УДК:616.28-008.1:616.61-036.12

ВОСПАЛИТЕЛЬНО-ОКСИДАТИВНЫЙ ПРОФИЛЬ И ЕГО СВЯЗЬ С КОХЛЕАРНОЙ ФУНКЦИЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Набиева Джамила Маликовна *- PhD, старший преподователь. кафедра оториноларингологии, Ташкентского государственного медицинского университета республики Узбекистан*

Аннотация. При хронической болезни почек поражение слуха может формироваться на фоне длительной активации воспалительных и свободнорадикальных механизмов.

Цель работы — сопоставить лабораторные признаки иммунного воспаления и оксидативного стресса с высокочастотными аудиологическими изменениями на разных этапах почечной терапии. В исследование включены 156 участников: 126 пациентов с хронической болезнью почек (62 получали консервативную терапию, 64 — программный гемодиализ) и 30 здоровых добровольцев, составивших группу сравнения. Протокол включал тональную аудиометрию, импедансометрию, регистрацию продуктов искажения отоакустической эмиссии и определение цитокинов, С-реактивного белка, малонового диальдегида и супероксиддисмутазы. По сравнению с контролем при гемодиализе уровень IL-6 был выше на 425,9%, TNF-α — на 418,0%, а IL-10 ниже на 42,8%. Доля общей вариабельности IL-6 и слухового порога на 4 кГц составила 51,8%, а малонового диальдегида и отношения сигнал/шум — 47,6%. Сочетанная оценка кохлеарной функции и лабораторного профиля позволяет раньше выделять пациентов с повышенным риском слуховой дисфункции.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, кохлеарная дисфункция, системное воспаление, цитокины, оксидативный стресс, высокочастотная аудиометрия, отоакустическая эмиссия.

Annotatsiya. Surunkali buyrak kasalligida eshitish qobiliyatini yo'qotish yallig'lanish va erkin radikal mexanizmlarning uzoq muddatli faollashuvi fonida rivojlanishi mumkin.

Tadqiqotning **maqsadi** buyrak terapiyasining turli bosqichlarida immun yallig'lanishi va oksidlovchi stressning laboratoriya belgilarini yuqori chastotali audiologik o'zgarishlar bilan taqqoslash edi. Tadqiqotda 156 ishtirokchi ishtirok etdi: surunkali buyrak kasalligi bilan og'rigan 126 bemor (62 nafari konservativ terapiya, 64 nafari dasturli gemodializda) va taqqoslash guruhini tashkil etgan 30 nafar sog'lom ko'ngilli. Protokol sof ton audiometriyasi, impedans tahlili, otoakustik emissiya buzilish mahsulotlarini ro'yxatga olish va sitokinlar, C-reaktiv oqsil, malondialdegid va superoksid dismutazani aniqlashni o'z ichiga oldi. Nazorat guruhi bilan solishtirganda, gemodializda IL-6 darajasi 425,9% ga, TNF-α darajasi 418,0% ga va IL-10 darajasi 42,8% ga pastroq bo'ldi. IL-6 ning umumiy o'zgaruvchanligi va 4 kHz eshitish chegarasi 51,8% ni tashkil etdi, malondialdegid va signal-shovqin nisbati esa 47,6% ni tashkil etdi. Koxlear funksiya va laboratoriya profilini birgalikda baholash eshitish disfunktsiyasi xavfi yuqori bo'lgan bemorlarni erta aniqlash imkonini beradi.

Kalit so'zlar: surunkali buyrak kasalligi, koxlear disfunktsiya, tizimli yallig'lanish, sitokinlar, oksidlovchi stress, yuqori chastotali audiometriya, otoakustik emissiya.

Abstract. Chronic kidney disease may affect hearing through sustained inflammatory activity and oxidative injury. This study compared immune-inflammatory and oxidative profiles with high-frequency auditory findings at different stages of renal treatment. The study included 156 participants: 126 patients with chronic kidney disease (62 receiving conservative therapy and 64 receiving maintenance hemodialysis) and 30 healthy volunteers who formed the

comparison group. Audiological testing was combined with measurements of cytokines, C-reactive protein, malondialdehyde, and superoxide dismutase. Relative to controls, the hemodialysis group showed increases of 425.9% in IL-6 and 418.0% in TNF-α, while IL-10 was 42.8% lower. IL-6 and the 4-kHz hearing threshold shared 51.8% of variance, whereas malondialdehyde and the otoacoustic-emission signal-to-noise ratio shared 47.6%. Integrating cochlear testing with laboratory markers may improve risk stratification and facilitate earlier detection of auditory dysfunction in chronic kidney disease.

