

АРЗУМАНЯН НАРИНЭ ШАГЕНОВНА

**КОХЛЕОВЕСТИБУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ,
ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ, АУДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ**

14.01.11 – нервные болезни

14.01.03 – болезни уха, горла, носа

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

доктор медицинских наук, профессор Завалишин Игорь Алексеевич;

доктор медицинских наук Алексеева Наталия Степановна

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Бойко Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздравсоцразвития России, главный невролог Департамента здравоохранения г. Москвы.

Гаров Евгений Вениаминович, доктор медицинских наук, ГУЗ «Московский научно-практический центр оториноларингологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, руководитель отдела микрохирургии уха.

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздравсоцразвития России

Защита диссертации состоится _____ 2012 года в 12 часов на заседании диссертационного совета Д.001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

Автореферат разослан “ ___ ” _____ 2012 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Гнедовская Елена Владимировна

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы

Медицинская и социальная значимость рассеянного склероза (РС) определяется достаточно высокой распространенностью, поражением лиц молодого трудоспособного возраста, быстрым развитием стойкой, необратимой инвалидизации при естественном течении болезни. Клиника РС отличается чрезвычайным полиморфизмом. Многообразие неврологических симптомов обусловлено множественностью очагов демиелинизации и их разнообразной анатомической локализацией как в головном, так и спинном мозге. Одним из наиболее распространенных симптомов при РС являются вестибулярные нарушения (до 70 % случаев). При этом обращает на себя внимание следующая клиническая диссоциация: при достаточно частом вестибулярном поражении слуховые нарушения относятся к редким симптомам, несмотря на анатомическую близость вестибулярной и кохлеарной частей VIII пары черепных нервов. В литературе представлены описания лишь отдельных клинических наблюдений РС с одно- или двусторонним снижением слуха с острым развитием, в том числе и в качестве первого симптома (Завалишин И.А. с соавт., 2005; Gstoettner W. et al., 1993; Drulovic B et al., 1994; Marangos N., 1996). В основном развитие слуховых нарушений объясняется наличием очагов демиелинизации в стволе головного мозга (Drulovic B. et al., 1993; Sasaki O. et al., 1994), однако описана глухота, обусловленная корковым поражением (Tabira T. et al., 1981). Кроме этого, не исключается, что участок корешка преддверно-улиткового нерва, несколько миллиметров которого в мосто-мозжечковом углу миелинизируются за счет ЦНС, также может быть уязвим при РС (Herrera W.G., 1990).

Таким образом, при РС обращает на себя внимание малая изученность слуховых нарушений, что, вероятно, связано с ограниченным количеством наблюдений. В связи с этим представляется целесообразным одновременное сравнительное исследование функции состояния слухового и вестибулярного анализаторов у больных РС, что позволит уточнить место кохлеарных, в том числе и субклинических, нарушений в клинической картине этого заболевания.

В настоящее время в оториноларингологической практике используется целый ряд электрофизиологических методик, позволяющих детально исследовать

состояние слухового и вестибулярного анализатора.

В последние годы для исследования функции вестибулярного аппарата используется компьютерная электронистагмография (КЭНГ), позволяющая количественно и качественно объективно оценить нистагменную реакцию при строго дозированном вестибулярном раздражении (Благовещенская Н.С, 1990; Grad A., Baloh R.W., 1989). Однако, если для изучения электрофизиологии вестибулярных нарушений при РС проведен ряд исследований, то относительно аудиологического обследования при РС имеются лишь единичные данные.

Важным методом для оценки целостности периферических и стволовых структур, участвующих в восприятии и проведении слуховой информации является регистрация акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП). При этом АСВП обладает не только большой информативностью при выявлении нарушений проведения импульса по демиелинизированному волокну, но и позволяет отдифференцировать центральное происхождение соответствующих симптомов (за счет повреждения ствола мозга) от периферического, что имеет важное значение для диагностики слуховых нарушений.

Приведенные данные определили актуальность комплексного аудиологического обследования пациентов с РС. Детальное обследование с привлечением широкого спектра оториноларингологических методик позволит детализировать уровень поражения слуховых путей, обуславливающий развитие клинической картины слуховых нарушений при РС.

Важное место в терапии РС отводится симптоматическому лечению, в том числе коррекции головокружения, одним из наиболее эффективных современных средств для лечения которого является антагонист пресинаптических H_3 -гистаминовых рецепторов. При РС показано, что назначение блокатора H_3 -рецепторов гистамина уменьшает частоту, выраженность и продолжительность приступов системного головокружения (Aantaa E., 1991). В тоже время электрофизиологической оценки влияния блокатора пресинаптических H_3 -рецепторов гистамина на функции вестибулярного аппарата с помощью метода КЭНГ при РС не проводилось. Однако использование указанного метода при оценке эффективности данной симптоматической терапии может способствовать диагностике и уточнению патофизиологических механизмов динамики

вестибулярных нарушений при РС.

Цель исследования: изучить характер кохлеовестибулярных нарушений при рассеянном склерозе.

Задачи исследования:

1. Уточнить клинические особенности кохлеовестибулярных нарушений при РС.
2. Изучить функциональное состояние слухового анализатора у больных РС, в зависимости от стадии и варианта течения заболевания, с помощью аудиологических и электрофизиологических методов.
3. Изучить функциональное состояние вестибулярного анализатора у больных РС, в зависимости от стадии и варианта течения заболевания с помощью вестибулометрических методов.
4. Провести электрофизиологическую оценку (с помощью КЭНГ) эффективности ингибитора пресинаптических H_3 -рецепторов гистамина в терапии головокружений при РС.

Научная новизна работы

Впервые проведено комплексное исследование больных РС с использованием методов аудиологического обследования (тональной пороговой аудиометрии в обычном и расширенном диапазоне частот, тимпанометрии, акустической рефлексометрии), компьютерной электронистагмографии и регистрации акустических стволовых вызванных потенциалов, позволившее уточнить характер и детализировать локализацию поражения при кохлеовестибулярных нарушениях у больных РС.

Впервые показана высокая частота вовлечения в патологический процесс не только центральных слуховых структур, но и ретрокохлеарного неврального поражения, наиболее типичного при слуховых нарушениях при РС.

Впервые при РС показано, что эффективность ингибитора пресинаптических H_3 -рецепторов гистамина связана с улучшением электрофизиологических характеристик вестибулярного анализатора, в том числе центрального происхождения.

Теоретическое значение работы

Проведенное исследование способствует топической диагностике

нарушений слуховых структур при РС: помимо центральных изменений выявлена высокая частота невральная тугоухости, обусловленной ретрокохлеарным поражением.

