают влияние биологически активные вещества - гирудин, гепарин. При этом антиагрегант, воздействуя на тромбоциты, косвенно влияет на рео-

логические свойства крови, так как тромбоциты являются переносчиками жирных кислот.

Учитывая это, нами изучены показатели липидного обмена у больных с НСТ на фоне традиционной терапии и комплексного лечения с включением низкомолекулярного гепарина клексана.

В ходе традиционной терапии, в которой применялся антиагрегант трентал, у пациентов с НСТ наблюдалось незначительное снижение уровня холестерина и триглицеридов крови. Аналогичная динамика отмечалась и в содержании холестерина липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности. При этом сохранялся высокий индекс атерогенности.

У больных, получавших клексан, значительно изменялся спектр липопротеидов. Достоверно снижался уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности ( $P < 0,05$ ) и липопротеидов низкой плотности, увеличивался - в липопротеидах высокой плотности. У больных с НСТ+ДЭ I стадии уровень холестерина в липопротеидах приближался к нормальным значениям. В сыворотке крови наблюдалось уменьшение содержания холестерина и триглицеридов (табл. 4.6).

Известно, что ЛПНП выполняют донорскую а ЛПВП - акцепторную функции в обмене холестерина между кровью и стенками сосудов. Высокий уровень холестерина во фракциях ЛПВП, видимо, обусловлен улучшением микроциркуляции и активацией фермента липопротеазы в капиллярах сосудов на фоне терапии клексаном. Кроме того, липопротеиды низкой плотности при увеличении концентрации холестерина уменьшаются в размерах, становятся более плотными и с большим зарядом на поверхности частиц. При лечении клексаном, благодаря изменению этих параметров, снижается их участие в адгезии к стенкам сосудов, вследствие чего уменьшается гиперагрегационное состояние форменных элементов крови.

Таблица 4.6

Показатели липидного обмена у больных с НСТ на фоне терапии,  $M \pm m$

Показатель	Традиционная терапия (трентал)		Комплексная терапия (клексан)	
	НСТ + ДЭ I стадии	НСТ + ДЭ II стадии	НСТ + ДЭ I стадии	НСТ + ДЭ I стадии
Холестерин (общий), мг/дл	224,9±9,91	288,9±12,7	224,9±9,91	288,9±12,7
	204,6±10,6	259,6±15,0	194,0±10,4*	201,0±11,2*
Триглицериды, мг/дл	262,0±11,2	354,9±13,3	262,0±11,2	354,9±13,3
	229,2±12,9	298,0±15,1	207,3±10,4*	234,6±14,4*
ХС ЛПВП, мг/дл	50,8±1,94	47,6±2,31	50,8±1,94	47,6±2,31
	55,7±2,03	49,3±1,28	56,9±3,05	55,2±1,90
ХС ЛПОНП, мг/дл	58,5±1,47	60,6±2,85	58,5±1,47	60,6±2,85
	56,1±2,31	58,3±3,68	51,0±1,44*	50,9±3,81*
ХС ЛПНП, мг/дл	156,8±5,94	176,4±7,11	156,8±5,94	176,4±7,11
	142,3±5,67	161,3±7,81	128,0±6,02*	131,4±5,51*
Индекс атеро- генности	4,2±0,16	5,6±0,27	4,2±0,16	5,6±0,27
	3,6±0,21*	5,0±0,36*	3,1±0,22*	3,4±0,22*

Примечание: в числителе - данные до лечения, в знаменателе - на фоне терапии; \* - различия между данными до и после лечения достоверны ( $P < 0,05$ )

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об эффективности клексана в лечении больных с ХНСТ на фоне дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адекватная терапия больных с ХНСТ сосудистого генеза – залог эффективности благоприятного прогноза в отношении слуховой функции и профилактики прогрессирующего его снижения. Однако, как показывает практика, существующие на сегодняшний день схемы комплексного лечения, направленного на улучшение слуха, нельзя считать достаточно эффективными, о чем свидетельствуют неоднократные повторные госпитализации больных. Отсутствие стабилизации слуха, а зачастую прогрессирование нарушений слуха, вынуждают многих больных обращаться к помощи слухопротезирования [16, 28, 31, 45, 50, 52, 76, 112, 119, 137, 139, 155]. Мы считаем, что назначение терапии без учета всех патогенетических механизмов, и в первую очередь первичных звеньев, имеющих место в развитии снижения слуха на фоне дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза, значительно снижает результаты проводимой терапии.

Гипертоническая болезнь, оставаясь одним из самых распространенных заболеваний, в то же время является патологическим состоянием, влияющим на другие, непосредственно связанные с ней системы. Одно из таких проявлений - нарушение деятельности слухового анализатора [111, 170, 173, 195, 215].

Анализ полученных нами результатов показал, что степень снижения слухового восприятия зависела не только от возраста больного, длительности и рецидивов заболевания, но и выраженности ее осложнений, в частности дисциркуляторной энцефалопатии.

Из общего числа больных с ХНСТ, развившейся на фоне гипертонической болезни, дисциркуляторная энцефалопатия I стадии была подтверждена у 44 (56,4%), ДЭ II ст. – у 34 (43,6%) больных.

Независимо от стадии заболевания общими жалобами больных были одностороннее (30,8 и 23,1%) либо двустороннее (35,8 и 23,1%) снижение слу-



ха, шум в ушах (34,6 и 48,7%), периодическое головокружение (28,2 и 39,7%).

При клиническом обследовании головная боль выявлена у 72,7%, больных с ДЭ I стадии, ухудшение памяти и рассеянность - у 34,09%, повышенная утомляемость – у 86,3%, понижение трудоспособности – у 58,8%, тревожное состояние – у 45,5%, нарушение сна – у 63,6%, чрезмерная раздражительность - у 43,2%, эмоциональная неустойчивость – у 70,45%.

Следует отметить, что набор субъективных симптомов у больных с ХНСТ и ДЭ II стадии был таким же, как при ДЭ I стадии, но они были более выраженными и отмечались практически у 100% больных. Кроме того, у больных с ХНСТ и ДЭ II стадии была заметна «заторможенность» или монотонность речи (35,2%), замедленность движений и реакций (55,8%), изменение походки - походка «мелкими шажками» (26,5%), незначительный тремор рук (20,5%).

Анализ аудиометрических кривых показал, что наиболее выраженное снижение слуха, то есть значительное повышение слуховых порогов, имело место у больных с ХНСТ на фоне ДЭ II стадии (82%). Диапазон слухового порога у них колебался от 75 до 100 дБ с преобладанием круто нисходящего типа кривых. Подтверждением достоверной слуховой дисфункции служили также параметры речевой аудиометрии, камертональных исследований и аудиометрии в расширенном диапазоне частот, причем значения последней указывали на прогрессирование слуховой дисфункции и служили патогномическим признаком того, что у 32% больных явления возрастной тугоухости (пресбиакузиса) были усилены патогенетическим влиянием сосудистой патологии.

У больных с ХНСТ и ДЭ I ст. достоверное снижение слуха выявлено в 79% случаев. Слуховые пороги у них не превышали 75-80 дБ. Преимущественность нейросенсорного типа нарушения слуха подтвердили данные камертональных исследований и речевой аудиометрии. Аудиометрия в расши-

ренном диапазоне частот выявила начинающиеся изменения в слуховом анализаторе при отсутствии субъективного снижения слуха и при отсутствии изменений на тональной пороговой аудиометрии у 27,3% больных.

При оценке состояния церебральной гемодинамики по параметрам дуплексного сканирования с цветным картированием с ХНСТ и ДЭ I стадии особых нарушений органического характера не выявлено. В 60,4% наблюдений отмечались С-образные девиации позвоночных артерий в сегменте V2 без значимого градиента скорости, однако с тенденцией к её снижению в дистальном направлении по ходу ПА. В 41,6% случаев визуализировали венозные позвоночные сплетения, причём в 55% наблюдений – билатерально. Регистрировался также монофазный кровоток с  $\text{Max } V$  в пределах 15-23 см/с. Кроме того, у 35,4% больных при анализе скоростей на разных участках ВСА обнаружено снижение кровотока в дистальном сегменте. Этот факт можно связать с вязкостью кровотока и, соответственно, снижением текучести крови, так как органические поражения артерий отсутствовали. Наше предположение было подтверждено биохимическими исследованиями системы гемостаза.

У больных с ХНСТ и ДЭ I стадии при дуплексном сканировании регистрировались более выраженные изменения: удлинение хода ОСА (29,4%), С- и S-образные девиации как ОСА, так и ВСА (35,4%), «размытость» комплекса «интима-медиа» или его утолщение до 1,2-1,3 мм (11,7%), что являлось признаком начального атеросклеротического поражения сонных артерий, стеноз ВСА в сочетании со стенозом ОСА (8,8%), односторонняя гипоплазия позвоночной артерии (5,8%), гемодинамически незначимый стеноз (2,9%). Помимо органических нарушений, у больных этой группы при анализе скоростей на разных участках ВСА обнаружено снижение кровотока как в дистальном (41,4%), так и в проксимальном сегментах (37,8%).