Keywords: chronic kidney disease, cochlear dysfunction, systemic inflammation, cytokines, oxidative stress, high-frequency audiometry, otoacoustic emissions.

Введение. Хроническая болезнь почек выходит далеко за рамки изолированного снижения скорости клубочковой фильтрации. Ее прогрессирование сопровождается накоплением уремических метаболитов, нарушениями электролитного гомеостаза, анемией, сосудистой дисфункцией и персистирующим воспалением. Высокая метаболическая и сосудистая чувствительность улитки делает слуховую систему одной из возможных мишеней этих нарушений.

Функциональная общность почечных канальцев и сосудистой полоски улитки определяется их участием в энергозависимом транспорте ионов. Дефицит перфузии и сдвиги натрий-калиевого обмена способны нарушать ионный состав эндолимфы и снижать эндокохлеарный потенциал. Эпидемиологические наблюдения подтверждают, что низкая расчетная скорость клубочковой фильтрации ассоциируется с ухудшением слуховой чувствительности [1, 2].

программном гемодиализе к исходной уремической нагрузке присоединяются циклические сдвиги объема жидкости и артериального давления, а также бионесовместимость экстракорпорального контура. Поэтому степень кохлеарного поражения определяется совокупным влиянием длительности заболевания, воспалительной активности и процедурных гемодинамических колебаний. Данные аудиометрии и отоакустической эмиссии чаще указывают на первичную уязвимость высокочастотного диапазона [3, 4].

Субъективное восприятие снижения слуха нередко отстает от объективных изменений. Пороговая аудиометрия характеризует частотный профиль потери слуха, тогда как отоакустическая эмиссия дает возможность обнаружить начальную дисфункцию наружных волосковых клеток. Лабораторные маркеры могут дополнить эти методы и помочь в стратификации риска.

В качестве потенциальных индикаторов рассматриваются IL-1β, IL-6, TNF-α, IL-10 и С-реактивный белок, а баланс про- и антиоксидантных процессов может быть охарактеризован по малоновому диальдегиду и супероксиддисмутазе. При этом связь такого профиля с частотно-специфичными признаками кохлеарной дисфункции при разных видах почечной терапии требует уточнения.

Цель исследования. Сопоставить иммуновоспалительный и оксидативный статус пациентов, получающих консервативную терапию или программный гемодиализ, и определить его связь с высокочастотными порогами слуха и параметрами отоакустической эмиссии.

Материал и методы. Одномоментное клинико-аудиологическое исследование выполнено в 2024–2026 годах на базах Ташкентского государственного медицинского университета. Всего в исследование включены 156 взрослых участников. Основную выборку составили 126 пациентов с подтвержденной хронической болезнью почек: 62 пациента со II–IV стадиями получали консервативную терапию, 64 — программный гемодиализ. Контроль включал 30 лиц без диагностированной почечной и слуховой

патологии. Возраст участников варьировал от 18 до 68 лет при среднем значении 47,6 ± 9,2 года; доля мужчин равнялась 54,8%, женщин — 45,2%.

Включали совершеннолетних пациентов с верифицированной хронической болезнью почек, давших согласие на полный комплекс исследований, независимо от наличия жалоб на слух. Не включали лиц с врожденной тугоухостью, хроническим гнойным средним отитом, болезнью Меньера, аутоиммунным поражением внутреннего уха, производственной шумовой экспозицией, черепно-мозговой или ушной травмой, острой инфекцией и длительным приемом ототоксичных средств. Протокол был одобрен биоэтической комиссией; все участники подписали информированное согласие.

После отоскопии выполняли пороговую тональную аудиометрию в полосе 0,125–8 кГц, тимпанометрию, акустическую рефлексометрию и регистрацию продуктов искажения отоакустической эмиссии на 1–6 кГц. Анализ аудиограмм акцентировали на порогах в области 4 и 8 кГц. Ответ отоакустической эмиссии считали сохранным, если отношение сигнал/шум превышало 6 дБ. Тимпанограммы использовали для исключения существенного нарушения звукопроведения.

Лабораторный блок предусматривал иммуноферментное измерение IL-1β, IL-6, TNF-α и IL-10. Иммунотурбидиметрически определяли иммуноглобулины A, M, G и высокочувствительный С-реактивный белок. Оксидативный статус характеризовали по малоновому диальдегиду и активности супероксиддисмутазы. В сопутствующий нефрологический профиль входили креатинин, мочевина, электролиты, гемоглобин и Kt/V.

