

От редакции

Автор данной статьи — студент VI курса СПбГПМА — привлек к себе внимание докладами на Пироговской конференции в РГМУ (ныне РНИМУ). В 2010 г. его выступление было посвящено изучению влияния факторов риска по тугоухости на развитие слуха у новорожденных; в 2011 — проблемам ухудшения слуха у детей с онкологическими болезнями. Таким образом, данная статья по сути является студенческой работой. А еще говорят, у российской медицинской науки слабые перспективы!

Г.Ш. Туфатулин, Е.С. Гарбарук

Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Росздрава

Разработка схемы обследования слуха у детей, получавших химиотерапию препаратами платины

Контактная информация:

Туфатулин Газиз Шарифович, студент 6-го курса Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д. 26, **тел.:** (821) 909-29-06, **e-mail:** gaziz1989@mail.ru

Статья поступила: 07.09.2011 г., **принята к печати:** 01.11.2011 г.

88

За последние несколько десятилетий достигнуты значительные успехи в лечении детей с онкологическими болезнями. В связи с этим особо актуален вопрос повышения качества жизни пациентов после лечения, проблема диагностики и терапии отдаленных осложнений химиотерапии. Цель работы — разработка схемы аудиологического обследования детей, получавших препараты платины (карбоплатин, цисплатин). Обследовано 46 детей в возрасте от 3 мес до 18 лет. В качестве аудиологических методов использовались различные классы отоакустической эмиссии, тимпанометрия, тональная пороговая аудиометрия. У 15,2% детей с нормальными порогами слуха в речевом диапазоне частот выявлено высокочастотное снижение слуха; в 8,7% случаев обнаружена сенсоневральная тугоухость, в 6,5% — кондуктивная тугоухость. При проведении динамического обследования отмечалось прогрессирование тугоухости у 7 (из 12) детей. На основании полученных результатов определена наиболее оптимальная схема аудиологического обследования.

Ключевые слова: ототоксичность, препараты платины, отоакустическая эмиссия, скрининг слуха.

Лечение злокачественных опухолей на современном этапе развития детской онкологии позволяет значительно продлить жизнь тяжелобольных детей и в ряде случаев излечить их. В связи с этим особую значимость приобретает проблема совершенствования социальной и медицинской реабилитации, а также повышение качества жизни пациентов, прошедших противоопухолевое лечение [1, 2].

В детской онкологической практике широко применяют препараты платины (цисплатин и карбоплатин). За годы применения эти препараты продемонстрировали высокую эффективность и цитостатическую активность [3]. Основным механизмом противоопухолевого действия препаратов платины обусловлен дестабилизацией молекулы ДНК, образованием аддуктов цисплатина с ДНК, последующей фрагментацией ДНК

G.S Tufatulin, Y.S. Garbaruk

St. Petersburg State Pediatric Medical Academy of Russian Health Care Department

Devising an examination scheme of hearing in children received chemotherapy with platinum

Over the past few decades significant advances in the treatment of children with oncological diseases have been obtained. In this regard an issue of the life quality of patients after treatment, the problem of diagnosis and therapy of long-term complications of chemotherapy is particularly actual. Purpose of the work — to develop the audiologic examination scheme of children treated with platinum drugs (carboplatin, cisplatin). We examined 46 children aged from 3 months to 18 years. As an audiological methods we used different classes of otoacoustic emissions, tympanometry, tonal threshold audiometry. In 15,2% of children with normal hearing thresholds at speech frequencies we revealed a high frequency hearing loss, and in 8,7% — a sensorineural hearing loss and in 6,5% — conductive hearing loss. During the dynamic examination the progressed deafness took place in 7 (12) children. On the base of the obtained results we determined the most optimal scheme of audiologic examination.

Key words: ototoxicity, platinum drugs, otoacoustic emission hearing screening.

и апоптозом опухолевых клеток [4–6]. Однако, наряду с высокой цитостатической активностью, они обладают рядом побочных эффектов, в том числе нефро-, нейро- и ототоксичностью [1, 7, 8]. Карбоплатин наделен примерно равной цисплатину клинической эффективностью в отношении широкого спектра опухолей, но при этом является менее токсичным [2].