У больных РС как с кохлеарными, так и с вестибулярными жалобами показано сочетанное поражение слуховых и вестибулярных структур, что обусловлено анатомической близостью улитковой и вестибулярной порций VIII пары черепных нервов.

Показано, что при односторонних жалобах на снижение слуха при РС у большинства пациентов отмечается двустороннее вовлечение в патологический процесс слуховых нервов и центральных структур, в большей степени – на стороне хуже слышащего уха.

Отмечена бóльшая степень изменений кохлеовестибулярных электрофизиологических показателей при вторично-прогрессирующем по сравнению с ремиттирующим РС, что отражает увеличение нарушений восприятия звука и поражения вестибулярного анализатора по мере развития патологического процесса и может быть обусловлено выраженностью как демиелинизирующей, так и аксональной патологией.

В ходе проведенного анализа у пациентов с РС выявлен центральный вестибулярный синдром, при этом у больных с кохлеовестибулярными жалобами четко отмечены признаки не только супратенториального, но и субтенториального поражения.

Практическое значение работы

При РС показана высокая чувствительность комплексного обследования с использованием акустической рефлексометрии, высокочастотной аудиометрии и компьютерной электронистагмографии при выявлении слуховой и вестибулярной патологии, в том числе и субклинической.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения дифференциальной диагностики с демиелинизирующим характером процесса при выявлении сенсоневральной тугоухости неясного генеза в оториноларингологической практике.

Продемонстрировано улучшение вестибулярных функций с уменьшением нарушений центрального генеза при назначении антагониста H_3 -рецепторов

гистамина в терапевтической дозе при головокружении у больных РС, что подтверждает необходимость и целесообразность его использования при данной патологии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Вестибулярные и слуховые нарушения являются частым симптомом при РС, при этом анатомическая близость вестибулярной и улитковой частей преддверно-улиткового нерва обуславливает сочетанное вовлечение в патологический процесс при РС обеих порций VIII нерва.

2. Если вестибулярные нарушения при РС характеризуются преобладанием центрального вестибулярного синдрома (у больных с кохлеовестибулярными жалобами - с признаками супратенториального и субтенториального поражения), то результаты аудиологического обследования свидетельствуют о высокой частоте вовлечения в патологический процесс не только центральных слуховых структур, но и ретрокохлеарного невралгического поражения.

3. При двустороннем вовлечении в патологический процесс слуховых нервов и центральных слуховых структур при РС жалобы на одностороннее снижение слуха возникают на стороне большего поражения (хуже слышащего уха).

4. Увеличение нарушений восприятия звука и поражения вестибулярного анализатора по мере развития патологического процесса и нарастания демиелинизирующей и аксональной патологии обуславливают бóльшую выраженность кохлеовестибулярных изменений при вторичном прогрессировании по сравнению с ремиттирующим РС.

5. Ингибитор пресинаптических H_3 -рецепторов гистамина улучшает состояние вестибулярного анализатора при головокружении у больных РС за счет уменьшения центральных нарушений.

Протокол диссертационного исследования «Кохлеовестибулярные нарушения у больных рассеянным склерозом: клиническое, электрофизиологическое, аудиологическое исследование» был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН №03/10 от 27.02.2010.

Апробация работы

Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников II, III сосудистых отделений, V, VI неврологических отделений,

научно-консультативного отделений, отдела эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, лаборатории клинической нейрофизиологии ФГБУ «НЦН» РАМН 29.03.11 г.

Основные результаты и положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на III Сибирской межрегиональной научно-практической конференции (Новосибирск, 2007).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе патент «Способ диагностики ретрокохлеарных и центральных слуховых нарушений» в соавторстве.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 38 таблицами и 19 рисунками. Библиография включает в себя 149 источников, из них 34 отечественных и 115 зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика больных

В настоящей работе представлены результаты клинического неврологического, оториноларингологического и электрофизиологического обследований 70 больных с достоверным диагнозом РС, согласно критериям W.I.McDonald с соавт. (2010). Обследованная группа включала 54 женщины и 16 мужчин, средний возраст которых составил $34,6 \pm 9,4$ года, средняя длительность заболевания $7,04 \pm 6,1$ года (от 1 месяца до 35 лет), оценка по шкале EDSS – $3,7 \pm 1,5$. Контрольную группу составили 41 здоровый обследуемый, из них 27 женщин и 14 мужчин, сопоставимые с группой больных РС по полу и возрасту.

Клиническое обследование больных проводилось в VI неврологическом отделении ФГБУ «НЦН» РАМН. При оценке неврологических проявлений РС была использована шкала оценки состояния функциональных систем J.F.Kurtzke

(1970).

Оториноларингологическое обследование проведено всем больным по общепринятой классической методике, предложенной Н.С.Благовещенской (1990), которая включает в себя следующее:

1. осмотр ЛОР-органов, выявление хронических ЛОР-заболеваний;
2. исследование спонтанных вестибулярных симптомов – головокружения, спонтанного нистагма;
3. экспериментальная вестибулярная вращательная проба на кресле Barany (10 оборотов за 20 с);
4. исследование оптокинетического нистагма;
5. изучение экспериментального нистагма при битермальной калорической пробе с компьютерной обработкой данных (КЭНГ).

Исследование вестибулярной функции проводилось с помощью вестибулярной лаборатории Octavus-4-KCNG (фирма «Hortmann, Neurootometrie», Германия).

Комплексное аудиологическое исследование включало пороговую аудиометрию в обычном и расширенном диапазоне частот (аудиометр GSI 61, США), тимпанометрию и регистрацию акустических рефлексов (тимпанометр TympanStar, Verstion 2, США).

Исследования АСВП проводились в лаборатории клинической нейрофизиологии на приборе Нейро-МВП («Нейрософт», Иваново).

Для сопоставления клинического течения болезни, электрофизиологических изменений и степени очагового поражения по нейровизуализационным данным, результаты КЭНГ и аудиометрии сопоставлялись с изменениями, выявленными при МРТ головного мозга. Учитывались имеющиеся у пациентов результаты МРТ головного мозга.