Анализ данных проводили в IBM SPSS Statistics 26.0. Тип распределения оценивали тестом Шапиро–Уилка. Межгрупповые различия проверяли t-критерием Стьюдента или U-критерием Манна–Уитни в зависимости от распределения, категориальные переменные — тестом χ^2 Пирсона. Линейные связи выражали через коэффициент Пирсона, а для их интерпретации дополнительно рассчитывали R^2. Порог значимости установили на уровне 0,05.

Результаты. В группе гемодиализа неблагоприятные изменения иммуновоспалительного и редокс-профиля были более выражены, чем в группе консервативной терапии. У пациентов на гемодиализе отмечены наибольшие относительные приросты IL-1β, IL-6, TNF-α, С-реактивного белка и малонового диальдегида, одновременно со снижением IL-10, отношения IL-10/IL-6 и супероксиддисмутазы.

Таблица 1 Относительное изменение лабораторных показателей по сравнению с контролем

Показатель	Контроль	Консервативная терапия	Гемодиализ	p
IL-1β	100%	+141,7%	+354,2%	<0,001
IL-6	100%	+163,0%	+425,9%	<0,001
TNF-α	100%	+152,5%	+418,0%	<0,001
IL-10	100%	-17,4%	-42,8%	<0,01
IL-10/IL-6	100%	-68,6%	-89,4%	<0,01
С-реактивный белок	100%	+262,5%	+716,7%	<0,001
Малоновый диальдегид	100%	+75,0%	+171,4%	<0,001
Супероксиддисмутаза	100%	-15,1%	-42,4%	<0,001

В группе гемодиализа IL-1β превышал контрольный уровень на 354,2%. У пациентов с порогами более 50 дБ в области 4–8 кГц концентрация этого цитокина была на 81,9% выше, чем при легком высокочастотном снижении слуха ($p<0,001$). Такая ассоциация поддерживает гипотезу о связи тяжести кохлеарной дисфункции с системным воспалением, однако не устанавливает причинность.

Таблица 2 Относительное различие IL-1β при разной тяжести высокочастотного снижения слуха

Категория	Пороги 4–8 кГц	Индекс IL-1β	Сравнение
Выраженное снижение	>50 дБ	181,9%	p<0,001
Легкое снижение	<50 дБ	100%	референс

Для IL-6 и порога слуха на 4 кГц в группе гемодиализа коэффициент детерминации был равен 0,518 ($p<0,001$), то есть около 51,8% вариабельности показателей было общей. Для С-реактивного белка и тяжести высокочастотной тугоухости R^2 составил 0,397 ($p<0,01$). При продолжительности гемодиализа свыше пяти лет IL-6 был на 52,8%, а TNF-α — на 44,4% выше, чем при длительности терапии до трех лет.

Оксидативный статус также был сопряжен с аудиологическими изменениями. Малоновый диальдегид и отношение сигнал/шум отоакустической эмиссии имели 47,6% общей вариабельности ($p<0,001$), направление связи было обратным. Относительно легкой тугоухости активность супероксиддисмутазы была ниже на 16,7% при средней и на 32,4% при тяжелой степени сенсоневральной тугоухости ($p<0,01$).

Таблица 3 Доля общей вариабельности лабораторных и аудиологических показателей

Лабораторный показатель	Аудиологический показатель	R^2	Направление	p<
IL-6	Порог на 4 кГц	0,518	прямое	0,001
С-реактивный белок	Тяжесть высокочастотной тугоухости	0,397	прямое	0,01
Малоновый диальдегид	Сигнал/шум отоакустической эмиссии	0,476	обратное	0,001

При ослаблении отоакустического ответа до отношения сигнал/шум менее 5 дБ формировался более выраженный провоспалительный профиль: IL-1β, IL-6 и TNF-α повышались, а IL-10 снижался. Поскольку этот тест характеризует сохранность наружных волосковых клеток, его сочетание с лабораторными маркерами может служить основанием для сокращения интервалов между повторными осмотрами.

Обсуждение. Результаты указывают на параллельное усиление воспалительного, прооксидантного и аудиологического неблагополучия по мере утяжеления почечной недостаточности. Наиболее неблагоприятное сочетание высокой активности провоспалительных цитокинов и перекисного окисления с ослабленной противовоспалительной и антиоксидантной защитой выявлено у пациентов на гемодиализе. Это согласуется с представлением о хронической воспалительной активации при терминальной стадии [7, 8].