Нарушение артериального кровотока может быть обусловлено не только его замедлением вследствие высокой вязкости крови, но и патологическим

тромбообразованием, о чем свидетельствуют работы авторов [91]. Преимущественная локализация белых тромбов в области разветвления, искривления и сужения артерий связана с повышением вязкости крови, которая меняет характер кровотока с ламинарного на турбулентный. В указанных сегментах сосуда локально формируется усиленный ток крови с образованием зон «вихрей», рециркуляции и постоянного давления на стенку сосуда, что может привести к повреждению эндотелия.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушение внутрисосудистого фактора микроциркуляции, так называемый «феномен сладжирования» и склонность к тромбообразованию являются одним из основных факторов патогенеза хронической НСТ сосудистого генеза [91], что нашло свое подтверждение в результатах биохимических исследований.

Система микроциркуляции играет важную роль не только в кровоснабжении улитки, но и непосредственно самого уха и его анатомических структур. Как показало изучение слуховой функции, кондуктивный компонент в аудиометрических кривых присутствовал у 27,8% больных, у которых нарушение слуха развилось на фоне ДЭ I стадии. Почти у такого же больных патология носа и носоглотки (искривление носовой перегородки, компенсаторное увеличение нижних и средних носовых раковин, гипертрофическое увеличение ее задних концов) могла привести к изменениям барабанной перепонки и слуховой трубы, обуславливая характерное снижение слуха.

Однако среди больных ХНСТ и ДЭ II стадии такое соответствие наблюдалось лишь у 22,6%, в то время как у остальных пациентов выявлялись изменения барабанной перепонки в виде укорочения светового рефлекса, резкого помутнения и пониженной прозрачности либо и изменения ее окраски на мутно-пепельный цвет, при отсутствии каких-либо изменений со стороны других ЛОР-органов, способствующих этим изменениям. У всех этих пациентов наблюдалось повышенное гиперкоагуляционное состояние крови, о чем свидетельствовали параметры системы гемостаза и реологии. По-

видимому, патологические изменения в системе микроциркуляции, обусловленные сосудистой патологией, не только ведут к нарушению кровоснабжения улитки, но и ускоряют дегенеративно-деструктивные изменения в фиброзной ткани барабанной перепонки.

Таким образом, учитывая результаты нашего исследования, можно утверждать, что основным и первичным звеном в развитии слуховой дисфункции, а также ее прогрессирования на фоне ДЭ гипертонического генеза является нарушение в системе микроциркуляции. Необходимо также подчеркнуть, что между выраженностью слуховой дисфункции и степенью нарушений в биохимическом составе крови выявлена четкая статистически достоверная прямая корреляционная связь, что еще раз подчеркивает причастность дисбаланса микроциркуляторного звена к патогенезу ХНСТ.

Так, следует отметить, что независимо от длительности сосудистой патологии, стадии ДЭ и степени слуховой дисфункции, изменения микроциркуляции в сторону гиперкоагуляции были выявлены практически у всех обследованных (89,3%). Но наиболее выраженные отклонения от нормы наблюдались у больных с ДЭ II стадии.

Все патогенетические этапы данного процесса можно представить следующим образом. Нарушение микроциркуляции, т.е. ухудшение кровотока через терминальные артериолы, метартериолы, капилляры и посткапиллярные венулы обусловлено ухудшением реологических свойств крови. Важным механизмом геморологических нарушений при гипертонической болезни считают повышение агрегации эритроцитов.

Реологические свойства крови у больных ХНСТ мы оценивали по следующим параметрам: агрегация эритроцитов, вязкость плазмы крови, показатели ПОЛ и АОС мембран эритроцитов, а также активность 2,3-ДФГ, характеризующая сродство гемоглобина к кислороду.

У больных с ХНСТ различной степени выраженности вязкость плазмы крови повышалась на 16-24%, т.е. наблюдалось состояние гипервязкости.

При изучении агрегационной активности эритроцитов у больных с ХНСТ на фоне ДЭ гипертонического генеза обнаружено снижение времени быстрой агрегации ( $T_i$ ), т.е. времени образования линейных агрегатов эритроцитов, что свидетельствовало о нарушении реологических свойств крови.

Скорость прохождения эритроцитов через капилляры является лимитирующим фактором в транспорте кислорода кровью. Ухудшение реологических свойств крови у этой группы больных еще больше замедляет продвижение эритроцитов по микрососудам, снижая утилизацию кислорода тканями.

В данной ситуации большое значение имеет сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и увеличение поступления кислорода из эритроцитов в плазму. Такому изменению кинетики диссоциации оксигемоглобина способствует увеличение содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах крови у больных с ХНСТ. Следовательно, у больных с ХНСТ происходит компенсаторное увеличение концентрации 2,3-ДФГ в эритроцитах, что сопровождается повышением эффективности кислородтранспортной функции крови.

Высокий уровень кислорода приводит к росту аутоокисления гемоглобина в метгемоглобин, что сопряжено с образованием деструктивного кислородного радикала супероксиданионрадикала, вызывающего окислительный стресс с повреждением биомембран.

У больных с ХНСТ отмечалось повышение содержания МДА в мембранах эритроцитов на фоне незначительных изменений активности СОД и каталазы. Продукты ПОЛ в мембранах эритроцитов усиливают арахидоновый метаболизм, способствуя накоплению гидроксипропановой кислоты, ответственной за адгезивные свойства клеток крови.

Эритроциты при турбулентном характере потока также испытывают большое механическое напряжение. Часть из них повреждается, что приводит к высвобождению АДФ - сильнейшего инициатора тромбоцитарной агрегации. Высвобождаются также гранулярные субстанции и прокоагулянтные фосфолипиды, что способствует активации системы гемостаза.

Нарушения в системе гемостаза у больных с ХНСТ и ДЭ гипертонического генеза проявляются первичным повреждением сосудисто-тромбоцитарного звена. Отмечается значительная активация агрегационной активности тромбоцитов, особенно АДФ-индуцированная агрегация. Гиперагрегация тромбоцитов позволяет судить о повышении их первичной агрегации, которая обратима.

Наблюдаемая при этом у исследуемых больных тромбоцитопения, на наш взгляд, связана с повышенным потреблением тромбоцитов. Гемостатическая активация тромбоцитов, естественно отражается на состоянии эндотелиоцитов, способствуя запуску коагуляционного каскада системы гемостаза. Кроме того, у больных с ХНСТ гиперактивность тромбоцитов и структурная гиперкоагуляция способствуют вначале активации, а затем истощению антикоагулянтной системы, в частности естественного антикоагулянта антитромбина III, на что указывает удлинение времени толерантности плазмы к гепарину. Последнее оказывает влияние на фибринолитическое звено системы гемостаза, способствуя снижению ее активности.

Нарушение реологических свойств крови приводит к дисбалансу в липидных и липопротеидных фракциях крови.

У наших пациентов наблюдался рост концентрации холестерина и триглицерида в плазме крови. Высокий уровень холестерина в крови сочетается с повышением его концентрации во фракциях липопротеидов, особенно низкой плотности. Напротив, в липопротеидах высокой плотности, в основном при ДЭ II стадии, наблюдается незначительное снижение уровня холестерина. При этом отмечается также повышение индекса холестериновой атерогенности, обусловленное, по-видимому, дефицитом липидного комплекса Апо В-100.

Таким образом, у больных ХНСТ на фоне ДЭ гипертонического генеза мы наблюдаем не только нарушение в реологических свойствах крови, но и активацию сосудисто-тромбоцитарного, прокоагулянтного звеньев системы

гемостаза, а также нарушения липидного и липопротеидного состава плазмы крови, которые играют немаловажную роль в нарушении микроциркуляции.

Агрегация форменных элементов крови, особенно тромбоцитов, является крайне неблагоприятным клиническим фактором у больных с ХНСТ на фоне гипертонии и ее осложнений. Это диктует необходимость поиска препаратов, улучшающих реологические свойства крови и, естественно, оксигенацию. До настоящего времени в арсенал традиционной терапии включался трентал, улучшающий кровообращение за счет усиленного синтеза аденозина, а также являющейся антиагрегантом (механизм действия на тромбоциты не вполне ясен). Однако трентал не устраняет нарушений в системе гемостаза, т.е. процесс внутрисосудистого тромбообразования, в то время как гипертония еще более усиливает эти нарушения. Между тем у больных с ХНСТ на фоне гипертонии отмечается сдвиг реологических показателей. Повышение потребления фибриногена и нарушение деформируемости эритроцитов в конечном итоге приводят к снижению фибринолитической активности.

Целесообразность назначения препаратов, улучшающих функциональное состояние мозговой гемодинамики, а именно сосудорасширяющих, повышающих сосудистый тонус, укрепляющих стенки сосудов головного мозга, была доказана многими авторами [55, 58, 62, 82, 103, 126, 161]. Учитывая полученные данные, мы считаем необходимым включать в комплексную слухулучшающую терапию больных с ХНСТ на фоне гипертонической болезни и ДЭ антикоагулянты.

Следует отметить, что нефракционированный гепарин, длительное время которому не существовало альтернативы, обладает рядом нежелательных побочных эффектов, требующих постоянного мониторинга системы гемостаза и кратности введения, что делает его неудобным и практически неприемлемым для использования при данной патологии [64, 76, 92, 123, 219].

После получения низкомолекулярного гепарина появилась возможность длительного применения прямого антикоагулянта. Низкомолекулярные гепа-

рины имеют более предсказуемые антикоагулянтные эффекты и более длительные периоды полувыведения, чем гепарин, что позволяет вводить их один раз в день под кожу. В отличие от гепарина, они также несут меньший риск тромбоцитопении и остеопороза.

Для проведения исследования больные были разделены на 2 группы: первая группа - больные, получавшие традиционную терапию (трентал), вторая – больные, получавшие комплексное лечение (клексан).