Все больные, в зависимости от наличия кохлеовестибулярных жалоб, были разделены на подгруппы: с нарушением слуха на момент обследования или в анамнезе – 35 чел. (50%), с головокружением – 27 чел. (39%), без нарушения слуха и головокружения – 8 чел. (11%). Пациенты были также разделены на группы в зависимости от характера течения заболевания и стадии активности патологического процесса (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от течения и стадии РС

	РС со снижением слуха (n=35)	РС с головокружением (n=27)	РС без кохлеовестибулярных жалоб (n=8)
Ремиттирующее течение	26 (74%)	22 (82%)	5 (62,5%)
обострение	20 (77%)	15 (68%)	2 (40%)
ремиссия	6 (23%)	7 (32%)	3 (60%)
ВПРС	9 (26%)	5 (18%)	3 (37,5%)

Для оценки эффективности симптоматической терапии головокружения при РС антагонистом пресинаптических H₃-рецепторов гистамина с помощью КЭНГ 17 пациентов получали препарат в стандартной терапевтической дозе (48 мг в сутки) в течение 4 недель. Среди обследованных пациентов преобладали больные с ремиттирующим течением - 16 человек, с ВПРС – 1 больная. Среди пациентов с ремиттирующим РС 10 чел. были включены после обострения с проведением пульс-терапии метилпреднизолоном при выходе в ремиссию, в стойкой ремиссии – 6 чел. КЭНГ проводилась в динамике: до начала лечения и в течение 5 дней после окончания терапии.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 7,0 (StatSoft Inc., США) для персонального компьютера. Для нормально распределенных признаков вычислялось среднее значение и стандартное отклонение $[M \pm m]$; для количественных признаков, распределение которых не подчинялось законам нормального распределения, вычислялись медиана и интерквартильный размах - нижний 25% и верхний 75%-ный интервалы [нижний квартиль (LQ), верхний квартиль (UQ)]. Сравнение двух независимых групп по одному признаку нормально распределенных количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента, а при распределении, отличном от нормального – с помощью критерия Манна-Уитни. Сравнение трех независимых групп по одному признаку выполнялось по методу Краскела-Уоллиса. Сравнение двух зависимых групп выполнялось с помощью критерия знаков. Взаимосвязь двух признаков анализировалась при помощи корреляционного анализа по Спирмену с вычислением коэффициента корреляции R. Уровень достоверности установлен при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Жалобы больных на нарушение слуха характеризовались заложенностью, снижением слуха, а также остро возникшей односторонней глухотой. На односторонние слуховые нарушения жаловались 26 чел., на двусторонние – 9 чел. Отмеченной особенностью снижения слуха был флюктуирующий характер, а также появление слуховых нарушений то с одной, то с другой стороны. Отмечались как в дебюте, так и на момент осмотра – 14 чел.(40 %) и в анамнезе – 21 чел. (60%).

У 58 пациентов из 70 (83%) был отягощен анамнез по ЛОР-заболеваниям.

При оториноларингологическом осмотре из 70 обследованных пациентов спонтанный нистагм выявлен у достоверно большего количества пациентов - 53 чел. (76%) ($p < 0,001$). При этом, у большинства больных (66%) ($p < 0,001$) выявлен горизонтальный спонтанный нистагм, что согласуется с другими исследованиями (Miller A.E., 2001). Достоверных отличий между числом пациентов с монокулярным нистагмом и без него выявлено не было. Выявление монокулярного нистагма у больных РС, не сопряженное с глазодвигательными нарушениями, свидетельствует о поражении медиального продольного пучка как причины нарушения дружественных ассоциированных движений глаз у обследованных пациентов.

При исследовании оптокинетического нистагма нарушение чередования фаз, неравномерная амплитуда, ослабление его имели место как в горизонтальной, так и в вертикальной плоскостях и отмечены у 55 больных (79%), в единичных случаях оптокинетический нистагм выпадал во всех направлениях, что свидетельствовало о центральном вестибулярном поражении.

В нашем исследовании при проведении экспериментальной вестибулярной вращательной пробы чаще наблюдалась гиперрефлексия (82%), реже - гипорефлексия (14%), в единичных случаях нормальная реакция (4%). Асимметрия поствращательного нистагма с преобладанием по направлению обнаружена у 19 человек из 56, что составило 34%, а у пациентов со снижением слуха асимметрия соответствовала стороне хуже слышащего уха (по лабиринту).

На основании оториноларингологического осмотра были выделены

пациенты с центральным, периферическим и сочетанным вестибулярным синдромом.

Центральный вестибулярный синдром выявлен у 65 чел (93%), который проявлялся множественным спонтанным нистагмом, гиперрефлексией, на фоне отсутствия вестибуловегетативных и вестибулосенсорных реакций, иногда в сочетании с поражением I, V, VII, IX, X черепных нервов, нарушением оптокинетического нистагма.

Клиническая картина периферического вестибулярного синдрома у 3 чел. (4%) складывалась из резких приступов головокружения, сопровождающихся тошнотой, рвотой, падением, иногда потерей сознания, как в сочетании с одновременными слуховыми симптомами, так и без них и характеризовалась односторонним спонтанным нистагмом, с гармоничным отклонением рук и туловища в сторону медленного компонента нистагма, отсутствием нарушений оптокинетического нистагма.

Сочетанный вестибулярный синдром у 2 чел (3%) проявлялся признаками как центрального, так и периферического синдромов.

Таким образом, на основании оториноларингологического осмотра при анализе вестибулярных жалоб, а также при оценке спонтанного, оптокинетического и поствращательного нистагма среди обследованных больных РС наблюдались пациенты с центральным, периферическим и сочетанным вестибулярным синдромом; при этом центральный вестибулярный синдром отмечен у подавляющего большинства (у 65 чел. - 93%).

Компьютерная электронистагмография

КЭНГ проведена всем больным РС (15 мужчин, 55 женщин). Контрольную группу составили 8 здоровых испытуемых, сопоставимых с группой РС по возрасту и полу. При КЭНГ исследовался спонтанный (горизонтальный и вертикальный) и экспериментальный калорический нистагм (с проведением битермальной калорической пробы с использованием 100 мл воды температурой 20°C и 44°C).

Наибольшее количество статистически значимых изменений показателей экспериментального калорического нистагма отмечено в подгруппе больных РС с

головокружением. Кроме этого, у больных РС на стороне снижения слуха и на противоположной стороне достоверно повышены основные показатели вестибулярной функции, что указывает на одновременное поражение проводящих слуховых и вестибулярных путей.

В тоже время в подгруппе больных без кохлеовестибулярных нарушений отмечено изменение частоты экспериментального нистагма без изменения скорости медленной фазы при калоризации горячей и холодной водой (рис 1).

