



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

Klinikinės medicinos institutas Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinika

Gerda Grigucevičiūtė, VI kursas, 3 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Klausos pokyčiai sergantiems reumatinėmis ligomis
Hearing Changes in Patients With Rheumatic Diseases

Darbo vadovas

Instituto direktorius, klinikos vadovas

doc. dr. Justinas Ivaška

prof. dr. Eugenijus Lesinskas

Vilnius, 2025 m.

gerda.griguceviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

1. SANTRUMPOS	3
3. SUMMARY	5
4. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA	6
5. ĮVADAS	7
6. REUMATINIŲ LIGŲ SUKELIAMŲ KLAUSOS POKYČIŲ PATOGENEZĖ	9
7. REUMATOIDINIS ARTRITAS	10
7.1 Reumatoidinio artrito apibrėžimas, paplitimas ir rizikos veiksniai	10
7.2 Reumatoidinio artrito sukeliama klausos pokyčiai.....	11
8. SISTEMINĖ RAUDONOJI VILKLIGĖ	16
8.1 Sisteminės raudonosios vilkligės apibrėžimas, paplitimas ir rizikos veiksniai	16
8.2 Sisteminės raudonosios vilkligės sukeliama klausos pokyčiai.....	17
9. SJOGRENO SINDROMAS	19
9.1 Sjogreno sindromo apibrėžimas, paplitimas ir rizikos veiksniai	19
9.2 Sjogreno sindromo sukeliama klausos pokyčiai.....	19
10. BECHČETO LIGA	21
10.1 Bechčeto ligos apibrėžimas, paplitimas ir rizikos veiksniai	21
10.2 Bechčeto ligos sukeliama klausos pokyčiai	21
11. SISTEMINĖ SKLEROZĖ	22
11.1 Sisteminės sklerozės apibrėžimas, paplitimas ir rizikos veiksniai	22
11.2 Sisteminės sklerozės sukeliama klausos pokyčiai	23
12. ANKILOZINIS SPONDILITAS	25
12.1 Ankilozinio spondilito apibrėžimas, paplitimas ir rizikos veiksniai.....	25
12.2 Ankilozinio spondilito sukeliama klausos pokyčiai	25
13. KOGANO SINDROMAS	27
13.1 Kogano sindromo apibrėžimas, paplitimas ir rizikos veiksniai	27
13.2 Kogano sindromo sukeliama klausos pokyčiai	27
14. GRANULOMATOZĖ SU POLIANGITU	28
14.1 Granulomatozės su poliangitu apibrėžimas, paplitimas ir rizikos veiksniai.....	28
14.2 granulomatozės su poliangitu sukeliama klausos pokyčiai	28
15. OTOTOKSIŠKUMAS	29
16. REUMATINIŲ LIGŲ SUKELTŲ KLAUSOS POKYČIŲ GYDYMAS	32
17. REZULTATAI IR JŲ APIBENDRINIMAS	33
18. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI	34
19. LITERATŪROS SĄRAŠAS	34

1. SANTRUMPOS

ANCA – antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai

Anti-CCP – antikūnai prieš ciklinį citrulinizuotą peptidą

AS – ankilozinis spondilitas

BASDAI – ankilozinio spondilito ligos aktyvumo indeksas (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

BASFI – ankilozinio spondilito funkcinis indeksas (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*)

BL – Bechčeto liga

DAS28 – ligos aktyvumo indeksas (angl. *Disease Activity Score 28*)

dB – decibelas

DPOAE – iškraipymų rezultato otoakustinės emisijos (angl. *Distortion Product Otoacoustic Emissions*)

ERAP1 – endoplazminio tinklo aminopeptidazė 1 (angl. *Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase*).

GKK – gliukokortikoidai

Hz – hercas

IL – interleukinas

MMP – maktrikso metaloproteinazės

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo

RA – reumatoidinis artritas

RF – reumatoidinis faktorius

SDI – ligos pažaidos indeksas (angl. *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*)

SRV – sisteminė raudonoji vilkligė

Ss – Sjogreno sindromas

SS – sisteminė sklerozė

TNF-alfa – naviko nekrozės faktorius alfa (angl. *Tumor Necrosis Factor Alpha*)

RARBIS – reumatoidinio artrito sunkumo vertinimo indeksas, remiantis mediciniais duomenimis (angl. *Rheumatoid Arthritis Records-Based Index of Severity*)

ŽLA – žmogaus leukocitų antigenai (angl. *Human Leukocyte Antigen*)

2. SANTRAUKA

Įvadas. Pagal Pasaulio sveikatos organizacijos pateikiamus duomenis, 1,5 milijardo žmonių visame pasaulyje turi įvairaus laipsnio klausos pažeidimus. Stebimas šių rodiklių didėjimas ir prognozuojama, kad iki 2050 metų šis skaičius pasieks apie 2,5 milijardo asmenų. Sergant reumatinėmis ligomis gali pasireikšti vidurinės bei vidinės ausies pakenkimo sąlygoti klausos pokyčiai. Pažeidimą lemia autoimuniniai ir uždegiminiai procesai bei pagrindinės ligos gydymui skiriami ototoksiniai medikamentai.

Darbo tikslas. Apžvelgti mokslinę literatūrą apie įvairias reumatines ligas, galinčias sukelti klausos pokyčius, aprašyti sukeliamų klausos sutrikimų tipus, jų patogenezės mechanizmus bei gydymo galimybes.

