



УДК: 616. 28 – 008. 14 – 085. 216. 85

НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ И СЕНСОНЕВРАЛЬНАЯ ТУГОУХОСТЬ

Е. Г. Шахова

*Волгоградский государственный медицинский университет
(Ректор – з.д.н. РФ, академик РАМН, проф., В. И. Петров)*

Известные методы лечения сенсоневральной тугоухости (СНТ) [1] тоды лечения СНТ можно подразделить на три группы: эриотропное, симптоматическое и патогенетическое. не дают желаемого эффекта [6]. Поиск новых препаратов для фармакологической коррекции во многом основан на результатах биохимического исследования структур органа слуха. В жидкостях лабиринта в широком спектре обнаружены аминокислоты, которые играют специфическую, до конца не выясненную, метаболическую роль [2, 3, 8, 12].

Экспериментальные исследования эндолимфы и перилимфы показали более высокий уровень аминокислот в вестибулярной перилимфе по сравнению с церебральной жидкостью, при том их содержание в тимпанальной перилимфе было индивидуально вариабельно и непостоянно [13, 16, 18]. Отдельные аминокислоты представляют существенный интерес для функции внутреннего уха, преобразования и передачи звукового стимула [1, 7, 12, 13, 17]. Учитывая свойства нейромедиаторных аминокислот, авторы успешно применяли их в лечении сенсоневральной тугоухости [1, 11].

Тауфон (Taufonum) – 2-аминоэтансульфоновая кислота, серосодержащая аминокислота, образующаяся в организме в процессе превращения цистеина. Для медицинского применения таурин выпускается в виде 4 % водного раствора под названием «Тауфон». Таурин распространен по всему организму, особенно его много в тканях ЦНС, сердечной и скелетных мышцах, эндокринных железах. Высокое содержание таурина обнаружено в эпифизе, гипофизе, мозжечке, меньше всего – в структурах продолговатого и спинного мозга [9, 10]. Содержание таурина в нейронах составляет приблизительно 30 % и до 70 % – в глиальных клетках [15]. Ранее таурин считался метаболически инертным соединением, по современным представлениям он является эндогенным модулятором нейрональной активности в ЦНС [9, 10]. В последние годы установлено, что в мозге таурин играет роль нейромедиаторной аминокислоты, тормозящей синаптическую передачу, обладает противосудорожной и кардиотонической активностью. Таурин выполняет важную функцию в деятельности ЦНС, в регуляции ее высших интегративных процессов, оказывает преимущественно тормозное модулирующее влияние на слуховой анализатор, в частности, на фоновую активность нейронов подкорковых центров слухового анализатора (внутреннего коленчатого тела и нижних бугров четверохолмия [1]. Особый интерес представляет противогипоксическое действие таурина и его способность снижать уровень свободных радикалов в цитоплазме [5, 14, 21].

Глицин (Glycine) ($C_2H_5NO_2$) – аминокислота – заменимая аминокислота (регистрационный номер: Р № 001450/01–2002). Фармакологическое действие – нормализующее обменные процессы, ноотропное, противоэпилептическое, антистрессовое, седативное. Глицин является регулятором обмена веществ, нормализует и активизирует процессы защитного торможения в центральной нервной системе, уменьшает психоэмоциональное напряжение, повышает умственную работоспособность. Легко проникает в большинство биологических жидкостей и тканей организма, в том числе в головной мозг. Является нейромедиатором тормозного типа действия и регулятором метаболических процессов в



головном и спинном мозге. Глицин обладает глицин- и ГАМК-ергическим, альфа₁-адреноблолирующим, антиоксидантным, антитоксическим действием; регулирует деятельность глутаматных (NMDA) рецепторов, за счет чего препарат нормализует процессы возбуждения и торможения в ЦНС [19, 20].

Цель исследования – оценить терапевтическое действие глицина и тауфона у больных СНТ.