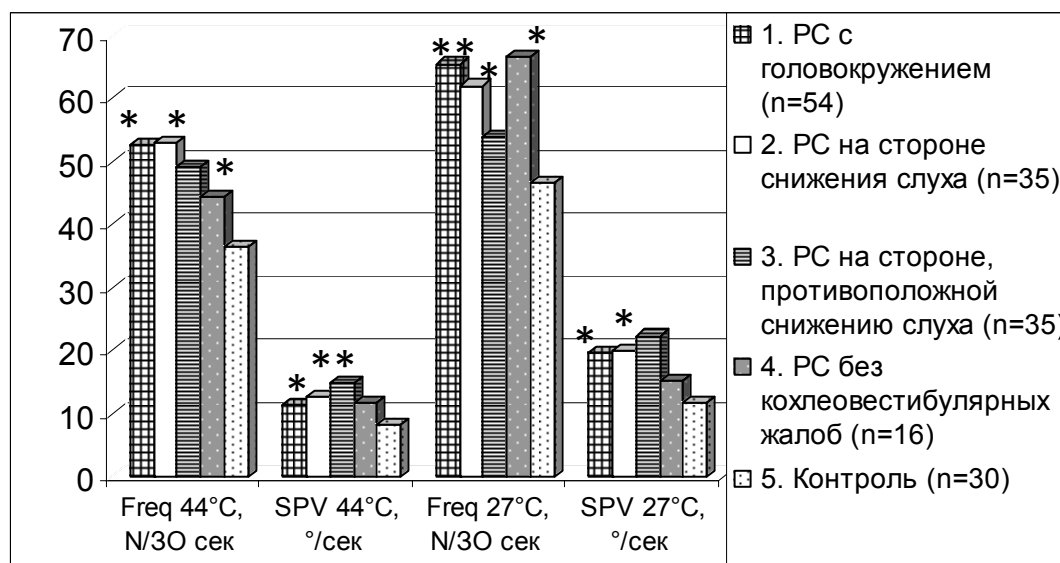


Рисунок 1. Показатели экспериментального калорического нистагма в подгруппах больных РС

Freq 44°C, N/30 сек, Freq 27°C, N/30 сек – частота нистагма при калоризации горячей и холодной водой; SPV 44°C, °/сек; SPV 27°C, °/сек - скорость медленной фазы при калоризации горячей и холодной водой

* - достоверное отличие от группы контроля ($p < 0,05$)

Выявленное в данном исследовании в каждой из выделенных подгрупп повышение частоты экспериментального калорического нистагма отражает супратенториальное поражение, в то время как увеличение скорости медленной фазы, отмеченное в подгруппах со снижением слуха и головокружением, свидетельствует о более выраженном в данных подгруппах субтенториальном уровне поражения, что и определяет развитие кохлеовестибулярной симптоматики.

Изменение большого количества параметров КЭНГ у больных РС на стороне снижения слуха отражают анатомическую близость вестибулярной и кохlearной частей VIII пары черепных нервов, обусловленное расположением ядер в ромбовидной ямке и внутристволовых порций нерва, а также прохождением в виде единого нерва в составе корешка, что, вероятно, является причиной частого

сочетанного вовлечения в патологический процесс при РС обеих частей преддверно-улиткового нерва.

При сравнении параметров КЭНГ независимо от варианта течения РС отмечено увеличение частоты спонтанного нистагма, с тенденцией к максимальным значениям при ВПРС. При ремитирующем РС как в стадии обострения, так и ремиссии также по сравнению с контролем отмечено увеличение частоты и скорости медленной фазы экспериментального нистагма при калоризации горячей и холодной водой; при ВПРС – увеличение частоты экспериментального нистагма при двух температурных режимах калоризации, а также скорость медленной фазы при калоризации горячей водой (рис 2).

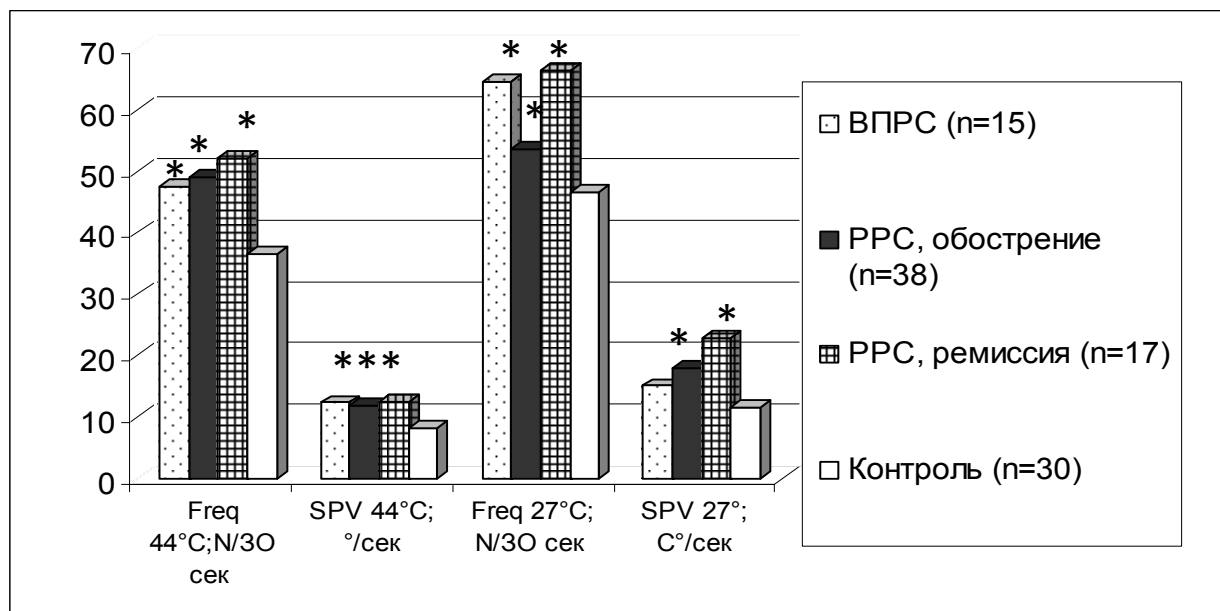


Рисунок 2. Параметры КЭНГ в зависимости от варианта течения и стадии РС

Freq 44°C, N/30 сек, Freq 27°C, N/30 сек – частота нистагма при калоризации горячей и холодной водой; SPV 44°C, °/сек; SPV 27°C, °/сек - скорость медленной фазы при калоризации горячей и холодной водой

* - достоверное отличие от группы контроля ($p < 0,05$)

В настоящем исследовании учитывались и другие качественные характеристики экспериментального калорического нистагма. В целом по группе больных РС и в выделенных подгруппах преобладало число больных с гиперрефлекторной реакцией на калорическую пробу. С высокой частотой выявлен монокулярный экспериментальный калорический нистагм (у 60 чел.-86%), который встречался достоверно чаще у больных РС со снижением слуха и головокружением, чем у пациентов без кохлеовестибулярных жалоб, что четко

позволяет установить связь стволового поражения с наличием кохлеовестибулярных жалоб. Отличительной особенностью подгруппы с жалобами на головокружение явилось статистически значимо большая частота вертикального нистагма, что отражает более грубое поражение вестибулярных ядер именно в данной подгруппе больных.