Традиционная терапия больных с ХНСТ способствовала снижению вязкости крови и уменьшению содержания 2,3-ДФГ в эритроцитах крови, что, видимо, обусловлено дезагрегационным действием на клетки крови (рис. 1). Между тем, у больных, которые получали клексан, отмечалось не только достоверное уменьшение вязкости крови, но и снижение уровня 2,3-ДФГ в эритроцитах крови. Кроме того, комплексная терапия приводила к удлинению времени образования агрегатов эритроцитов в среднем на 1,9-3,6 ед., что свидетельствовало об увеличении скорости кровотока.

Немаловажная роль в усилении агрегационной активности эритроцитов у больных с ХНСТ отводится структурно-функциональным нарушениям клеточной мембраны на фоне ускорения ПОЛ. Комплексная терапия способствовала достоверному снижению концентрации МДА. В связи с включением дополнительных адаптивных механизмов (нитриты) антиоксидантная система эритроцитов не претерпевала достоверных изменений.

Таким образом, комплексная терапия с включением клексана способствовала улучшению гемореологических свойств крови за счет снижения вязкости плазмы, агрегационной активности эритроцитов и ПОЛ, повышения скорости кровотока и увеличения переноса кислорода тканям (рис. 1).

Мы объясняем улучшение клинико-неврологического статуса и положительную динамику слухового восприятия у больных с ХНСТ действием клексана. Благодаря увеличению поставки кислорода нервным тканям слуховая функция улучшилась у 25 (78,2%) больных второй группы, из них 16 с ХНСТ





и ДЭ I стадии и 13 - с ХНСТ и ДЭ II стадии. У 5 пациентов с ХНСТ на фоне ДЭ II стадии ощутимых изменений в слуховой функции после проведенной терапии не определялось. Среди больных первой группы, получавших традиционное лечение, улучшение слуховой функции зарегистрировано у 32 (65,2%), а при ХНСТ и ДЭ II стадии положительная динамика слуховой функции отмечалась лишь у 6.

Гиперактивность клеток крови обычно приводит к состоянию гиперкоагуляции и последующей активации прокоагулянтного звена системы гемостаза. При этом происходит истощение естественного антикоагулянта анти-тромбина III.

Низкомолекулярный гепарин обладает выраженным действием на факторы Ха и IIa системы свертывания крови, а также оказывает фибринолитическое, противовоспалительное и гиполипидемическое действие (рис. 1).

Ингибируя фактор Ха, клексан предотвращает образование активного тромбина. Тромбин, образующийся в присутствии клексана, замедляет активацию фактора XIII, в связи с чем образующаяся фибриновая нить становится более доступной для фибринолиза.

Комплексная терапия оказывала не только антиагрегационный, но и антитромбопластиновый эффект, что проявлялось удлинением АЧТВ. Повышался уровень естественного антикоагулянта антитромбина III. При этом клексан лишь потенцирует эффект антитромбина III.

На фоне терапии с использованием клексана мы не наблюдали ни одного случая геморрагических осложнений или тромбоцитопении.

Гиполипидемический эффект клексана проявлялся в снижении уровня холестерина и триглицеридов крови (рис. 1). Такая же динамика наблюдалась лишь в отношении холестерина во фракциях липопротеидов, т.е. уровень холестерина в ЛПОНП и ЛПНП достоверно снижался, а в ЛПВП - повышался.

Известно, что липопротеиды высокой плотности выполняют акцепторную функцию, и высокий уровень холестерина в ЛПВП, видимо, обусловлен

улучшением реологических свойств крови, активацией фермента летицинхолестеринтрансферазы. Комплексная терапия приводит к уменьшению гиперагрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов крови.

Следовательно, включение в арсенал терапии низкомолекулярного гепарина клексана способствует улучшению реологических свойств крови, функциональной активности клеток крови и снижению ПОЛ и купирует состояние гиперкоагуляции и гиперлипидемии у больных с ХНСТ на фоне гипертонии.

Опираясь на собственный практический опыт, мы хотели бы отметить, что больных с нарушением слуховой функции или, проще говоря, «тугоухих», с каждым днем становится все больше. Пациенты, у которых слуховая дисфункция развивается на фоне гипертонической болезни и имеет тенденцию к прогрессированию из-за присоединения дисциркуляторной энцефалопатии, в последние годы составляет большую часть больных, обращающихся в нашу клинику. Одной из причин этого является резкий рост и «омоложение» сосудистой патологии.

В силу огромной значимости слухового восприятия в нашей повседневной жизни больные с НСТ имеют проблемы коммуникативного характера, сложности психоэмоциональной адаптации, испытывают дискомфорт от комплекса неполноценности, чем и объясняется их пониженная работоспособность и коммуникабельность. Кроме того, в последние годы значительно ухудшилась организация слухулучшающей помощи тугоухим больным, в частности коррекции слуха электроакустическими методами из-за отсутствия поставок и производства слуховых аппаратов. Все это делает данный контингент наиболее уязвимым, требующим особого внимания.

Изучение различных аспектов проблемы хронической нейросенсорной тугоухости на фоне наиболее частой сосудистой патологии - дисциркуляторной энцефалопатии гипертонического генеза, в частности этиопатогенеза и медикаментозной их коррекции, - это один из первых шагов в этом направлении.

Предложенный нами метод комплексной слухулучшающей терапии больных с ХНСТ и ДЭ гипертонического генеза с включением препарата клексан не только улучшает слуховую функцию, но и способствует ее стабилизации. Воздействуя на уровне патогенетических механизмов, такое лечение является также профилактикой рецидивов причинного заболевания и прогрессирующего снижения слуха.

## ВЫВОДЫ

1. Хроническая нейросенсорная тугоухость сосудистого генеза выявляется как у больных с ДЭ I стадии ( $44,5 \pm 6,4\%$ ) так и ДЭ II стадии ( $34,4 \pm 3,6\%$ ), при этом обнаруживается четкая корреляция между степенью слуховой дисфункции, выраженностью неврологических нарушений и длительностью сосудистой патологии.

2. Снижение кровотока в дистальном сегменте внутренней сонной артерии, выявляемое методом ультразвукового дуплексного сканирования с цветным картированием, обнаруживается у  $35,4\%$  больных ХНСТ и ДЭ I стадии и у  $52,6\%$  у больных ХНСТ и ДЭ II стадии, которое при отсутствии органических поражений, указывает на признаки повышения вязкости крови со снижением ее текучести.

3. У больных с ХНСТ на фоне ДЭ гипертонического генеза отмечается уменьшение времени быстрой агрегации ( $T_1$ ), что замедляет продвижение эритроцитов по микрососудам и компенсаторно увеличивает содержание 2,3 ДФГ в эритроцитах крови. Повышенное содержание малонового диальдегида в мембранах эритроцитов на фоне низкой активности антиоксидантной системы повышает агрегационную активность тромбоцитов и запускает прокоагулянтное звено системы гемостаза, истоющая при этом фибринолитическое звено.

4. Низкомолекулярный гепарин клексан, включенный в комплексную терапию, улучшает реологические свойства крови за счет снижения вязкости плазмы, агрегационной активности эритроцитов, атерогенности крови и перекисного окисления липидов, повышая скорость кровотока.

5. Применение клексана в комплексной слухулучшающей терапии больных ХНСТ сосудистого генеза позволяет добиться улучшения слухового восприятия у  $78,6\%$  больных и стабилизации слуха в отдаленные сроки (6 мес.) у  $67,4\%$  больных.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью ранней диагностики, лечения, а также предупреждения нейросенсорной тугоухости больных с ГБ рекомендуется обследовать в кооперации с сурдологом и предварительным проведением аудиологических тестов.

2. С целью оценки состояния церебральной гемодинамики и степени реологических нарушений с последующей их адекватной коррекцией, больным с хронической нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза необходимо проводить исследования системы гемостаза и дуплексное сканирование с цветным картированием.

3. Для повышения эффективности слухулучшающей терапии рекомендуется включение антикоагулянтного препарата, в частности низкомолекулярного гепарина клексана, который назначают в дозировке по 0,4 мг 1 раз в сутки подкожно в течение 4 дней. Повторные курсы слухулучшающей терапии с включением клексана рекомендуется проводить с интервалом в 6-8 месяцев.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахимов К. Г., Ферштат В. Н. Эффективность иглорефлексотерапии при нейросенсорной тугоухости // Новые методы диагностики и лечения тугоухости у взрослых и детей: Сб. науч. тр. - Ташкент, 1985. -С. 68.
2. Алексеева Н. С. Роль объективных неинвазивных методов обследования больных с ишемическими головокружениями в диагностике и выработке подходов к патогенетической терапии //Материалы Российской конференции оториноларингологов. -М., 2004. -С. 168-169.
3. Алексеева Н. С. Роль отоневрологического метода в дифференциальной диагностике периферического и центрального шума //Материалы Российской конференции оториноларингологов. -М., 2004. -С. 169-170.
4. Антохий И. Н., Банарь И. М. Лечение сансурдалом больных нейросенсорной тугоухостью //Вестн. оториноларингол. -1986. -№2. -С. 66-67.
5. Арутюнян А. Г., Ханамирян Р. М. О нарушениях слуха при использовании диуретиков и их предупреждении //Вестн. оториноларингол. -1988. - №2. -С. 33-36.
6. Асадуллаев М. М., Абдуллаева Н. У. Роль некоторых показателей дисфункции эндотелия и нарушения гемостаза в патогенезе ишемических инсультов гипертонического генеза // Неврология. -2005. -№3 (27). -С. 13-14.
7. Асламазова В. И. Коммуникативное восприятие у лиц с ограниченными возможностями по слуху и интегрированное обучение в высшей школе //Коммуникативные нарушения голоса, слуха и речи: Тез. докл. науч.-практ. конф. -М., 2003.
8. Ахунджанов Н. А. Состояние вестибулярной функции у больных гипертонической болезнью после лечения современными гипотензивными препаратами //Материалы II съезда оториноларингологов Узбекистана: Сб. научн. тр. -Ташкент, 2005. –С. 39-41.