Доля общей вариабельности IL-6 и порога на 4 кГц превышала половину, что подтверждает чувствительность базального завитка улитки к системным нарушениям. Именно высокочастотные изменения могут предшествовать ухудшению речевого слуха, поэтому аудиометрический протокол должен охватывать диапазон 4–8 кГц даже при

отсутствии жалоб. Такая направленность наблюдалась и в ранее опубликованных клинических и популяционных работах [1–3].

Отоакустическая эмиссия предоставляет информацию, которая не дублирует обычную аудиометрию, а отражает функцию наружных волосковых клеток. Почти половина совместной вариабельности малонового диальдегида и отношения сигнал/шум, наряду с падением супероксиддисмутазы, делает биологически правдоподобным участие оксидативного повреждения в кохлеарной дисфункции. Однако поперечный дизайн не позволяет определить последовательность причины и следствия.

Клинически полученные данные поддерживают дифференцированный подход к наблюдению. Более короткие интервалы между осмотрами обоснованы при длительном гемодиализе, анемии, артериальной гипертензии, высокой воспалительной активности и ослабленной отоакустической эмиссии. В таких случаях аудиометрию и отоакустическую эмиссию целесообразно повторять через полгода; при стабильных показателях допустим ежегодный контроль.

Интерпретация ограничена тем, что терапевтические группы изначально различались по тяжести почечной патологии. Кроме того, не выполнялась многофакторная коррекция с одновременным учетом возраста, сахарного диабета, гипертензии, анемии и длительности диализа. Для проверки выявленных связей нужны проспективные наблюдения с повторными аудиологическими и лабораторными измерениями.

Выводы

1. У пациентов на гемодиализе по сравнению с пациентами, получающими консервативную терапию, более выражен дисбаланс между про- и противовоспалительными, прооксидантными и антиоксидантными механизмами.
2. IL-6 и порог слуха на 4 кГц имели 51,8% общей вариабельности, а малоновый диальдегид и отношение сигнал/шум отоакустической эмиссии — 47,6%; последняя связь имела обратное направление.
3. Падение активности супероксиддисмутазы при утяжелении тугоухости указывает на возможное участие истощения антиоксидантной защиты в кохлеарном повреждении.
4. Объединение высокочастотной аудиометрии, отоакустической эмиссии и лабораторного профиля дает возможность выделить группу повышенного риска и выбрать персонализированный интервал контрольных обследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Seo Y.J., Ko S.B., Ha T.H. et al. Association of hearing impairment with chronic kidney disease: a cross-sectional study of the Korean general population. BMC Nephrology. 2015;16:154. doi:10.1186/s12882-015-0151-0.

2. Vilayur E., Gopinath B., Harris D.C. et al. The association between reduced GFR and hearing loss: a cross-sectional population-based study. American Journal of Kidney Diseases. 2010;56(4):661-669. doi:10.1053/j.ajkd.2010.05.015.

3. Ozturan O., Lam S. The effect of hemodialysis on hearing using pure-tone audiometry and distortion-product otoacoustic emissions. ORL Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties. 1998;60(6):306-313. doi:10.1159/000027615.

4. Gatland D., Tucker B., Chalstrey S. et al. Hearing loss in chronic renal failure: hearing threshold changes following haemodialysis. Journal of Laryngology and Otology. 1991;105(8):587-589.

5. Nikolopoulos T.P., Kandiloros D.C., Segas J.V. et al. Auditory function in young patients with chronic renal failure. Clinical Otolaryngology and Allied Sciences. 1997;22(3):222-225.

6. Govender S.M., Govender C.D., Matthews G. Cochlear function in patients with chronic kidney disease. South African Journal of Communication Disorders. 2013;60:44-49.

7. Himmelfarb J., Ikizler T.A. Hemodialysis. New England Journal of Medicine. 2010;363(19):1833-1845. doi:10.1056/NEJMra0902710.

8. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: the hidden enemy. Nephrology. 2006;11(1):36-41.

9. Campbell K.C.M., Le Prell C.G. Pathophysiology of acquired sensorineural hearing loss: implications for clinical diagnosis and treatment. Otolaryngologic Clinics of North America. 2011;44(5):973-990.

10. Kalantar-Zadeh K., Jafar T.H., Nitsch D. et al. Chronic kidney disease. Lancet. 2021;398(10302):786-802. doi:10.1016/S0140-6736(21)00519-5.