Приведенные данные подтверждают высокую чувствительность метода КЭНГ при подтверждении диссеминации патологического процесса в пространстве, выявлении поражения вестибулярных образований, а также медиального продольного пучка при РС.

При проведении частотного анализа качественной оценки преобладания нистагма в контрольной группе преобладание нистагма по лабиринту (75%) отмечено в статистически значимо большем количестве наблюдений по сравнению с другими типами преобладания нистагма (по направлению-12,5% или сочетанное-12,5%) ($p < 0,05$). В группе РС в целом и в выделенных подгруппах преобладание нистагма по направлению, по лабиринту или сочетанное встречалось с одинаковой частотой. Кроме этого, в целом по группе больных РС преобладание нистагма по лабиринту отмечалось у статистически значимо меньшего количества пациентов по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Данные об асимметрии вестибулярных реакций при РС также способствуют детализации уровня поражения вестибулярного анализатора: выявленное равномерное распределение пациентов РС в зависимости от преобладания нистагма, вероятно, подтверждает сочетание субтенториального и супратенториального поражения головного мозга при данном заболевании.

Суммируя результаты, полученные при КЭНГ у больных РС, можно заключить, что выявление при РС множественного (горизонтального и вертикального) и монокулярного нистагма при сохранности сенсорных и вегетативных реакций, а также высокая частота гиперрефлексии экспериментальной калорической реакции свидетельствует о преобладании центрального вестибулярного синдрома при данном заболевании, что подтверждает результаты отоларингологического осмотра. При этом отмечены признаки как субтенториального (вертикальный, монокулярный нистагм, изменение скорости медленной фазы экспериментального калорического

нистагма), так и супратенториального поражения (изменение частоты экспериментального калорического нистагма). Изменения, свидетельствующие о наибольшей выраженности поражения вестибулярных образований, отмечены именно при наличии жалоб на головокружение. У пациентов, предъявлявших жалобы на снижение слуха отмечено одновременное поражение проводящих слуховых и вестибулярных путей.

Таким образом, КЭНГ является чувствительным методом подтверждения диссеминации патологического процесса в пространстве при РС и выявления различной степени поражения вестибулярного анализатора.

Комплексное аудиологическое обследование

Расширенное комплексное аудиологическое обследование выполнено 52 больным РС (11 мужчин, 41 женщины), в том числе 42 чел. с ремиттирующим РС и 10 чел. с ВПРС. Контрольную группу составили 18 здоровых испытуемых, сопоставимых с группой РС по возрасту и полу.

У большинства больных РС не было обнаружено разрыва между порогом воздушной и костной проводимости, а при тимпанометрии была получена тимпанограмма типа А у 39 больных и типа As - у 13, что свидетельствовало об отсутствии патологии среднего уха и нормальном функционировании слуховой трубы и исключало кондуктивную форму тугоухости.

По результатам аудиометрии, как тональной пороговой, так и в расширенном диапазоне частот – высокочастотной аудиометрии, у пациентов с РС с кохлеарными жалобами на стороне хуже слышащего уха и на противоположной стороне, при наличии головокружения, а также и в группе пациентов без подобных жалоб, по сравнению с контрольной группой, выявлено повышение порога восприятия звука на всех частотах, однако более выраженное повышение порогов воздушной проводимости характерно для высоких частот (12,5 и 16 кГц), что типично для сенсоневральной тугоухости (табл. 2).

Таблица 2

Сопоставление параметров аудиометрии в обследованных группах больных РС

Частоты	1. РС на стороне снижения слуха (n=54)	2. РС на стороне, противоположной снижению слуха (n=54)	3. РС с головокружением (n=38)	4. РС без кохлеовестибулярных жалоб (n=16)	Контроль (n=36)	p
125 Гц	15,0* [10,0;27,5]	10,0* [10,0;15,0]	10,0* [5,0;15,0]	12,5* [10,0;15,0]	0,0 [0,0;5,0]	<0,01 _{1-2, 1-3}
500 Гц	20,0* [10,0;20,0]	10,0* [10,0;20,0]	10,0* [5,0;15,0]	12,5* [10,0;15,0]	0,0 [0,0;0,0]	<0,05 ₁₋₂ <0,01 ₁₋₃
1 кГц	10,0* [5,0;17,5]	10,0* [10,0;10,0]	10,0* [5,0;10,0]	10,0* [5,0;10,0]	0,0 [0,0;5,0]	-
2 кГц	10,0* [5,0;20,0]	10,0* [5,0;10,0]	5,0* [0,0;10,0]	5,0* [0,0;5,0]	0,0 [0,0;0,0]	<0,01 ₁₋₄ <0,05 ₁₋₃
4 кГц	10,0* [5,0;27,5]	10,0* [10,0;15,0]	5,0* [0,0;10,0]	10,0* [5,0;20,0]	0,0 [0,0;5,0]	<0,01 ₂₋₄ <0,05 ₁₋₃
8 кГц	10,0* [5,0;25,0]	10,0* [0,0;15,0]	10,0* [0,0;15,0]	7,5* [0,0;10,0]	0,0 [0,0;5,0]	-
12,5 кГц	30,0* [10,0;50,0]	17,5* [5,0;40,0]	7,5* [0,0;20,0]	5,0 [0,0;20,0]	0,0 [0,0;0,0]	<0,01 ₁₋₄ <0,01 ₁₋₃
16 кГц	50,0* [37,5;60,0]	35,0* [10,0;50,0]	30,0* [10,0;40,0]	35,0* [0,0;40,0]	0,0 [0,0;5,0]	<0,01 ₁₋₄ <0,05 _{1-2, 1-3}

*-достоверное отличие от группы контроля ($p < 0,05$)

n - число протестированных ушей

Представленные данные согласуются с результатами других авторов, выявившими в качестве наиболее типичных изменений аудиограммы при РС нарушения в области высоких частот (Antonelli A.R., De Mitri T., 1963).

При сопоставлении параметров высокочастотной аудиометрии в зависимости от характера течения РС было показано, что при ремиттирующем и ВПРС, по сравнению с контрольной группой, повышение порогов на аудиограммах наблюдались у пациентов на всех частотах стимуляции.

При сопоставлении параметров аудиометрии при ремиттирующем РС и ВПРС между собой, при вторично-прогредиентном РС пороги были статистически значимо выше по всей частотной шкале. По результатам акустической рефлексометрии, которая является ценным диагностическим тестом для топической диагностики нарушений слуха (в частности, дает возможность разграничения кохлеарных и ретрокохлеарных нарушений), у подавляющего большинства больных РС зафиксировано значительное повышение абсолютных и относительных порогов

акустического рефлекса, а также частое его выпадение, что является характерным именно для ретрокохлеарного невралгического поражения и позволило исключить сенсорный компонент. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях. Так изменение порога акустического (стапедиального) рефлекса на стимул чистым тоном описан у 13-69% пациентов с РС (Hunnley M., Jerger J.F., Rivera V.M., 1983), билатеральное отсутствие акустического рефлекса выявлено у 20% больных РС (Bosatra A., Russolo M., 1976).