9. Ахунджанов Н. А., Якубова Н. А. О кохлеовестибулярных нарушениях при гипертонической болезни //Қулоқ эшитмаслиги муаммолари: Илмий ишлар туплами. -Самарканд, 1997. -С. 28-30.
10. Базаров В. Г., Розкладка А. И. Оценка нарушения слуха при различных формах тугоухости //Журн. ушн., нос. и горл. бол. -1989. -№3. -С. 28-33.
11. Бахрамов У. Б., Ашуров М. Х., Нуъмонов К. О. Опыт лечения больных с тугоухостью в условиях ЛОР-отделения Ферганской областной больницы за 1992-1996 гг. //Қулоқ эшитмаслиги муаммолари: Илмий ишлар туплами. -Самарканд, 1997. -С. 30-33.
12. Благовещенская Н. С. Субъективные и объективные шумы при заболеваниях головного мозга и их дифференциация от периферических шумов //Вестн. оториноларингол. -1985. -№3. -С. 33-36.
13. Бободжанов У. Б. Шумометрия при острой травме уха //Вестн. оториноларингол. -2003. -№4. -С. 54-55.
14. Борисенко В. В., Верещагин Н. В. Исследования объемной скорости кровотока в средней мозговой артерии с помощью транскраниальной доплерографии и церебральной ангиографии //Журн. невропатол. и психиатр. - 1991. -Том.91, №7. -С. 40-43.
15. Бурцев Е. М. Вопросы классификации, клинического течения и патогенетического лечения дисциркуляторной энцефалопатии //Журн. невропатол. и психиатр. -1991. -Том.91, №7. -С. 19-23.
16. Буяновская О. А., Кунельская Н. Л. Роль биохимических, коагуляционных и реологических изменений в патогенезе острой нейросенсорной тугоухости //Вестн. оториноларингол. -1985. -№3. -С. 51-54.
17. Верещагин Н. В. Патология вертебробазилярной системы и нарушения мозгового кровообращения. -М.: Медицина, 1980. -312 с.
18. Волошин П. В., Яворская В. А., Малахов В. А. Структурно-функциональные свойства эритроцитов у больных атеросклеротической дис-



циркуляторной энцефалопатией //Журн. невропатол. и психиатр. -1991. - Том.91, №7. -С. 53-57.

19. Внотченко С. Л. О сочетании сахарного диабета с атрофией зрительных нервов, нейросенсорной глухотой и несхарным диабетом //Пробл. эндокринологии. -1987. -Том.1. -С. 35-37.

20. Голубовский О. А. Вариант лечения гиперacusии //Коммуникативные нарушения голоса, слуха и речи: Тез. докл. науч.-практ. конф. -М., 2003.

21. Голубовский О. А., Федорова О. В. Вариант монотерапии при головокружении и субъективном ушном шуме //Вестн. оториноларинголог. -2002. - №4. -С. 34-36.

22. Гринштейн А. Б., Шнайдер Н. А., Кромм О. К. Опыт применения вазобрала при нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза //Вестн. оториноларинголог. -2001. -№2. -С. 39-41.

23. Дадамьянц Н. Г. Лучевые методы в диагностике окклюзионных поражений экстракраниальных артерий //Бюл. Асс. врачей Узбекистана. - 2005. -№3. -С. 85-87.

24. Дадамьянц Н. Г. Показатели церебральной гемодинамики у больных с артериальной гипертензией //Материалы конференции. -Тбилиси, 2005. -С. 41-42.

25. Даниленко М. В., Синейчук Х. В. Изменения некоторых показателей гомеостаза при атеросклерозе //Проблемы патологии в эксперименте и клинике: Сб. науч. тр. -Львов, 1986. -175 с.

26. Дзампаева Э. Т. Коррекция нарушений слуховой функции посредством стимуляции опиоидной системы //Вестн. оториноларинголог. -1998. -№3. - С. 13-16.

27. Дунайвицер Б. И. Вопросы совершенствования активации слуха слуховыми аппаратами //Новые методы диагностики и лечения тугоухости у взрослых и детей: Сб. науч. тр. -Ташкент, 1985. -99 с.
28. Евдощенко Е. А., Косаковский А. Л. Лечение больных с нейросенсорной тугоухостью с учетом церебральной гемодинамики //Журн. ушн., нос. и горл. бол. -1984. -№5. -С. 33-39.
29. Журавский С. Г. Применение гирудотерапии в лечении пациентов с хронической сенсоневральной тугоухостью //Новости оториноларингол. и логопатол. -2001. -№1. -С. 41-48.
30. Заболотный Д. И., Попов Ю. В. Аудиометрия в частотных критических полосах слуха //Вестн. оториноларингол. -2002. -№6. -С. 9-11.
31. Золотова Т. В. Сравнительная эффективность некоторых способов лечения сенсоневральной тугоухости //Материалы Российской конференции оториноларингологов. -М., 2004. -С. 193-194.
32. Казимов Ч. Я. Особенности слуховой функции у людей старческого возраста и долгожителей //Журн. ушн., нос. и горл. бол. -1984. -№5. -С. 84-88.
33. Касымова М. С. Результаты лечения острой непроходимости сосудов сетчатки фраксипарином и тиклидом //Офтальмология. -1989. -№6. -С. 13-14.
34. Кехайов Д. А. Система автоматизированного анализа отоневрологических данных //Журн. ушн., нос. и горл. бол. -1990. -№2. -С. 33-38.
35. Киселева Г. Ф. Роль кохлеовестибулярных исследований при некоторых заболеваниях центральной нервной системы //Журн. ушн., нос. и горл. бол. -1971. -№4. -С. 1-6.
36. Кишонас А. П. Некоторые данные о слуховой функции у лиц с сердечно-сосудистой патологией //Журн. ушн., нос. и горл. бол. -1982. -№4. -С. 37-40.

37. Ключков А. М. Характеристика остаточного слуха у больных хронической нейросенсорной тугоухостью в возрасте от 40 до 45 лет, не пользующихся слуховыми аппаратами //Материалы Российской конференции оториноларингологов. -М., 2004. -С. 195-196.
38. Ковшенков Ю. Д. Мильгамма в комплексе лечения сенсоневральной тугоухости у детей //Коммуникативные нарушения голоса, слуха и речи: Тез. докл. науч.-практ. конф. -М., 2003.
39. Константинова Н. П., Гусейнов Н. М., Паскарь Н. П. Эффективность рефлексотерапии в комплексном лечении острой нейросенсорной тугоухости //Новые методы диагностики и лечения тугоухости у взрослых и детей: Сб. науч. тр. -Ташкент, 1985. -С. 99.
40. Косяков С. Я., Хлыстов А. М., Макарова Л. Д. Динамика некоторых электролитов у больных болезнью Меньера при проведении дегидратации //Вестн. оториноларингол. -1990. -№6. -С. 30-32.
41. Куклина Е. В. Динамика кохлеовестибулярных нарушений у больных с начальными нарушениями недостаточности кровообращения мозга //Вестн. оториноларингол. -1989. -№4. -С. 13-16.
42. Кунельская Н. Л., Красюк А. А., Левина Ю. В. Тревога и депрессия при кохлеовестибулярных нарушениях //Материалы Российской конференции оториноларингологов. -М., 2004. -С. 201-202.
43. Кунельская Н. Л., Полякова Т. С., Богданец С. А. Роль изменений реологических свойств крови и гемостаза в развитии острой нейросенсорной тугоухости //Материалы Российской конференции оториноларингологов. -М., 2004. -С. 199-201.
44. Кутенков Г. А., Баранов В. В. Стоимостные потери от недопроизводства продукции больными с сенсоневральной тугоухостью на западном участке Дальневосточной железной дороги //Материалы Российской конференции оториноларингологов. -М., 2004. -С. 27-28.

45. Ланцов А. А., Аничин В. Ф., Алибеков И. М. Обоснование применения мидокалма для профилактики и лечения нейросенсорной тугоухости антибиотиковой этиологии //Вестн. оториноларингол. -1989. -№5. -С. 15-19.

46. Левина Ю. В., Кунельская Н. Л. Современные аудиологические возможности диагностики кохлеовестибулярных нарушений, обусловленных гидропсом внутреннего уха //Материалы Российской конференции оториноларингологов. -М., 2004. -С. 202-204.

47. Левина Ю. В., Кунельская Н. Л., Иванец И. В. Тональная пороговая аудиометрия в расширенном диапазоне частот по воздуху в возрастном аспекте //Вестн. оториноларингол. -2003. -№2. -С. 12-13.

48. Левтов В. А., Региред С. А., Шадрина Н. Х. Реология крови. -М.: Медицина, 1982. -82 с.

49. Лихачев С. А., Кузнецов В. И. Вестибулоокулярные рефлексы у больных с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения //Вестн. оториноларингол. -2005. -№6. -С. 11-15.