Механизм развития цисплатиновой ототоксичности обусловлен накоплением составляющего вещества в структурах улитки: в первую очередь, в сосудистой полоске, а также в базиллярной мембране, вестибулярной лестнице. Накопление токсических веществ затрудняет венозный отток из улитки, вызывает нарушения в спиральной связке и сосудистой полоске. Изначально в патологический процесс вовлекаются поддерживающие клетки Дейтерса [1, 5, 6, 9–11]. С увеличением дозы и длительности действия цисплатина процесс дегенерации распространяется от базального к апикальному завитку улитки, вовлекая в него наружные и внутренние волосковые клетки. Снижается эндокохлеарный потенциал. В клеточных структурах определяется апоптоз, пикноз и уплотнение ядер, фрагментация ДНК в органе Корти, спиральном ганглии и сосудистой полоске. Более высокие дозы препаратов платины вызывают дегенерацию сосудистой полоски [5]. Показано, что ототоксичность цисплатина резко возрастает при нарушениях выделительной функции почек и кровоснабжения внутреннего уха [9, 10].

Ототоксическое действие препаратов платины выражается в развитии прогрессирующей, билатеральной тугоухости, нередко сопровождающейся ушным шумом. Снижение слуха во всех случаях начинается с ультразвуковых (9–20 кГц) и высоких (4–8 кГц) частот, что совпадает с патоморфологией платиновой ототоксичности (начало процесса в основном завитке улитки), с постепенным распространением на область низких частот [12–15].

Распространенность патологии слуха у детей, получающих препараты платины, по различным данным, составляет от 30 до 70% [13, 16–19]. По данным некоторых авторов, суммарная доза цисплатина, вызывающая ототоксический эффект, колеблется от 300 до 400 мг/м², при этом тугоухость может прогрессировать и после прекращения приема препарата [3, 17]. Различные режимы введения цисплатина существенно влияют на степень ототоксичности препарата. Одна и та же кумулятивная доза, данная дробно за более длительный промежуток времени, позволяет отсрочить, а возможно, и уменьшить нарушения слуха [20]. Тугоухость развивается у 4–5% детей, получавших только карбоплатин, и в 70% случаев при одновременном применении карбоплатина и цисплатина [14, 18]. Применение лучевой терапии у детей, получающих препараты платины, резко повышает частоту и выраженность их ототоксического действия [21]. Более выраженное побочное действие препаратов платины отмечается у детей в возрасте до 5 лет [13, 22–24]. Некоторые авторы указывают на генетическую предрасположенность к токсическому действию препаратов платины [1, 9, 10, 12, 23, 24].

Для диагностики тугоухости, вызванной действием ототоксических препаратов (аминогликозидов, петлевых

диуретиков и др.), широко используются методы регистрации различных видов отоакустической эмиссии (ОАЭ) и слуховых вызванных потенциалов [15, 20, 25]. Из-за невозможности прогнозирования ототоксического действия препаратов платины на основании режимов дозирования, количества проводимых курсов химиотерапии или концентрации препарата в крови [23], вопрос об аудиологическом обследовании пациентов, получающих эти препараты, является весьма актуальным. Раннее выявление тугоухости в этой группе детей позволит отсрочить или остановить прогрессирование снижения слуха различными путями: коррекцией режимов дозирования токсичных препаратов, применением отопротекторов, своевременным лечением сенсоневральной тугоухости. Тем не менее, в настоящее время в России не существует протокола обследования слуха у детей, получающих химиотерапию препаратами платины. Целью настоящего исследования явилась разработка оптимальной схемы обследования слуха у детей, получавших химиотерапию цисплатином и карбоплатином.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На базе отделения детской онкогематологии городской больницы № 31 г. Санкт-Петербурга было обследовано 46 детей в возрасте от 3 мес до 18 лет (средний возраст 7 лет 8 мес), из них девочек — 26 (56,5%), мальчиков — 20 (43,5%). Все дети находились на стационарном лечении по поводу злокачественных опухолей различной локализации (гемобластозы, опухоли средостения, центральной нервной системы, забрюшинного пространства, костной ткани, глаз, крестцово-копчиковой области и др.). Из группы обследуемых 61,5% детей получали в качестве монотерапии цисплатин, 15,4% — цисплатин в сочетании с карбоплатином, 23,1% — монотерапию карбоплатином; 46,2% детей получали также лучевую терапию.