При сопоставлении параметров акустической рефлексометрии у больных со снижением слуха с подгруппами пациентов с головокружением и без кохлеовестибулярных жалоб в первой подгруппе достоверно преобладало число пациентов с признаками вовлечения слухового нерва с одной или двух сторон и центральных слуховых структур с одной или двух сторон. В других подгруппах подобных отличий не выявлено, хотя подгруппа пациентов без кохлеовестибулярных жалоб была малочисленной, что, возможно, объясняет отсутствие статистически значимых различий (табл. 3).

Таблица 3

Результаты акустической рефлексометрии у больных РС

Изменения акустических рефлексов (повышение порога/отсутствие)	Больные РС с одно- или двусторонним снижением слуха (n=24 чел)	Больные РС с головокружением (n=21 чел)	Больные РС без кохлеовестибулярных жалоб (n=5 чел)
1. Ипсилатеральный рефлекс с одной/двух сторон, контрлатеральный рефлекс с одной/двух сторон	16 чел. (67%)	9 чел. (43%)	3 чел. (60%)
2. Контрлатеральный рефлекс с одной или двух сторон	4 чел. (17%)	6 чел. (29%)	1 чел. (20%)
3. Ипси- и контрлатеральный рефлекс с одной стороны (диагональный тип)	1 чел (4%)	2 чел (9%)	
4. Ипсилатеральный рефлекс с одной стороны, контрлатеральный - с другой стороны (вертикальный тип)	1 чел. (4%)	2 чел (9%)	1 чел (20%)
5. Ипсилатеральный рефлекс с одной стороны	-	1 чел (5%)	-
6. Норма	2 чел (8%)	1 чел (5%)	-

p	<0,01 _{1-2, 1-3, 1-4, 1-6}	<0,05 _{1-3, 1-4, 1-6}	–
---	-------------------------------------	--------------------------------	---

Необходимо подчеркнуть, что при жалобах на одностороннее снижение слуха отмечена тенденция или достоверное преобладание пациентов с двусторонними изменениями ипси- и конрлатеральных акустических рефлексов.

Полученные данные свидетельствуют, с одной стороны, о высокой частоте сочетанного вовлечения в патологический процесс центральных структур и слуховых нервов при РС даже у пациентов без слуховых нарушений, с другой стороны, все же подчеркивают роль подобного сочетанного поражения в развитии кохлеарных нарушений при РС.

Значение ретрокохлеарного поражения в развитии слуховых нарушений при РС подтверждается и другими работами. Так, результаты проведенного комплексного исследования с целью локализации уровня поражения слуховых путей при РС с острым нарушением слуха позволили предположить нарушение синхронизации на уровне первого слухового нейрона (Marangos N., 1996). Наличие очагов демиелинизации в зонах входа корешка VIII нерва по данным МРТ также описано при РС с кохлеарными нарушениями (Barratt H.J. et al., 1988). Наконец, ретрокохлеарное поражение, которое может быть связано с Т-клетками, экспрессирующими Т-клеточный рецептор Vbeta8, показано и при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите. Полученные данные позволили авторам высказать предположение, что небольшая доля антиген-специфических Т-клеток мигрирует и распространяется в ретрокохлеарных очагах, приводя к нарушению слуха (Cheng K.C. et al., 1998).

Акустические стволовые вызванные потенциалы

Исследование АСВП проведено 62 больным РС (12 мужчин, 50 женщин). Контрольную группу составили 15 здоровых испытуемых, сопоставимых с группой РС по возрасту и полу.

Важно отметить, что из 9 чел с двусторонним жалобами на нарушение слуха (от 34 чел. – 26%) увеличение латентности I пика отмечено только у 3 чел.(33%); у 2-х пациентов параметры латентности I пика находились в пределах нормы, у 4 чел. (44%) выявлено увеличение III или IV или V пиков.

Из 25 чел. с односторонним нарушением слуха увеличение латентности I пика выявлено у 6 чел. (24%). Из оставшихся 19 чел. с односторонним нарушением слуха с нормальными параметрами латентности I пика увеличение латентности III или IV или V только на стороне поражения отмечено у 5 чел. (26%), на противоположной стороне – у 2 чел. (10%), с двух сторон – у 11 чел. (58%), т.е. отмечена тенденция или достоверное преобладание ($p=0,05$) пациентов с двусторонними нарушениями проведения на центральном уровне при односторонних жалобах на снижение слуха.

Сопоставление межпиковых интервалов АСВП в выделенных подгруппах приведено в табл. 4.

Таблица 4

Сопоставление межпиковых интервалов АСВП в обследованных подгруппах больных РС

Параметры АСВП	1. РС на стороне снижения слуха (n=35)	2. РС на стороне, противоположной снижению слуха (n=35)	3. РС с головокружением (n=54)	4. РС без снижения слуха и без головокружения (n=16)	5. Контроль (n=30)
интервалы I-III, мс	2,2* [2,1-2,5]	2,2 [2,1-2,3]	2,1 [2,0-2,2]	2,3 [2,1-2,6]	2,1 [2,0-2,3]
интервалы III-V, мс	1,9 [1,8-2,2]	2,0 [1,8-2,2]	2,0* [2,0-2,2]	2,1* [1,9-2,5]	1,9 [1,7-2,0]
интервалы I-V, мс	4,3* [4,0-4,6]	4,2 [3,9-4,5]	4,1 [3,9-4,4]	4,4* [4,1-5,0]	4,1 [3,9-4,2]

*- $p<0,05$

Приведенные данные позволяют расценить выявленное у больных РС на стороне снижения слуха увеличение межпикового интервала I-III как результат ретрокохлеарного неврального поражения с участием центральных слуховых структур (до нижней части моста), что и приводит к увеличению межпикового интервала I-V при нормальном интервале III-V.

В тоже время в подгруппе больных РС с головокружением и без кохлеовестибулярных жалоб выявленное удлинение межпикового интервала III-V указывает на центральный характер процесса (поражение ствола мозга между

нижним мостом и средним мозгом), что и обуславливает увеличение I-V межпикового интервала в подгруппе пациентов без слуховых и вестибулярных жалоб.