Методика и материалы исследования. Исследование выполнено на кафедре оториноларингологии ВолГМУ. Материалом для настоящей работы послужили данные обследования 300 больных СНТ. Средний возраст составил $42,6 \pm 13,2$ года (от 17 до 68 лет включительно). Женщины составили 46,4 %.

Этиология СНТ обследованных больных характеризовалась многообразием (сосудистая патология: артериальная гипертензия, гипотония, дисциркуляторная дистония и др. – 25 %; вирусная инфекция – 24 %; остеохондроз шейного отдела позвоночника – 21 %; затем следует патология среднего уха – 13 %; идиопатическая СНТ – 8 %; черепно-мозговая травма – 4 %; ототоксические препараты – 4 % и перенесенный менингоэнцефалит – 1 %). Хроническую сенсоневральную тугоухость (ХСНТ) диагностировали у 255 больных (85 %), острую форму (до 1 месяца) – у 33 чел. (11 %), подострую (от 1 до 3-х месяцев) – у 12 чел. (4 %).

Дизайн исследования – простое слепое рандомизированное методом параллельных групп. Пациенты были разделены на 3 группы. В первой группе в схему лечения включали глицин в сочетании с витаминотерапией (группы В), АТФ, биостимуляторами, во вторую – тауфон. В комплексном лечении 100 пациентам с сенсоневральной тугоухостью назначали глицин по 0,1 внутрь 3 раза в день, одно введение эндоуральным электрофорезом 5 % водного раствора глицина. Ватной или марлевой турундой, смоченной лекарственным веществом, выполняли наружный слуховой проход и извилины ушной раковины. Поверх накладывали гидрофильную прокладку размером 4,0х4,0 см и токопроводящую пластинку. Второй электрод размещали на затылочной области. Лекарственное вещество поступает с отрицательного полюса. Сила тока от 0,3 до 2,0 определялась по ощущениям пациента, продолжительность процедур по схеме: 1–2 процедуры – 10 мин., 3–4 – 15 мин., 5–10 – 25 мин., курс лечения состоял из 10–15 процедур. Курс лечения – 10–15 дней.

В комплексном лечении 100 больных сенсоневральной тугоухостью 4 % водный раствор таурина под названием «Тауфон» мы применяли в виде подкожных инъекций по 1,0 мл в заушную область (место проекции площадки сосцевидного отростка) № 10.

Контрольную группу составили больные с СНТ, которым назначали витамины группы В, биостимуляторы, АТФ, кокарбоксилазу, инъекции 1 % раствора никотиновой кислоты в заушную область № 10.

Результаты исследования

Эффективность лечения оценивалась по результатам аудиологического исследования, реоэнцефалограммы, исследования качества жизни.

Сравнительные результаты показателей тональной аудиометрии до и после лечения нейромедиаторными аминокислотами представлены в таблице 1.

По данным тональной аудиометрии наблюдали улучшение в виде понижение порогов восприятия звуков по костной проводимости у 78 % больных, принимавших тауфон (разница слуховых порогов до и после лечения – от $3,9 \pm 0,6$ до $40,4 \pm 0,6$ дБ). Больные, в схему лечения которых включали глицин, отметили улучшение слуха в 71 % случаев, прирост слуха – от $3,2 \pm 0,8$ до $36,1 \pm 1,3$, в контрольной группе – в 17 % прирост слуха составил от $1,5 \pm 0,8$ до $9,1 \pm 1,6$.

Проведение надпороговой аудиометрии выявило достоверное уменьшение количества пациентов, страдающих феноменом усиленного нарастания громкости (ФУНГ). ФУНГ способствует повышению порогов восприятия звуков и отражает состояние парадоксальной возбудимости рецепторных клеток, приводящей в дальнейшем к торможению их функции, парабриозу и гибели [8]. После лечения тауфоном отрицательный SISI- тест определяли у 54 % пациентов и у 51 % – после лечения глицином.