50. Лихачев С. А., Кузнецов В. И., Аленикова О. А. Опыт использования инстенона при сосудистой патологии //Инстенон. опыт клинического применения: Сб. метод. рекомендаций. -СПб., 1999.

51. Лопатко А. И. Возрастная тугоухость и субъективные шумы в ушах //Журн. ушн., нос. и горл. бол. -1974. -№1. -С. 58-61.

52. Лопатко А. И., Бобошко М. Ю. Общие принципы медикаментозной терапии больных сурдологического профиля //Материалы Российской конференции оториноларингологов. -М., 2004. -С. 205.

53. Лопатко А. И., Плужников М. С., Атамурадов М. А. Старческая тугоухость. -Ашхабат: Ылым, 1986. -300 с.

54. Лихачев С. А., Кузнецов В. И., Аленикова О. А. О соотношении некоторых субъективных и объективных симптомов вестибулярной дисфункции у больных с хроническими формами нарушения мозгового кровообра-

щения //Материалы Российской конференции оториноларингологов. -М., 2004. -С. 203-204.

55. Лысенко Л. В., Голованова Л. Е. Инстенон в лечении сенсоневральной тугоухости //Инстенон. опыт клинического применения: Сб. метод. рекомендаций. -СПб., 1999.

56. Маджидов Н. М., Бакиев Ф. Б. Реоэнцефалографические исследования в дифференциальной диагностике начальных проявлений неполноценности кровоснабжения мозга у больных с церебральным атеросклерозом и гипертонической болезнью //Актуальные вопросы ангионеврологии: Сб. науч. тр. -Ташкент, 1990. -122 с.

57. Маджидов Н. М., Мухаммедов Х. З. Гиперкоагуляционный синдром, сочетанные с церебро- и кардиоваскулярными заболеваниями, пути их коррекции //Актуальные вопросы ангионеврологии: Сб. науч. тр. -Ташкент, 1990. -122 с.

58. Малявина У. С., Овчинников Ю. М. Опыт применения препарата кавинтон для предотвращения развития нейросенсорной тугоухости у больных с различными формами туберкулеза //Вестн. оториноларингол. -2003. -№ 3. -С. 35-40.

59. Манукян Р. Х., Никонов Н. А., Калашникова А. И. Возможности использования биохимических показателей крови для ранней диагностики промышленной тугоухости //Коммуникативные нарушения голоса, слуха и речи: Тез. докл. науч.-практ. конф. -М., 2003.

60. Мануйлов О. Е., Беззубенок Л. А. Применение препарата мильгамма при лечении пациентов с хронической нейросенсорной тугоухостью //Вестн. оториноларингол. -2004. -№5. -С. 47-48.

61. Мартыненко И. И., Расулова А. К. Купирование острой вестибулярной дисфункции дроперидолом Новые методы диагностики, лечения и про-

филактитки заболеваний уха и их осложнений: Сб. науч. тр. -Ташкент, 1986. - С. 25-26.

62. Маткулиев Х. М. Патогенез, лечение ототоксикозов: Дис. ... д-ра мед. наук. -Ташкент, 1994.

63. Маткулиев Х. М., Джаббаров К. Д. Ультраструктурные изменения в улитковых ядрах продолговатого мозга и корковом центре слухового анализатора при раздельном и последовательном воздействии БИ-58 и кельтана: Сб. науч. тр. -Ташкент, 1986. -С. 57-60.

64. Маткулиев Х. М., Муминов А. И. Патогенетическое обоснование превентивного действия трентала и элеутерококка при ототоксикозах гентамициновой этиологии //Актуальные вопросы оториноларингологии. Сб. науч. тр. -Ташкент, 1992. -С. 52.

65. Махмудова Ш. К., Латыпова Р. И., Аткузиев Н. И. К вопросу о профессиональных кохлеарных невритах //Кулок эшитмаслиги муаммолари. Илмий ишлар туплами. -Самарканд, 1997. -Б. 59-62.

66. Мацнев Э. И., Сигалева Е. Э. Оценка эффективности бетасерк при экспериментальной болезни движения //Вестн. оториноларингол. -2005. -№6. -С. 49-52.

67. Моренко В. М., Енин И. П. Электрофизические воздействия в комплексном лечении больных сенсоневральной тугоухостью //Вестн. оториноларингол. -2002. -№1. -С. 11-14.

68. Моренко В. М., Енин И. П. Результаты исследования церебральной гемодинамики у больных с сенсоневральной тугоухостью до и после магнитотерапии //Вестн. оториноларингол. -2001. -№4. -С. 13-16.

69. Морозов Н. Б. Принципы и результаты разработки дифференцированных показателей потребности населения в сурдологической помощи //Патологи уха и реабилитация больных с тугоухостью: Сб. науч. тр. -М., 1987. -С. 146.

70. Морозова С. В., Зайцева О. В. Коррекция вегетосенсорных расстройств при патологии внутреннего уха //Вестн. оториноларингол. -2002. -№3. -С. 38-41.

71. Морозова С. В., Соболева А. Н. Особенности комплексной медицинской терапии кохлеовестибулярных нарушений у женщин в климактерическом периоде //Материалы Российской конференции оториноларингологов. -М., 2004. -С. 209-210.

72. Муминов А. И., Пулатов В. Р., Агзамходжаев С. С. Пути и методы изучения различных форм нарушений слуха в УзССР: Метод. рекомендации. -Ташкент, 1984. -22 с.

73. Муминов А. И., Хакимов А. М., Пулатов В. Р. Итоги и перспективы развития сурдологической и слухопротезной помощи в УзССР: Сб. науч. тр. -Ташкент, 1986. -С. 46-47.

74. Муминов А. И., Хатамов Ж. А., Машарипов Р. С. Антиоксиданты и гипербарическая оксигенация в лечении нейросенсорной тугоухости //Вестн. оториноларингол. -2002. -№5. -С. 33-34.

75. Мухитдинов Ш. М. Лечение кохлеарного неврита //Кулоқ эшитмаслиги муаммолари. Илмий ишлар туплами. -Самарканд, 1997. -Б. 72-75.

76. Назипов А. А., Мардарьев А. Н., Макова З. С. Влияние низкоинтенсивного лазера на динамику биогенных аминов и гепарина в комплексном лечении сенсоневральной тугоухости и болезни Меньера //Вестн. интенсив. терапии. -2000. -№4. -С. 85-86.

77. Никулина Г. М., Рымша М. А. Прогностическое значение функции слуха на фоне ишемического инсульта //Вестн. оториноларингол. -2005. -№4. -С. 9-14.

78. Нишанов Р. Ю., Гайнулина З. А. Кохлеовестибулярные нарушения у больных нейросенсорной тугоухостью на фоне остеохондроза шейного отде-

ла позвоночника //Материалы II съезда оториноларингологов Узбекистана. Сб. науч. тр. -Ташкент, 2005. -С. 181-182.

79. Норбоев К. П., Норбаев З. К. Внезапная глухота и тугоухость //Материалы II съезда оториноларингологов Узбекистана. Сб. науч. тр. - Ташкент, 2005. -С. 176-177.

80. Нубель К., Шольц Г. Фазовая аудиометрия в дифференциальной диагностике сенсоневральной тугоухости различной этиологии //Вестн. оториноларингол. -2001. -№6. -С. 13-16.

81. Овчинников Ю. М., Константинова П. П. Острая нейросенсорная тугоухость //Вестн. оториноларингол. -1996. -№3. -С. 12-17.

82. Овчинников Ю. М., Добротин В. Е., Бодрова И. В. Мультиспиральная компьютерная томография в исследовании патологии уха //Материалы Российской конференции оториноларингологов. -М., 2004. -С. 216-217.

83. Озинковский В. В. К вопросу о причинах нейросенсорных нарушениях слуха //Журн. ушн., нос. и горл. бол. -1976. -№2. -С. 40-43.

84. Озинковский В. В. Применение низкочастотного переменного и постоянного магнитных полей в оториноларингологии //Журн. ушн., нос. и горл. бол. -1981. -№6. -С. 74-76.

85. Олимов Р. О. Акустический импеданс среднего уха и его особенности при различных формах острой нейросенсорной тугоухости //Вестн. оториноларингол. -2001. -№6. -С. 11-12.

86. Отвагин И. В. Эпидемиологические аспекты нарушения слуха у лиц трудоспособного возраста Центрального федерального округа //Вестн. оториноларингол. -2004. -№5. -С. 33-35.

87. Пальчун В. Т., Асламазова В. И. Роль отечественной клинической аудиологии в проблеме нейросенсорной тугоухости при негнойных заболеваниях уха //Вестн. оториноларингол. -1987. -№6. -С. 16-24.



88. Пальчун В. Т., Лапченко А. С. Низкоэнергетическое лазерное излучение в комплексом лечении нейросенсорной тугоухости и болезни Меньера //Вестн. оториноларингол. -1996. -№1. -С. 23-25.

89. Пальчун В. Т., Кунельская Н. Л., Богданец С. А. Роль изменений реологических свойств крови и гемостаза в развитии острой нейросенсорной тугоухости //Вестн. оториноларингол. -2005. -№5. -С. 7-10.

90. Пальчун В. Т., Кунельская Н. Л., Полякова Т. С. Медикаментозная коррекция кохлеовестибулярных нарушений //Вестн. оториноларингол. - 2004. -№4. -С. 36-39.