Необходимо отметить, что при односторонних жалобах на снижение слуха оимечена тенденция к преобладанию пациентов с двусторонними нарушениями проведения на центральном уровне. Подобная диссоциация (по данным АСВП и акустической рефлексометрии у пациентов с жалобами на одностороннее снижение слуха выявлен двусторонний характер поражения слуховых путей преддверно-улитковых нервов и центральных слуховых структур) может быть объяснена появлением кохлеарных жалоб на стороне большего поражения (с учетом приведенных выше данных высокочастотной аудиометрии, согласно которым достоверные отличия в области наиболее высоких частот (16 кГц) выявлены при сравнении подгруппы больных РС на стороне снижения слуха с другими выделенными подгруппами).

Таким образом, при развитии слуховых нарушений при РС и по данным АСВП показана важная роль сочетанного ретрокохлеарного невралного поражения и вовлечения в патологический процесс центральных слуховых структур.

Сопоставление результатов электрофизиологических исследований с данными МРТ головного мозга

В зависимости от наличия очагов при магнитно-резонансной томографии в стволе головного мозга и в белом веществе полушарий головного мозга пациенты с РС (63 человека) были разделены на две группы: у 49 человек определялись очаговые изменения в стволе головного мозга и в полушариях, у 14 выявлены только полушарные очаги. При сопоставлении наличия и локализации очагов демиелинизации в подгруппах больных РС с жалобами на снижение слуха и головокружение у большинства больных в этих подгруппах был выявлен очаговый демиелинизирующий процесс в варолиевом мосту и продолговатом мозге, с большей частотой – в варолиевом мосту (табл. 5).

Таблица 5

Распределение больных в зависимости от локализации очагового поражения головного мозга по данным МРТ

Очаги в стволе головного мозга	1. Больные РС со снижением слуха(n=29)	2. Больные РС с головокружением(n=26)
I. Варолиев мост	23 (79%)	17 (65%)
Справа	8	5
Слева	9	7
двусторонние	6	5
II. Продолговатый мозг	2 (7%)	2 (8%)
III. Нет очагов	4 (14%)	7 (27%)
p-п	<0,001	<0,001

При сопоставлении асимметрий вестибулярных реакций установлено, что преобладание нистагма по лабиринту у пациентов с очаговым поражением головного мозга встречалось в 51%, преобладание по направлению в 23% ($p<0,01$), преобладание по направлению отмечено при отсутствии очагов в стволе головного мозга достоверно чаще, чем при их наличии (50% и 23% соответственно) ($p<0,05$).

При сопоставлении параметров высокочастотной аудиометрии в зависимости от наличия очагового поражения ствола головного мозга у пациентов с очагами в стволе были достоверно выше пороги восприятия на частотах 2 кГц и 16 кГц. ($p<0,05$).

Таким образом, сопоставление результатов электрофизиологических исследований с результатами МРТ головного мозга, выявившей очаговый демиелинизирующий процесс в варолиевом мосту и продолговатом мозге (с бóльшей частотой - в варолиевом мосту), у большинства больных РС с жалобами на снижение слуха и головокружение, продемонстрировало связь очагового поражения мозга с асимметрией вестибулярных реакций, а также с результатами аудиометрии в диапазоне наиболее высоких частот.

Таким образом, продемонстрирована связь очагового поражения ствола головного мозга с асимметрией вестибулярных реакций по лабиринту.

Результаты симптоматического лечения головокружения у больных РС ингибитором пресинаптических H_3 -рецепторов гистамина

В данном исследовании приняли участие 17 больных РС, в том числе 13 женщин и 4 мужчин, предъявлявших жалобы на головокружение. Средний возраст составил $31,2 \pm 9,5$ года, средняя длительность заболевания $6,1 \text{ лет} \pm 6,4$, оценка по

шкале EDSS – $3,8 \pm 0,8$.

На фоне лечения в течение месяца блокатором пресинаптических H_3 -рецепторов гистамина отмечено существенное уменьшение выраженности жалоб на головокружение. Уменьшение головокружения сопровождалось минимальным количеством побочных эффектов - не отмечено выраженной сонливости и седативного эффекта.

При оценке различных КЭНГ-характеристик после терапии ингибитором пресинаптических H_3 -рецепторов гистамина отмечено статистически достоверное снижение частоты монокулярного нистагма (с 94% до 53%), в то время как гиперрефлекторный характер пробы, частота вертикального нистагма и пауз значимо не изменились.

При калорической пробе у больных РС после лечения антагонистом H_3 -рецепторов гистамина статистически значимо снизилась скорость медленной фазы нистагма при калоризации как горячей, так и холодной водой, уменьшилась амплитуда при холодной калоризации ($p < 0,05$).

Таким образом, при оценке эффективности ингибитора пресинаптических H_3 -рецепторов гистамина у больных РС с головокружением, при использовании КЭНГ, были получены результаты четко подтверждающие улучшение состояния вестибулярного анализатора, в том числе и за счет центрального влияния на уровне вестибулярных ядер в стволе головного мозга. Об этом свидетельствует уменьшение скорости медленной фазы экспериментального калорического нистагма, которая зависит непосредственно от лабиринтного афферентного потока и имеет стволное происхождение. Вероятно, именно влияние ингибитора пресинаптических H_3 -рецепторов гистамина на ядра вестибулярного нерва приводит к уменьшению нарушений вестибуло-глазодвигательных связей, что находит свое отражение в урежении частоты монокулярного нистагма на фоне терапии данным препаратом.

Представленные данные согласуются с результатами других исследований, согласно которым при терапии блокатором пресинаптических H_3 -рецепторов гистамина при головокружении наиболее выраженная положительная динамика отмечена как количественных, так и качественных параметров, имеющих центральное происхождение (Kantor L., Jurkiewicz D., 2006).

ВЫВОДЫ

1. Слуховые нарушения, в том числе и на субклиническом уровне, являются частым симптомом при РС, отличаются значительной вариабельностью степени выраженности, флюктуирующим характером, могут быть одно- и двусторонними, развиваться как в дебюте, так и при достоверном РС.

2. Вестибулярные нарушения при РС, в том числе и по данным компьютерной электронистагмографии, характеризуются преобладанием центрального вестибулярного синдрома, в рамках которого у больных с кохлеовестибулярными жалобами четко отмечены признаки не только супратенториального, но и субтенториального поражения.

3. Расширенное комплексное аудиологическое обследование больных РС свидетельствует о высокой частоте сочетанного вовлечения в патологический процесс не только центральных слуховых структур, но и ретрокохлеарного невралного поражения, наиболее типичного при наличии клинических слуховых нарушений.