До начала курса химиотерапии 18 (из 46) пациентам было проведено аудиологическое обследование (базовое обследование), которое подтвердило нормальное состояние слуховой функции у всех 18 пациентов. При сборе анамнеза не выявлено ни одного случая семейной тугоухости.

Аудиологическое обследование включало в себя регистрацию задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ), частотный диапазон 1,5–4 кГц; отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения с интенсивностью стимуляции 65/55 дБ (ОАЭПИ), частотный диапазон 1,5–6 кГц; отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения в расширенном диапазоне частот с интенсивностью стимуляции 65/55 дБ (ОАЭПИрасш), частотный диапазон — 1,5–12 кГц; для детей младше 6 мес проводилась высокочастотная тимпанометрия; для детей старше 3 лет — тональная пороговая аудиометрия (ТПА) в частотном диапазоне 0,25–8 кГц. Регистрация отоакустической эмиссии и тимпанометрия осуществлялись с помощью прибора EroScanPro (Maico, Германия). Тональная пороговая аудиометрия проводилась на клиническом аудиометре AD229e (Interacoustics, Дания).

Для 12 пациентов было проведено динамическое аудиологическое наблюдение. В эту группы вошли дети как с нормальным слухом (7 детей), так и с выявленной при первичном обследовании тугоухостью (5). Динамическое обследование проводилось после каждого курса химиотерапии (один раз в месяц), а для пациентов, закончивших лечение препаратами платины — один раз в 3 мес. На основании полученных результатов проведен анализ динамики снижения слуха и исследована чувствительность используемых методов диагностики с помощью программного комплекса Statistica 6.0 и расчета коэффициента корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При первичном обследовании у 39 (84,8%) из 46 пациентов выявлены нормальные показатели слуха, у 4

(8,7%) — сенсоневральная тугоухость, у 3 (6,5%) — кондуктивная тугоухость.

У 32 (из 39) детей с нормальным слухом тональные пороги составили менее 15 дБ, и все типы отоакустической эмиссии соответствовали критериям нормы во всем диапазоне частот. У 7 детей (15,2%) по результатам регистрации ОАЭ, ТПА, тимпанометрии выявлено минимальное сенсоневральное высокочастотное снижение слуха: нормальная слуховая чувствительность в речевом диапазоне частот (до 4 кГц) и повышение порогов слуха до 65 дБ в высокочастотной области.

У 3 детей с кондуктивной тугоухостью регистрировалась тимпанограмма типа В; тональные пороги слуха по воздушному звукопроводению были повышены, по костному звукопроводению находились в пределах нормы: в двух случаях патология была обусловлена экссудатив-

Рис. 1. Пример высокочастотной сенсоневральной тугоухости

а) тональная пороговая аудиометрия; б) отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения; в) задержанная вызванная отоакустическая эмиссия; г) отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения в расширенном диапазоне