Таблица 1

Эффективность лечения больных с СНТ тауфоном и глицином по данным тональной аудиометрии (дБ)

Степень СНТ	Гц	250	500	1000	2000	4000	8000
I	Прирост слуха (контроль)	2,2±0,7	2,8±0,6	1,6±0,7	4,2±1,2	4,4±1,1	5,8±1,4
	Прирост слуха (после лечения тауфоном)	3,9±0,6	5,4±0,6	6,3±0,8	8,4±1,1	12,2±1,3	18,6±1,5
	Прирост слуха (после лечения глицином)	3,2±0,8	5,0±0,9	3,8±0,6	5,9±1,4	8,0±1,7	12,1±0,9
II	Прирост слуха (контроль)	1,5±0,8	2,9±0,9	4,0±1,1	8,1±1,2	6,3±0,9	5,5±1,4
	Прирост слуха (после лечения тауфоном)	8,2±0,7	10,5±0,7	23,7±1,2	21,1±1,3	36,7±2,1	36,5±2,2
	Прирост слуха (после лечения глицином)	6,8±0,6	7,7±0,7	20,1±1,5	27,7±1,4	21,3±2,4	31,9±1,8
III	Прирост слуха (контроль)	3,0±0,9	4,9±1,6	4,7±1,3	6,1±1,6	6,2±1,9	9,1±1,6
	Прирост слуха (после лечения тауфоном)	8,9±0,7	11,7±0,9	37,9±2,2	40,4±1,6	34,7±2,3	32,4±2,4
	Прирост слуха (после лечения тауфоном)	6,5±0,7	12,7±1,8	31,6±2,2	36,1±1,3	30,3±2,3	28,1±2,4
IV	Прирост слуха (контроль)	4,8±0,9	4,9±1,4	7,5±0,9	8,4±0,8	7,7±1,1	5,2±0,9
	Прирост слуха (после лечения тауфоном)	9,9±0,7	10,1±0,9	26,7±2,2	29,5±1,6	29,6±2,3	28,3±2,4
	Прирост слуха (после лечения глицином)	7,2±0,7	7,3±0,8	22,8±1,2	23,6±1,6	18,9±1,3	20,2±2,2

Лечение медиаторными аминокислотами повышает в разной степени пороги слухового дискомфорта, что говорит об эффективности проводимой терапии. Сравнительная динамика изменений порогов слухового дискомфорта у больных СНТ в процессе лечения медиаторными аминокислотами представлена на рисунке 2.



Таблица 2

**Динамика изменений порогов дискомфорта у пациентов с СНТ
до и после лечения тауфоном и глицином в сравнении с контрольной группой**

Группы	I степень СНТ	II степень СНТ	III степень СНТ	IV степень СНТ
До лечения	45 %	47 %	53 %	61 %
После лечения (контроль)	42 %	44 %	49 %	57 %
После лечения тауфоном	29 %	31 %	37 %	40 %
После лечения глицином	28 %	30 %	35 %	39 %

В процессе лечения тауфоном количество пациентов, имеющих сниженные пороги слухового дискомфорта, с I, II, III и IV степенями СНТ уменьшилось соответственно до 29 %, 31 %, 37 % и 40 %, а при применении глицина – 28 %, 30 %, 35 % и 39 %.

Важным показателем, отражающим состояние слуха, является динамический диапазон (ДД). Применение медиаторных аминокислот в лечении СНТ приводит к расширению ДД. Расширение ДД в группе, принимавших тауфон, зарегистрировано у 81 % больных и глицином – у 79 %. Параллельно пациенты отмечали улучшение разборчивости речи: 52 % при приеме тауфона и 43 % – глицина, в контрольной группе лишь 4 %.

Ушной шум исходно отмечали 39 % больных СНТ, заметное его уменьшение вплоть до исчезновения в контрольной группе зафиксировали лишь 10 %, при лечении медиаторными аминокислотами 31 % (с приемом тауфона) и 30 % (с приемом глицина).