4. Диссоциация между объективными данными (при регистрации акустических стволовых вызванных потенциалов, акустической рефлексометрии) за двустороннее вовлечение в патологический процесс слуховых нервов и центральных слуховых структур и субъективным односторонним снижением слуха обусловлена появлением кохлеарных жалоб на стороне большего поражения (хуже слышащего уха).

5. Анатомическая близость вестибулярной и слуховой порций преддверно-улиткового нерва приводит к их частому сочетанному вовлечению в патологический процесс при РС.

6. Выраженность изменений кохлеовестибулярных электрофизиологических показателей при вторично-прогрессирующем по сравнению с ремиттирующим РС отражает увеличение нарушений восприятия звука и поражения вестибулярного анализатора по мере развития патологического процесса, что может быть обусловлено как демиелинизирующей, так и аксональной патологией.

7. Эффективность ингибитора пресинаптических H_3 -рецепторов

гистамина при головокружении у больных РС, подтвержденная по данным КЭНГ, обусловлена улучшением состояния вестибулярного анализатора и уменьшением нарушений, имеющих центральное происхождение.

Практические рекомендации

1. Акустическая рефлексометрия, высокочастотная аудиометрия и компьютерная электронистагмография являются чувствительными диагностическими тестами при выявлении слуховой и вестибулярной недостаточности при РС, в том числе и на субклинической уровне, и могут быть использованы для верификации характера вовлечения кохлеовестибулярных структур в патологический процесс.

2. В оториноларингологической практике при выявлении сенсоневральной тугоухости неясного генеза при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность демиелинизирующего характера процесса.

3. Ингибитор пресинаптических H_3 -рецепторов гистамина при головокружении при РС эффективно улучшает состояние вестибулярного анализатора, уменьшает нарушения, имеющие центральное происхождение, что подтверждает необходимость его назначения при данной патологии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. И.А.Завалишин, А.В.Переседова, Н.И.Стойда, Н.С.Алексеева, Т.С.Гулевская, О.Е.Гурьянова, Н.Ш.Арзуманян, Д.Д.Елисеева, О.В.Трифенова, В.В.Брюхов. Вопросы диагностики и лечения рассеянного склероза // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. 2011. – Т.111– №6. – С. 88-95.
2. Н.А.Дайхес, В.И.Попадюк, Н.С.Алексеева, И.М.Кириченко, Н.Ш.Арзуманян, А.М.Клочков. Значение очагового поражения головного мозга в развитии вестибулярных и слуховых нарушений у больных рассеянным склерозом. // **Вестник Российского университета дружбы народов. Серия Медицина**. – 2011 – №4.– С. 87-93.
3. Н.А.Дайхес, Н.С.Алексеева, И.М.Кириченко, Н.Ш.Арзуманян. Нарушение вестибулярной функции у больных рассеянным склерозом // **Российская оториноларингология**. 2011 – № 6. – С. 63-69.
4. А.В.Переседова, Н.С.Алексеева, И.М.Кириченко, М.В.Кротенкова,

- Р.Н.Коновалов, О.Ю.Реброва, Е.К.Алексеев, Н.Ш.Арзуманян, И.А.Завалишин. Вестибулокохлеарные нарушения при рассеянном склерозе. // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С. Корсакова. Рассеянный склероз, приложение к журналу. – 2006. – №3 – С. 73-80.
5. Н.С.Алексеева, И.М.Кириченко, А.В.Переседова, П.А.Федин, Н.Ш.Арзуманян, О.С.Корепина, А.М.Клочков. Расширенное аудиологическое обследование в диагностике слуховых нарушений у больных рассеянным склерозом. // Вестник оториноларингологии. Материалы V Всероссийской конференции оториноларингологов. – Приложение к журналу. – 2006. №5. – С. 135-136.
 6. А.В.Переседова, А.М.Клочков, Н.С.Алексеева, И.М.Кириченко, М.В.Кротенкова, Р.Н.Коновалов, О.Ю.Реброва, Е.К.Алексеев, Н.Ш.Арзуманян, И.А.Завалишин. // Вестибулярные нарушения при рассеянном склерозе. Сборник тезисов IX Всероссийского съезда неврологов. – 2006. – С.301.
 7. Н.Ш.Арзуманян, Н.С.Алексеева, И.М.Кириченко, О.С.Корепина, И.А.Завалишин. Нарушения слуха у больных рассеянным склерозом. // Материалы III Сибирской межрегиональной научно-практической конференции, Новосибирск. – 2007. – С. 84-85.
 8. Н.С.Алексеева, А.В.Переседова, И.А.Завалишин, Н.Ш.Арзуманян. Компьютерная электронистагмография в диагностике вестибулярных нарушений и оценке эффективности бетасерка при лечении больных рассеянным склерозом. // Материалы III Сибирской межрегиональной научно-практической конференции, Новосибирск. – 2007. – С. 80-83.
 9. И.М.Кириченко, Н.А.Дайхес, А.В.Пашков, Н.С.Алексеева, И.А.Завалишин, А.В.Переседова, Н.Ш.Арзуманян. Ранняя диагностика слуховых нарушений, обусловленных рассеянным склерозом. // Российская оториноларингология. Всероссийская научно-практическая конференция «100 лет Российской оториноларингологии: достижения и перспективы». Приложение №1. Санкт-Петербург. – 2008. – С. 278-282.
 10. И.А.Завалишин, Н.С.Алексеева, И.М.Кириченко, Н.Ш.Арзуманян. Нарушения слуха у пациентов с рассеянным склерозом. Hearing impairment in patients with multiple sclerosis. EFNS, 2008. // Европейский Журнал Неврологии (European Journal of Neurology, vol.15, supp.3, 2008). Тезисы XII Конгресса Европейской

Федерации Неврологических обществ. Испания, Мадрид. – 2008. – С. 351.

11. Н.С.Алексеева, И.М.Кириченко, Н.Ш.Арзуманян, И.А.Завалишин, А.В.Переседова, Н.А.Дайхес, А.В.Пашков. Дифференциально-диагностические критерии слуховых расстройств демиелинизирующего и сосудистого генеза. // Российская оториноларингология. Материалы Всероссийской конференции оториноларингологов. 2010. –Приложение №2. – С. 43-48.

Список патентов, оформленных по теме диссертации:

1. Н.С.Алексеева, И.А.Завалишин, Н.Ш.Арзуманян. Способ диагностики ретрокохлеарных и центральных слуховых нарушений. // Патент № 2402266 от 04.08.2009.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АСВП - акустические стволовые вызванные потенциалы

ВПС - вторично-прогрессирующий рассеянный склероз

ГЭБ - гематоэнцефалический барьер

КЭНГ - компьютерная электронистагмография

МРТ – магнитно-резонансная томография

РС - рассеянный склероз

ЦНС - центральная нервная система