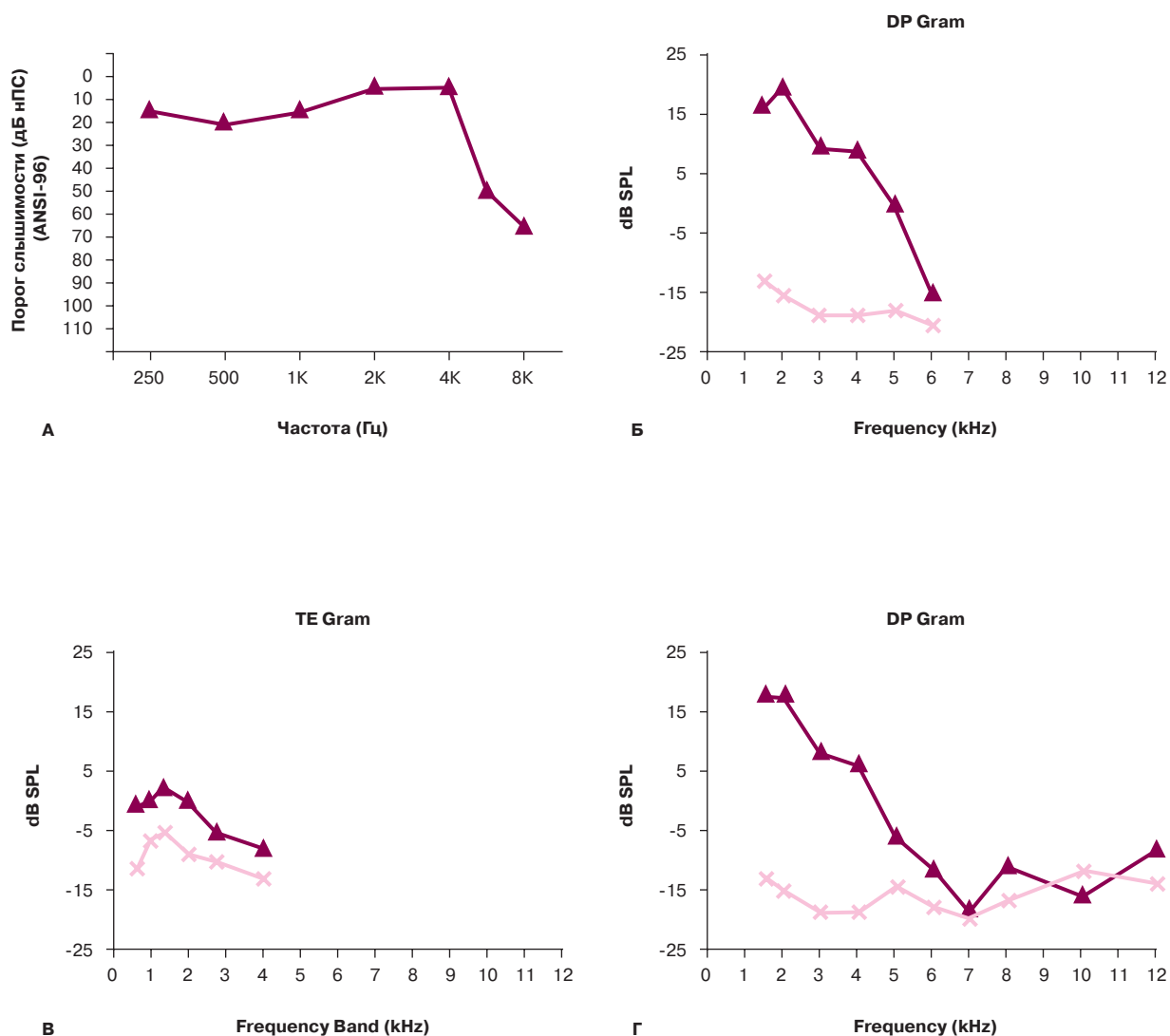


Рис. 2. Результаты динамического обследования



ным отитом, в одном — дисфункцией слуховой трубы вследствие опухоли носоглотки.

У 4 детей с выявленной сенсоневральной тугоухостью наблюдалось повышение тональных порогов слуха на частотах 3–8 кГц от 15–60 (у 2) до 60–85 дБ (у 2). Типичная аудиограмма для такого случая представлена на рис. 1а. Степени снижения слуха распределились следующим образом: у 2 детей двустороннее снижение слуха I степени, один ребенок с односторонней тугоухостью IV степени, еще у одного ребенка — глухота на одном ухе и тугоухость I степени — на другом.

Следует отметить, что среди детей с выявленной тугоухостью не было пациентов, получавших в качестве лечения монотерапию карбоплатином. Все пациенты получали цисплатин или сочетание цисплатина и карбоплатина. Для всех типов исследуемой отоакустической эмиссии обнаружена корреляция между тональными порогоми слуха и наличием/отсутствием ОАЭ в соответствующих частотных полосах ($r = 0,81$).