91. Пальчун В. Т., Кунельская Н. Л., Сергеева Н. А. Особенности нарушения липидного обмена у пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью различного генеза //Вестн. оториноларингол. -2005. -№4. -С. 28-30.

92. Пахомова О. Г. Экспериментальные данные о превентивном действии гепарина при повреждении уха дигидрострептомицином //Патология уха и реабилитация больных с тугоухостью: Сб. науч. тр. -М., 1987. -С. 146.

93. Петровская А. Н. Возрастные особенности пространственного слуха у отологически нормальных лиц //Патология уха и реабилитация больных с тугоухостью: Сб. науч. тр. -М., 1987. -146 с.

94. Петровская А. Н. Оптимальный алгоритм диагностики нарушений слуха в лечебно-профилактических учреждениях г. Москвы //Коммуникативные нарушения голоса, слуха и речи: Тез. докл. науч.-практ. конф. -М., 2003.

95. Петровская А. Н. Аудиологическая характеристика патологии слухового анализатора //Материалы Российской конференции оториноларингологов. -М., 2004. -С. 223-224.

96. Полунов М. Я., Лошилов В. И., Буланов А. Ю. Применение низкоэнергетического луча при некоторых формах тугоухости //Новые методы ди-

агностики, лечения и профилактики заболеваний уха и их осложнений: Сб. науч. тр. -Ташкент, 1986. -С. 29-31.

97. Полякова Е. С., Кунцевич Г. И., Кадымова М. И. Транскраниальное дуплексное сканирование в оценке церебральной гемодинамики у больных с вторичным кохлеовестибулярным невритом //Вестн. оториноларингол. -2002. -№2. -С. 14-17.

98. Портенко Е. Г. Лечение сенсоневральной тугоухости методом электробиоэнергокоррекции //Новости оториноларингол. и логопатол. -2000. -№2. -С. 55-57.

99. Преображенский Н. А., Константинова Н. П. Состояние сосудов бульбарной конъюнктивы у больных с острой нейросенсорной тугоухостью //Вестн. оториноларингол. -1985. -№3. -С. 28-33.

100. Применение препарата кавинтон в медицинской практике //Материалы симпозиума. -М., 1979.

101. Пулатов В. Р., Агзамхождаев С. С. К вопросу медико-генетической классификации нарушений слуха //Новые методы диагностики и лечения тугоухости у взрослых и детей: Сб. науч. тр. -Ташкент, 1985. -С. 43.

102. Ражабов Р. Р., Кароматова М. Ш., Вохидов Н. Х. Кулок шовқинлариини комплекс даволашда гипребарик оксигенацияни куллаш //Материалы II съезда оториноларингологов Узбекистана: Сб. науч. тр. -Ташкент, 2005. -С. 189-199.

103. Рахимбаева Г. С., Хабибова В. Ш. Кавинтон форте в неврологической практике //Неврология. -2004. -№2. -С. 4-7.

104. Рахманов В. М. Значение иглорефлексотерапии в реабилитации больных с нейросенсорным нарушением слуха //Журн. ушн., нос. и горл. бол. -1989. -№3. -С. 52-55.

105. Рахманов В. М. Возможности применения психотерапии системе социальной и медицинской реабилитации лиц с нейросенсорными дефектами слуха //Журн. ушн., нос. и горл. бол. -1990. -№2. -С. 45-49.

106. Рашидов С. Х. Состояние слуховой и вестибулярной функции у больных ИБС до и после приема кардиотропных препаратов //Кулок эшит-маслиги муаммолари: Илмий ишлар туплами. -Самарканд, 1997. -Б. 84-87.

107. Розенблюм А. С., Цирульников Е. М. Опыт применения нейропептидов для лечения больных с нейросенсорной тугоухостью //Журн. ушн., нос. и горл. бол. -1987. -№6. -С. 31-36.

108. Романов В. А. Механизмы кохлеовестибулярных нарушений при шейной вертебральной патологии и принципы их лечения //Новые методы диагностики и лечения тугоухости у взрослых и детей: Сб. науч. тр. -Ташкент, 1985. -С. 78.

109. Рындина А. М., Кукс Е. Н. Опыт консультативной работы оториноларинголога сурдологического кабинета на базе консультативно-диагностической поликлиники //Вестн. оториноларингол. -1987. -№6. -С. 67-72.

110. Руководство по оториноларингологии /Под ред. И. Б. Солдатова. -М.: Медицина, 1994. -367 с.

111. Русанова Н. П. Слуховая функция при гипертонической болезни //Вестн. оториноларингол. -1970. -№3. -С. 30-33.

112. Сагалович Б. М. Экспериментальное обоснование возможности и перспектив медикаментозного лечения нейросенсорной тугоухости //Журн. ушн., нос. и горл. бол. -1978. -№4.-С. 63-68.

113. Сагалович Б. М. Некоторые направления развития проблемы физиологии и патологии слуха в оториноларингологии //Новые методы диагностики и лечения тугоухости у взрослых и детей: Сб. науч. тр. -Ташкент, 1985. -С. 99.

114. Сагалович Б. М. Достижения современной отечественной оториноларингологии в разработке проблемы диагностики и патогенезе нейросенсорной тугоухости //Вестн. оториноларингол. -1987. -№6. -С. 12-16.
115. Сагалович Б. М. Субъективная и объективная аудиометрия-принципы взаимоотношений и методическая характеристика //Патология уха и реабилитация больных с тугоухостью: Сб. науч. тр. -М., 1987. -146 с.
116. Салимова Н. Р., Ходжаев А. И. Роль и место психофармакотерапии в коррекции невротических расстройств у больных с артериальной гипертензией //Неврология. -2004. -№3, 23. -С. 2-4.
117. Салимова Н. Р., Ходжаев А., Шукуров М. Р. Эффективность кавинтона при лечении больных гипертонической болезнью, осложненной гипертонической энцефалопатией //Мед. журн. Узбекистана. -2000. -№1-2. -С. 56-57.
118. Самбулов В. И., Чканникова А. Н., Кокорева С. А. Сурдологическая помощь населению Московской области //Вестн. оториноларингол. -2002. -№3. -С. 50-52.
119. Самсонов Ф. А. Патогенетические аспекты лечения больных нейросенсорной тугоухостью //Вестн. оториноларингол. -2004. -№4. -С. 33-35.
120. Самсонов Ф. А., Крюков А. И. Алгоритм обследования и лечения больных с нейросенсорной тугоухостью. -М.: Тера Медика Нова, 1997.
121. Сапожников Я. М., Богомильский М. Р. Современные методы диагностики, лечения и коррекции тугоухости и глухоты у детей. -М., 2001.
122. Сафонов И. И., Серебренников М. И., Федин И. И. УЗДГ и дуплексное сканирование в диагностике дисциркуляторной энцефалопатии //Сборник тезисов I съезда врачей УЗ диагностики Центрального Федерального округа России. -М., 2005. -С. 137-138.
123. Сватко Л. Г., Довгалюк А. Ю. Использование гепарина для профилактики нейросенсорной тугоухости, вызванной туберкулезом и антибиоти-

ками аминокликозидной группы //Новые методы диагностики и лечения тугоухости у взрослых и детей: Сб. науч. тр. -Ташкент, 1985. -С. 54.

124. Сватко Л. Г., Соболев И. Л. Роль шейного остеохондроза в развитии старческой тугоухости //Вестн. оториноларингол. -1986. -№5. -С. 35-37.

125. Сватко Л. Г., Инаничев Г. А., Соболев И. Л. Мануальная терапия некоторых форм нарушения слуховой функции, обусловленных патологией шейного отдела позвоночника //Вестн. оториноларингол. -1987. -№2. -С. 28-31.

126. Свистунов Ю. Ф., Буянов В. М. Инстенон и актовегин в отоларингологии //Инстенон. Опыт клинического применения: Сб. метод. рекомендаций. -СПб., 1999.

127. Сичкарева Т. А., Пискунов Г. З., Кутепов Д. Е. Включение плазмафереза в комплексное лечение хронической сенсоневральной тугоухости //Материалы Российской конференции оториноларингологов. -М., 2004. -С. 229.

128. Справочник по неврологии /Н. В. Верещагин, Л. К. Брагина, Н. С. Благовещенская и др. -М.: Медицина, 1989. -496 с.

129. Соколова Т. Л., Козин А. А. Ультразвуковое дуплексное сканирование в диагностике деформации и атеросклеротического поражения сонной артерии у больных гипертонической болезнью //Сборник тезисов I съезда врачей УЗ диагностики Центрального Федерального округа России. -М., 2005. -С. 138-139.

130. Суханова Ю. В. Комплексный метод лечения хронической сенсоневральной тугоухости с применением физических факторов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. -М., 2004.

131. Суханова Ю. В., Рымша М. А., Педдер В. В. Комплексное воздействие лазеротерапии, магнитотерапии и электростимуляции на внутреннее ухо //Современные проблемы патологии и физиологии слуха. -М., 2001. -С. 149.

132. Суханова Ю. В., Рымша М. А., Педдер В. В. Новый комплексный метод лечения сенсоневральной тугоухости с применением физических факторов //Вестн. оториноларингол.: Материалы Российской конференции оториноларингологов. -2002. -№1. -С. 171-173.

133. Суханова Ю. В., Рымша М. А., Педдер В. В. Физиотерапевтическое лечение нарушений слуха и ушного шума //Новости оториноларингол. и логопатол. -2002. -№1. -С. 112-114.