После лечения препаратами медиаторных аминокислот выявлено улучшение реографических показателей мозгового кровообращения: нормализация артериального кровоснабжения, показателей периферического сопротивления в сосудах микроциркуляторного русла и венозного оттока. При исходной асимметрии кровотока в полушариях головного мозга она уменьшалась или исчезала. У 72 % больных, принимавших тауфон и 69 %, принимавших глицин, выявлено улучшение реологических показателей мозгового кровообращения.

Для оценки эффективности терапии тауфоном и глицином был проведен анализ показателей качества жизни (КЖ) у больных с тугоухостью по русскоязычной версии опросника SF-36. Нами выявлены положительные изменения в показателях по многим шкалам. Анализ динамики качества жизни пациентов до и после лечения показал достоверное улучшение показателей в шкалах «общее» (тауфон +5,3; глицин +10,2) и «психологическое здоровье» (тауфон +9,1; глицин +9,2), «ролевое (физическое)» (тауфон +3,4; глицин +3,5), «психологическое» и «эмоциональное функционирование» (тауфон +9,4; глицин +12,5). КЖ больных улучшается за счет увеличения социальной и физической активности, снижения роли эмоциональных проблем и улучшения общего и психологического здоровья.

Эффективность применения препаратов тауфон и глицин в лечении больных СНТ в сравнении с контрольной группой оценена по клинически значимому признаку – улучшение слуха.

Терапевтическую эффективность оценивали по основным параметрам: снижение относительного риска (COP), снижение абсолютного риска (CAP), число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного эффекта у одного больного (ЧБНЛ) [4]. Частота неблагоприятных исходов в группах лечения составила $APL_{\text{тауфон}} - 22 \%$, $APL_{\text{глицин}} - 29 \%$, в контрольной группе (АРК) – 83 %.

$ЧБНЛ_{\text{тауфон}} = 1,64$; $ЧБНЛ_{\text{глицин}} = 1,85$ (ДИ 1 – 7).

Риск возникновения неблагоприятного исхода (отсутствие улучшения слуха) после проведенной терапии с включением тауфона в 16,7, глицина в 12,5 раз меньше, чем в контрольной группе.

**Выводы:**

Включение в комплексное лечение больных сенсоневральной тугоухостью препаратов тауфон, глицин дает хороший терапевтический эффект, проявляющийся снижением порогов слухового восприятия по всем частотам костной проводимости, улучшением разборчивости речи, уменьшением ФУНГ и ушного шума, нормализацией гемодинамики головного мозга. .