Для 12 детей (из них 5 — с выявленной тугоухостью, 7 — с нормальным слухом на момент начала исследования) было проведено динамическое обследование, которое показало ухудшение слуха в динамике у 7 (58,3%). Результаты динамического обследования приведены на рис. 2. Отмечалось повышение порогов слуха по данным тональной аудиометрии (от 10 до 50 дБ), сужение частотного диапазона, в котором присутствует отоакустическая эмиссия, и уменьшение ее амплитуды. Отсутствие прогрессирования тугоухости наблюдалось у 5 детей (41,7%).

В нашем исследовании у всех детей с тугоухостью снижение восприятия регистрировалось на высоких частотах, что соответствует данным литературы о «цисплатиновой» тугоухости.

ОАЭПирасш затрагивает наиболее широкий частотный диапазон и позволяет исследовать слуховой анализатор в частотном диапазоне до 12 кГц. В то же время ЗВОАЭ и ОАЭПИ отражают функциональную целостность рецепторного аппарата улитки на более низких частотах, «запаздывая» с обнаружением отсутствия ответа в высо-

кочастотной области, что снижает их диагностическую ценность для «цисплатиновой» тугоухости. Рис. 1 (а–г) демонстрирует аудиограмму с характерной высокочастотной тугоухостью и три различных записи отоакустической эмиссии, регистрируемые в этом случае.

При проведении динамического аудиологического обследования было обнаружено, что первоначально снижение слуха проявляется в исчезновении ОАЭПирасш в высокочастотной области (8–12 кГц), что соответствует начальной стадии потери слуха. При дальнейшем прогрессировании сенсоневральной тугоухости в сторону средних и низких частот снижение слуха регистрировалось и с помощью тональной пороговой аудиометрии, ОАЭПИ, а чуть позднее и посредством ЗВОАЭ.

Следует отметить, что метод ТПА ограничен в применении для детей младше трех лет; исследование является более продолжительным в сравнении с регистрацией отоакустической эмиссии, и стандартные диагностические аудиометры не оснащены расширенным диапазоном частот (до 20 кГц).

Метод ОАЭ является неинвазивным, объективным, простым и быстрым в использовании; может применяться с рождения. Однако ЗВОАЭ и ОАЭПИ в стандартном частотном диапазоне позволяют исследовать слуховой анализатор в диапазоне лишь до 4 и 6 кГц, соответственно, что не соответствует уровню поражения при дебюте «цисплатиновой» тугоухости. В свою очередь, ОАЭПирасш хорошо отражает функциональную целостность слухового анализатора во всем интересующем частотном диапазоне. При этом следует помнить, что отоакустическая эмиссия исчезает при минимальном повышении порогов слуха, поэтому данный метод не позволяет проводить количественную оценку степени снижения слуха.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования привели к выводу, что наиболее эффективным методом аудиологического скрининга у детей, получающих химиотерапию препаратами платины, является регистрация отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения в расширенном диапа-

зоне частот. При отсутствии ОАЭПирасш или снижении амплитуды регистрируемой ОАЭПирасш предлагается проводить тимпанометрию для исключения патологии среднего уха и тональную пороговую аудиометрию для определения степени слуховых потерь.