134. Таварткиладзе Г. А. Современное состояние и тенденции развития экспериментальной и клинической аудиологии //Вестн. оториноларингол. - 2003. -№6. -С. 3-6.

135. Тимен Г. Э., Писанко В. Н., Дихтярук В. Я. Использование лазерного облучения крови в комплексном лечении детей с хронической нейросенсорной тугоухостью //Журн. ушн., нос. и горл. бол. -1990. -№6. -С. 10-13.

136. Тимен Г. Э., Писанко В. Н., Кобзарук Л. И. Характер церебральной гемодинамики и напряжения кислорода в мягких тканях у детей с различными формами тугоухости //Журн. ушн., нос. и горл. бол. -1988. -№4. -С. 22-26.

137. Токарев О. П. Формы нейросенсорной тугоухости, поддающиеся лечению //Вестн. оториноларингол. -1998. -№1. -С. 22-25.

138. Токарев О. П., Багрянцева М. Н. Межушная асимметрия восприятия тональных сигналов в норме и патологии //Патология уха и реабилитация больных с тугоухостью: Сб. науч. тр. -М., 1987. -146 с.

139. Тошбекова М. И., Насретдинов Т. Х., Махмудов А. Б. Система динамического слежения и комплексной профилактики больных с нейросенсорной тугоухостью //Кулок эшитмаслиги муаммолари: Илмий ишлар туплами. -Самарканд, 1997. -Б. 90-92.

140. Тугоухость /Под ред. Н. А. Преображенского. -М.: Медицина, 1978. -440 с.

141. Тюкина М. И. Введение лекарственных веществ при различных патологиях органа слуха как метод инъекционной рефлексотерапии //Патология уха и реабилитация больных с тугоухостью: Сб. науч. тр. -М., 1987. -146 с.
142. Ундриц В. Ф. Руководство по аудиологии. -М.: Медицина, 1962. - 334 с.
143. Федосеев В. И., Чибисова С. С. Исследование качества жизни больных с нарушением слуха //Коммуникативные нарушения голоса, слуха и речи: Тез. докл. науч.-практ. конф. -М., 2003.
144. Халимова Х. М., Рашидов С. Х. Состояние церебральной гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца, страдающих стенокардией напряжения, с нарушением слуховой функции //Неврология. -2004. -№2, 22. - С. 8-10.
145. Халимова Х. М., Собирова С. К. Состояние церебральной гемодинамики у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии //Неврология. -2004. -№4, 24. -С. 2-4.
146. Халимова Х. М., Рашидов С. Х., Ахунджанов Н. А. Состояние слуховой и вестибулярной функций у больных ИБС, страдающих стенокардией напряжения, на фоне лечения кардиотропными препаратами //Кулок эшит-маслиги муаммолари: Илмий ишлар туплами. -Самарканд, 1997. -Б. 93-97.
147. Хакимов А. М., Хайдарова Г. С. Значение шума в ушах при диагностике нарушений слуха //Материалы II съезда оториноларингологов Узбекистана: Сб. науч. тр. -Ташкент, 2005. -С. 21-23.
148. Хакимов А. М., Ходжаев А. И., Ахунджанов Н. О. Состояние слуховой функции у больных гипертонической болезнью после лечения современными гипотензивными препаратами //Материалы II съезда оториноларингологов Узбекистана: Сб. науч. тр. -Ташкент, 2005. -С. 28-30.

149. Хасанов С. А. Ранняя диагностика нарушений слуха при сахарном диабете //Новые методы диагностики и лечения тугоухости у взрослых и детей: Сб. науч. тр. -Ташкент, 1985. -С. 34.

150. Хасанов А. А., Маткулиев Х. М. Динамика нарушений слуховой функции у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности после программного гемодиализа //Актуальные вопросы оториноларингологии: Сб. науч. тр. -Ташкент, 1992. -С. 86.

151. Хасанов А. А., Маматкулов Х. М., Атамуратов Б. Ж. Лечение больных с нарушением слуха при хронической почечной недостаточности //Кулок эшитмаслиги муаммолар: Илмий ишлар туплами. -Самарканд, 1997. -Б. 97-100.

152. Хидиров Б. Х., Хатамов Ж. А. Опыт лечения методом заушных блокад при ушном шуме //Кулок эшитмаслиги муаммолари: Илмий ишлар туплами. -Самарканд, 1997. -Б. 108-109.

153. Ходжаева К. А. Реологические свойства периферической крови у больных с отогенными осложнениями: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. - 225 с.

154. Храбриков А. Н. Характеристика различных форм сенсоневральной тугоухости и возрастных изменений слуха по данным регистрации различных классов отоакустической эмиссии: Дис. ... д-ра мед. наук. -Киров, 2003. -173 с.

155. Цыганов А. И., Шидловская Т. В. Результаты лечения поражения звуковоспринимающего аппарата //Вестн. оториноларингол. -1980. -№6. -С. 11-14.

156. Чайковский В. К., Мотузко К. А. Кислотно-щелочное равновесие капиллярной крови при некоторых кохлео-вестибулярных нарушениях //Журн. ушн., нос. и горл. бол. -1977. -№2. -С. 41-49.



157. Чканников А. Н., Макеева Р. Н. Организация сурдологической помощи в Московской области //Патология уха и реабилитация больных с тугоухостью: Сб. науч. тр. -М., 1987. -146 с.

158. Чистякова В. Р. Бетасерк в комплексе лечения нейросенсорной тугоухости и вестибулопатии //Коммуникативные нарушения голоса, слуха и речи: Тез. докл. науч.-практ. конф. -М., 2003.

159. Шаматов И. Я., Насретдинов Т. Х. Речевая аудиометрия на узбекском языке в диагностике поражений звуковоспринимающего аппарата //Кулок эшитмаслиги муаммолари: Илмий ишлар туплами. -Самарканд, 1997. -Б. 121-124.

160. Шарипов С. К. К этиологии, эпидемиологии и профилактике тугоухости и глухоты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. -Ташкент, 1979.

161. Шахова Е. Г. Лечение сенсоневральной тугоухости препаратами заменимых аминокислот //Коммуникативные нарушения голоса, слуха и речи: Тез. докл. науч.-практ. конф. -М., 2003.

162. Шемякин С. О. Применение плазмафереза в лечении сенсоневральной тугоухости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. -СПб., 2000. -21 с.

163. Шидловская Т. В. Диагностика и лечение профессиональных нарушений слуха с учетом данных аудиометрии, РЭГ и ЭЭГ //Новые методы диагностики и лечения тугоухости у взрослых и детей: Сб. науч. тр. -Ташкент, 1985. -С. 60.

164. Шомахаматов У. Ш., Хакимов А. М., Исматов Х. Х. Профилактика глухоты и тугоухости //Материалы II съезда оториноларингологов Узбекистана. Сб. науч. тр. -Ташкент, 2005. -С. 180-181.

165. Щербакова Л. П., Александрова Ю. Г. Инфузионная озонотерапия в практике лечения острой сенсоневральной тугоухости //Материалы Российской конференции оториноларингологов. -М., 2004. -С. 237-238.

166. Щуровкий В. В., Тринос А. М., Тарасюк М. В. Лечение больных пожилого возраста с нейросенсорной тугоухостью //Журн. ушн., нос. и горл. бол. -1988. -№4. -С. 27-31.

167. Юркин С. А. Значение позы во время сна в возникновении внезапной глухоты //Материалы Российской конференции оториноларингологов. - М., 2004. -С. 236-237.

168. Ярлыков С. А., Бессчетнов А. И. Лечение больных с нейросенсорной тугоухостью депо-калликреином //Журн. ушн., нос. и горл. бол. -1980. - №1. -С. 63-64.

169. Ярнова В. Н., Тролль В. Г. Гипертоническая болезнь и нарушение слуха //Материалы Российской конференции оториноларингологов. -М., 2004. -С. 237-238.

170. Ярнова В. Н., Тролль В. Г. Нарушение слуха при сахарном диабете //Материалы Российской конференции оториноларингологов. -М., 2004. -С. 238-239.

171. Browning G. G., Gatehouse S., Lowe G. D. Blood viscosity as a factor in sensorineural hearing impairment //Lancet. -1986. -Vol.1, №8473. -P. 121-123.

172. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Economic costs associated with mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and visionim pairment. -United. States. -2003.

173. Chao T. K. Sudden sensorineural hearing loss after rapid reduction of blood pressure in malignant hypertension //Int. Tinnitus. J. -2003. -Vol.9, №1. -P. 17-22.

174. Ciuffetti G., Scardazza A., Serafini G. Hole-blood filterability in sudden deafness //Laryngoscope. -1991. -Vol.101, №1. -P. 65-67.

175. Dai P., Yang W., Jiang S. Correlation of cochlear blood supply with mitochondrial DNA common deletion in presbyacosis //Acta. Otolaryng. -2004. - Vol.124, №2. -P. 130-136.