Особенно важно, что включение в схему лечения глицина и тауфона способствует повышению качества жизни за счет снижения роли эмоциональных проблем и улучшения показателей психического здоровья, социального взаимодействия и снижения выраженности депрессивной симптоматики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние таурина на фоновую импульсную активность нейронов внутреннего коленчатого тела и нижних бугров четверохолмия белых крыс / М. В. Ханбабян, Д. Н. Худавердян, А. М. Ханбабян и др. // Вестн. оторинолар. – 2004. – № 4. – С. 15–17.
2. Гамов В. П. Содержание калия, натрия и свободных аминокислот в перилимфе у больных адгезивным средним отитом / В. П. Гамов, М. Р. Богомилский // Там же. – 1973. – № 1. – С. 83–86.
3. Гамов В. П. Исследование свободных аминокислот в перилимфе у больных отосклерозом // В. П. Гамов, В. Т. Пальчун, Э. А. Юрьева // Там же. – 1972. – № 6. – С. 46–48.
4. Доказательная медицина. Ежегодный справочник. Часть 7. М., Медиа Сфера, 2003. – 163 с.
5. Изменения трансмембранно кальциевого тока нейтронов моллюсков под влиянием таурина / А. Г. Копылов, А. И. Вислобоков, В. В. Манцев и др. // Вестн. ЛГУ. – 1989. – Т. 3, № 1. – С. 62–66.
6. Крюков А. И. Органная специфика внутреннего уха, особенности патогенеза и лечения лабиринтных расстройств (Клинико–экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. / А. И. Крюков. – М., 1990. – 34 с.
7. Орлов И. В. Нейротрансмиттеры в вестибулярной системе / И. В. Орлов // Сенсорные системы. – 1999. – № 2. – С. 110–115.
8. Пальчун В. Т. Сравнительная характеристика содержания натрия, калия и свободных аминокислот в перилимфе у больных с болезнью Меньера, кохлеовестибулопатией, отосклерозом и адгезивным средним отитом / В. Т. Пальчун, В. П. Гамов. Негнойные заболевания уха. – Тр. II МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова. – 1975. – Т. 43. – Сер. ЛОР. – Вып. 1. – С. 33–39.
9. Петров В. И. Кардиоваскулярные эффекты и механизм действия нейроактивных (медиаторных) аминокислот и их новых аналогов: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / В. И. Петров. – М., 1988. – 42с.
10. Петров В. И. Содержание тормозных нейроактивных аминокислот в вазомоторных структурах мозга и симпатических ганглиях у нормо- и гипотензивных кошек / В. И. Петров, С. Г. Власов // Фармак. и клин. применение нейроактивных аминокислот и их аналогов. – 1985. – Т. 37, № 5. – С. 47–52.
11. Рогачева Г. И. Сравнительная эффективность пикамилаона и тауфона в лечении хронической тугоухости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. И. Рогачева. – М., 2000. – 19 с.
12. Сагалович Б. М. Болезнь Меньера / Б. М. Сагалович, В. Т. Пальчун. – М.: ООО «Мед. информационное агентство», 1999. – 525 с.
13. Самсонов Ф. А. Патогенетические аспекты лечения больных сенсоневральной тугоухостью / Ф. А. Самсонов // Вестн. оторинолар. – 2004. – № 4. – С. 33–35.
14. Denger K. Anaerobic taurine oxidation: a novel reaction by a nitratereducing alcaligenes sp / K. Denger, H. Laue, A. M. Cook // Microbiology. – 1997. – Vol. 143, N 6. – P. 1919–1924.
15. Hanretta A. T. Effects of intrahypothalamic kainic acid injection on taurine levels, binding and uptake / A. T. Hanretta, J. B. Lombardini // Brain. Res. – 1987. – Vol. 338. – P. 351–400.
16. Medina J. E. The Amino-acid content of perilymph and cerebrospinal fluid from guinea pig and the effect of noise on the amino-acid content of perilymph / J. E. Medina, D. G. Drescher // Neuroscience. – 1981. Vol. 6. – P. 505–509.
17. Rebillard G. Effect of in vivo perfusion of glutamate dehydrogenase in guinea pig cochlea on VIII-th nerve compound action potential / G. Rebillard, G. M. Bryant // Brain Res. – 1989. – Vol. 494. – P. 379–382.
18. Thalmann R. Noxious effects upon cochlear metabolism / R. Thalmann, I. Thalmann, I. Ise // Laryngoscope. – 1977. – Vol. 87. – P. 699–721.
19. Smith P. F. Pharmacology of the vestibular system / P. F. Smith, C. L. Darlington // Baillieres Clin. Neurol. – 1994. – Vol. 3. – P. 467–484.
20. Waele C. Neurochemistry of the central vestibular pathways / C. Waele, M. de Muhlethaler, P. P. Vidal // Brain Res. Rev. – 1995. – Vol. 20. – P. 24–46.
21. Wright C. E. Taurine: biological update / C. E. Wright, H. U. Tallan, Y. Y. Lin // Ann. Rev. Biochem. – 1986. – N 55. – P. 427–453.
22. Yeo S. W. Immune-mediated sensorineural hearing loss in a patient with ankylosing spondylitis: a case report / S. W. Yeo, S. N. Park // Otolaryngol-Head-Neck- Surg. – 2001. – Vol. 125, N 1. – P. 113–114.