Ранняя аудиологическая диагностика «цисплатиновой» тугоухости дает возможность уменьшить или даже предотвратить ототоксический эффект препаратов при помощи коррекции режимов дозирования и введения в схему лечения отопротекторов. При диагностированной тугоухости важно своевременное начало сурдологической реабилитации, при необходимости — подбор слуховых аппаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцова Л.В. Современные проблемы токсикологии. — М.: МИА, 2000. — С. 28–32.
2. Павлюшина Е.М., Морозова С.В. Современные методы диагностики и лечения ятрогенной ототоксичности // Вестник оториноларингологии. — 2002; 5: 25–29.
3. Кондратьев В.Б., Карасева Н.А. Лечение и профилактика осложнений химиотерапии препаратами платины и таксанами // Практическая онкология. — 2000; 3: 38–42.
4. Лебедева Л.И. Оценка ототоксичности химиотерапии больных диссеминированными злокачественными новообразованиями. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 25 с.
5. Ford M.S., Nie Z., Whitworth C. et al. Up-regulation of adenosine receptors in the cochlea by cisplatin // *Hear Res.* — 1997; 111 (1–2): 143–152.
6. Peters U., Preisler-Adams S., Hebeisen et al. Glutathione S-transferase genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin // *Anticancer drugs.* — 2000; 11 (8): 639–643.
7. Топчиева С.В. Производные платины второго поколения в химиотерапии рака яичников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 23 с.
8. Тюляндин С.А. Рак яичников. — М.: Медицина, 2000. — С. 256–260.
9. Alam S.A., Ikeda K., Oshima T. et al. Cisplatin-induced apoptotic cell death in Mongolian gerbil cochlea // *Hear Res.* — 2000; 141 (1–2): 28–38.
10. Lautermann J., Song B. Diet is a risk factor in cisplatin ototoxicity // *Cancer.* — 1995; 88 (1–2): 47–53.
11. Meech R.P. et al. A semiquantitative analysis of the effect of cisplatin on the rat stria vascularis // *Hear Res.* — 1998; 124: 44–59.
12. Brock P.R. et al. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1991; 19 (4): 295–300.
13. Coradini P.P. et al. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2007; 29 (6): 355–360.
14. Jehanne M. et al. Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2009; 52 (5): 637–643.

ВЫВОДЫ

1. Оптимальным методом скрининга слуха у детей, получающих химиотерапию препаратами платины (цисплатином, карбоплатином), является исследование отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения в расширенном диапазоне частот до 12 кГц. Аудиологический скрининг следует проводить до начала лечения и после каждого курса химиотерапии.
2. При отсутствии нормальной ОАЭПирасш необходимо проводить тимпанометрию и тональную пороговую аудиометрию с целью определения степени и локализации патологии.

15. Sie K.Y., Norton S.J. Changes in otoacoustic emissions and auditory brain stem response after cis-platinum exposure in gerbils // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1997; 116: 585–592.
16. Богомильский М.Р., Поляков В.Г., Сапожников Я.М. и др. Влияние суммарной дозы цисплатина на частоту нарушений слуха у детей / Материалы VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2001. — С. 292.
17. Bertolini P., Lassalle M., Mercier G. et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2004; 26 (10): 649–655.
18. Dean J.B. et al. Hearing loss in pediatric oncology patients receiving carboplatin-containing regimens // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2008; 30 (2): 130–134.
19. Dhooge I. et al. Distortion product otoacoustic emissions: an objective technique for the screening of hearing loss in children treated with platin derivatives // *Int. J. Audiol.* — 1997; 45 (6): 337–343.
20. Богомильский М.Р., Дьяконова И.Н., Рахманова И.В. и др. Экспериментальное исследование острого ототоксического эффекта цисплатина / Тезисы докладов IV-го международного симпозиума «Современные проблемы физиологии и патологии слуха», 2001. — С. 156–158.
21. Low W.K. et al. Sensorineural hearing loss after radiotherapy and chemoradiotherapy. A single, blinded, randomized study // *J. Clin. Oncol.* — 2006; 24 (12): 1904–1909.
22. Allen G.C. et al. Transient-evoked otoacoustic emissions in children after cisplatin chemotherapy // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1998; 118 (5): 584–588.
23. Knight K.R. et al. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions // *J. Clin. Oncol.* — 2007; 25 (10): 1190–1195.
24. Li Y. et al. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose // *Eur. J. Cancer.* — 2004; 40 (16): 2445–2451.
25. Sockalingam R., Freeman S., Cherny T.L. et al. Effect of high-dose cisplatin on auditory brainstem responses and otoacoustic emissions in laboratory animals // *Am. J. Otolaryngology.* — 2000; 21 (4): 521–527.