176. Derin A., Agirdir B., Derin N. The effects of L-carnitine on presbycusis in the rat model //Clin. Otolaryng. Allied. Sci. -2004. -Vol.29, №3. -P. 238-241.
177. Fischel-Ghodsian N., Kopke R. D., Ge X. Mitochondrial dysfunction in hearing loss //Mitochondrion. -2004. -Vol.4, №5-6. -P. 675-694.
178. Fligor B. J., Neault M. W., Mullen C. H. Factors associated with sensorineural hearing loss among survivors of extracorporeal membrane oxygenation therapy //Pediatrics. -2005. -Vol.115, №6. -P. 1519-1528.
179. Fransen E., Van Laer L., Lemkens N. A novel Z-score-based method to analyze candidate genes for age-related hearing impairment //Europ. Hear. -2004. -Vol.25, №2. -P. 133-141.
180. Gates G. A., Mills J. H. Presbycusis //Lancet. -2005. -Vol.366, №9491. -P. 1111-1120.
181. Garcia Callejo F. J., Laporta Marin P., De Paula Vernetta C. Blood viscosity modifications in patients with presbycusis //Acta. Otorinolaring. Esp. -2004. -Vol.55, №8. -P. 356-363.
182. Garcia Callejo F. J., Orts Alborch M. H., Morant Ventura A /Neurosensory sudden deafness, blood hyperviscosity syndrome, and diabetes mellitus //Acta. Otorinolaring. Esp. -2002. -Vol.53, №3. -P. 221-224.
183. Garcia Callejo F. J., Velert Vila M. M., Orts Alborch M. H. Blood viscosity disorders as an etiopathological factor in sudden deafness //Acta. Otorinolaring. Esp. -1997. -Vol.48, №7. -P. 517-522.
184. Gatehouse S., Lowe G. D. Whole blood viscosity and red cell filterability as factors in sensorineural hearing impairment in the elderly //Acta. Otolaryng. -1990. -Vol.476. -P. 37-43.
185. Gatehouse S., Gallacher J. E., Lowe G. D. Blood viscosity and hearing levels in the Caerphilly Collaborative Heart Disease Study //Arch. Otolaryng. Head Neck. Surg. -1989. -Vol.115, №10. -P. 1227-1230.

186. Hagen R. Fibrinolytic therapy in sudden deafness with recombinant tissue-type plasminogen activator. Hemorheologic and therapeutic effects //Laryngorhinootologie. -1991. -Vol.70, №7. -P. 353-358.

187. Hildesheimer M., Bloch F., Muchnik C. Blood viscosity and sensori-neural hearing loss //Arch. Otolaryng. Head. Neck. Surg. -1990. -Vol.116, №7. -P. 820-823.

188. Hofbauer L. C, Heufelder A. E. Viscous hearing loss //Lancet. -1995. -Vol.345, №8959. -P. 1243.

189. Hormann K., Bernal Sprekelsen M. Rheological therapeutic effects in diseases of the inner ear //Ann. Otorinolaring. Ibero. Amer. -1990. -Vol.17, №4. -P. 397-404.

190. Kessler R. Hyperbaric oxygenation therapy after acute one-sided deafness //Infect. Dis. Clin. North. Amer. -2003. -Vol.17, №3. -P. 503-528.

191. Klemm E., Altmann E., Lange O. Rheologic problems of microcirculation and consequences of drug therapy for sudden deafness //Laryngol. Rhinol. Otol. -1983. -Vol.62, №2. -P. 62-64.

192. Klingel R., Fassbender C., Fassbender T. Rheopheresis: rheologic, functional, and structural aspects //Ther. Apher. -2000. -Vol.4, №5. -P. 348-357.

193. Kubo T., Matsunaga T., Asai H. Efficacy of defibrinogenation and steroid therapies on sudden deafness //Arch. Otolaryng. Head. Neck. Surg. -1988. -Vol.114, №6. -P. 649-652.

194. Lee F. S., Matthews L. J., Mills J. H. Analysis of blood chemistry and hearing levels in a sample of older persons //Europ. Hear. -1998. -Vol.19, №3. -P. 180-190.

195. Li S., Gong S., Yang Y. Effect of hypertension on hearing function, LDH and ChE of the cochlea in older rats //J. Huazhong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci. -2003. -Vol.23, №3. -P. 306-309.

196. Mannini L., Paniccia R., Cecchi E. Reduced erythrocyte deformability and hypercoagulability in idiopathic sudden sensorineural hearing loss //Clin. Hemorheol. Microcirc. -2005. -Vol.33, №1. -P. 47-55.
197. Martin V. C., Carbajo J. Lipid profile and hearing-loss aged-related //Nutr. Hosp. -2005. -Vol.20, №1. -P. 52-57.
198. Michel O. Sudden hearing loss: new guidelines for diagnosis and therapy //FASEB J. -2004. -Vol.18, №1. -P. 212-214 .
199. Mora R., Jankowska B., Passali G. C. Sodium enoxaparin treatment of sensorineural hearing loss: an immune-mediated response //Int. Tinnitus. J. -2005. -Vol.11, №1. -P. 38-42.
200. Mora R., Mora F., Passali F. M. Restoration of immune-mediated sensorineural hearing loss with sodium enoxaparin: a case report //Acta. Otolaryng. -2004. -Vol.552. -P. 25-28.
201. Ohinata Y., Makimoto K., Kawakami M. Blood flow in common carotid and vertebral arteries in patients with sudden deafness //Ann. Otol. Rhinol. Laryng. -1997. -Vol.106, №1. -P. 27-32.
202. Picciotti P., Torsello A., Wolf F. I. Age-dependent modifications of expression level of VEGF and its receptors in the inner ear //Exp. Gerontol. -2004. -Vol.39, №8. -P. 1253-1258.
203. Ravecca F., Berrettini S., Bruschini L. Progressive sensorineural hearing loss: metabolic, hormonal and vascular etiology //Acta. Otorhinolaryng. -1998. -Vol.18, №4. -P. 42-50.
204. Rosenhall U., Karlsson A. K. Hearing aid rehabilitation: what do older people want, and what does the audiogram tell //Int. J. Audiol. -2003. -Vol.42, №2. -P. 253-257.
205. Rubinstein M., Hildesheimer M., Muchnik C. Chronic labyrinthine ischemia //J. Laryng. Otol. -1988. -Vol.102, №6. -P. 496-499.

206. Schmitt C., Patak M., Kroner-Herwig B. Stress and the onset of sudden hearing loss and tinnitus //Curr. Treat. Options Neurol. -2004. -Vol.6, №1. -P. 55-65.
207. Schulz C. E., Richter W., Naujoks J. Viscosity of blood and sensori-neural hearing loss //Laryngol. Rhinol. Otol. -1977. -Vol.56, №4. -P. 328-334.
208. Solerte S. B., Fioravanti M., Ferrari E. Changes in the blood rheology and an audiometric deficit in a group of patients exposed to occupational noise pollution //J. Ital. Med. Lav. -1991. -Vol.13, №1-6. -P. 55-60.
209. Stenklev N. C., Laukli E. Presbycusis-hearing thresholds and the ISO 7029 Tromso //Norway. Int. J. Audiol. -2004. -Vol.43, №5. -P. 295-306.
210. Suckfull M., Mees K. Hemoconcentration as a possible pathogenic factor of sudden hearing loss //Europ. Arch. Otorhinolaryng. -1998. -Vol.255, №6. -P. 281-284.
211. Suckfull M., Thiery J., Wimmer C. Hypercholesteremia and hyperfibrinogenemia in sudden deafness //Laryngorhinootologie. -1997. -Vol.76, №8. -P. 453-457.
212. Suckfull M., Wimmer C., Reichel O. Hyperfibrinogenemia as a risk factor for sudden hearing loss //Otol. Neurotol. -2002. -Vol.23, №3. -P. 309-311.
213. Takumida M., Anniko M. Radical scavengers: a remedy for presbycusis //Acta. Otolaryng. -2005. -Vol.125, №12. -P. 1290-1295.
214. Tamhankar M., Solomon D. Acute Hearing Loss //Ann. Otol. Rhinol. Laryng. -2003. -Vol.112, №11. -P. 993-1000.
215. Torre P., Cruickshank K. J., Klein B. E. The association between cardiovascular disease and cochlear function in older adults //J. Speech. Lang. Hear. Res. -2005. -Vol.48, №2. -P. 473-481.
216. Ullrich H., Kleinjung T., Steffens T. Improved treatment of sudden hearing loss by specific fibrinogen aphaeresis //J. Clin. Apher. -2004. -Vol.19, №2. -P. 71-78.

217. Verhagen W. I., Huygen P. L. Sensorineural hearing impairment in patients with Pmp22 duplication, deletion, and frameshift mutations //Otol. Neurootol. -2005. -Vol.26, №3. -P. 405-414.

218. Walch C., Anderhuber W., Walzl M. H. Therapy (heparin-induced extracorporeal LDL precipitation) in sudden deafness //Laryngorhinootologie. - 1996. -Vol.75, №11. -P. 641-645.

219. Westerlaken B. O., Stokroos R. J. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with antiviral therapy: a prospective, randomized, double-blind clinical trial //MMW Fortschr. Med. -2003. -Vol.145, №39. -P. 1-8.

220. Wilhelm H. J., Jung F., Kiesewetter H. On haemodilution therapy for patients with sudden loss of hearing: clinical and rheological results //Klin. Wochenschr. -1986. -Bd.64, №20. -P. 1058-1061.

221. Zhang Q. Mechanism of inner ear damage due to hyperlipidemia //Zhonghua. Er. Bi. Yan. Hou. Ke. Za. Zhi. -1989. -Vol.24, №2. -P. 75-78.

222. Zheng S, Jiang R, Fan M Hemorheological disorders in patients with sudden deafness// Sheng Wu Yi Xue.- 1997.-P. 57.

223. Zheng S, Fan M Rheological disorders in patients with sensorineural hearing disorders// Sheng Wu Yi Xue.- 1999.-P. 63.