Metodai. Atliekant aprašomojo pobūdžio literatūros apžvalgą mokslinių publikacijų paieška atlikta naudojantis PubMed ir Google Scholar duomenų bazėmis. Literatūros šaltinių atrankai vykdyta išplėstinė paieška anglų kalba įrašius raktinius žodžius: „hearing loss“, „deafness“, „hearing impairment“, „hearing changes“, „rheumatic diseases“, „autoimmune inner ear disease“, „systemic autoimmune diseases“, „rheumatoid arthritis“, „Sjogren syndrome“, „systemic lupus erythematosus“, „Behcet disease“, „systemic sclerosis“, „ankylosing spondylitis“, „Cogan syndrome“, „granulomatosis with polyangiitis“, „Wegener’s granulomatosis“. Įtraukti 2015–2025 metais publikuoti straipsniai. Atmestos publikacijos parašytos ne anglų kalba. Atrinkti darbo temą bei turinį atitinkantys straipsniai.

Rezultatai. Mokslinėje literatūroje aprašoma, jog reumatinės ligos, tokios kaip reumatoidinis artritas, Sjogreno sindromas, sisteminė raudonoji vilkligė, ankilozinis spondilitas, Bechčeto liga, Kogano sindromas, sisteminė sklerozė bei granulomatozė su poliangitu gali pasireikšti klausos ir pusiausvyros organo pažeidimu. Dominuojantis klausos sutrikimo tipas šių patologijų atveju yra neurosensorinis, tačiau gali pasireikšti ir kondukcinio bei mišraus tipo pažeidimai. Daugeliu atvejų klausos pokyčius sąlygoja autoimuniniai procesai, rečiau – ausies klausomųjų kauliukų ar ausies trimito pažeidimas, vidurinės ausies uždegimai ir ototoksinių vaistų poveikis. Sergant reumatinėmis ligomis klausos pokyčių eiga varijuoja – nuo lėtai progresuojančių iki ūmiai pasireiškiančių. Šios patologijos gali apimti ne tik aukštų, bet ir vidutinių bei žemų dažnių diapazoną.

Išvados. Klausos pokyčiai yra reikšminga ir nepakankamai įvertinama reumatinių ligų klinikinė išraiška. Prikurtimas neigiamai veikia pacientų socialinį gyvenimą bei emocinę gerovę ir sąlygoja ekonominę naštą sveikatos priežiūros sistemai. Vertinant klausos sutrikimus, reumatinės ligos turi būti įtraukiamos į diferencinę diagnostiką. Literatūroje pabrėžiama ankstyvos diagnostikos ir

individualaus gydymo svarba, siekiant sumažinti klausos sutrikimų dažnį ir pagerinti pacientų gyvenimo kokybę.

Raktažodžiai. Reumatinės ligos, neurosensorinis klausos sutrikimas, kondukcinis klausos sutrikimas, kurtumas.

3. SUMMARY

Introduction. According to reports from the World Health Organization, approximately 1.5 billion people worldwide experience hearing loss of varying degree. It is estimated that by the year 2050, the global prevalence will reach nearly 2.5 billion individuals. Rheumatic diseases can lead to auditory impairments by causing damage to the middle or inner ear. The etiology of these changes is multifactorial, involving autoimmune and inflammatory mechanisms, as well as the administration of ototoxic medications for the management of the underlying disease.

Aim. To review scientific literature on rheumatic diseases associated with hearing loss, describing the types of hearing impairment caused, their pathogenesis and treatment options.

Methods. A literature search was conducted using PubMed and Google Scholar databases. An advanced search was performed using the keywords in English: "hearing loss", "deafness", "hearing impairment", "hearing changes", "rheumatic diseases", "autoimmune inner ear disease", "systemic autoimmune diseases", "rheumatoid arthritis", "Sjogren syndrome", "systemic lupus erythematosus", "Behcet disease", "systemic sclerosis", "ankylosing spondylitis", "Cogan syndrome", "granulomatosis with polyangiitis", "Wegener's granulomatosis". The review included articles written in English and published between year 2015-2025. Only studies relevant to the topic and content of the research were selected for inclusion.

Results. The scientific literature describes that rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, Behcet's disease, Cogan's syndrome, systemic sclerosis, and granulomatosis with polyangiitis may present with auditory system impairment. The predominant type of hearing loss observed in these pathologies is sensorineural, although conductive and mixed types have also been reported. In the majority of cases, hearing loss is associated with autoimmune-mediated inner ear damage. Less frequently, it may result from damage to the ossicles or Eustachian tube, otitis media and exposure to ototoxic drugs. The progression of hearing impairment in rheumatic diseases vary, ranging from a gradual onset to an acute manifestation. It has been demonstrated, that these changes could have an impact on both – high and low frequency ranges.

Conclusions. Hearing changes represent a significant, yet often underrecognized, clinical manifestation of rheumatic diseases. Hearing loss negatively impacts patients' social and emotional well-being, while also contributing to the economic burden on the healthcare system. In the assessment of hearing impairment, rheumatic diseases should be considered in the differential diagnosis. Literature emphasizes the importance of early diagnosis and personalised treatment in reducing the incidence of hearing impairment and improving patients' quality of life.

Keywords. Rheumatic diseases, sensorineural hearing loss, conductive hearing loss, deafness.

4. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

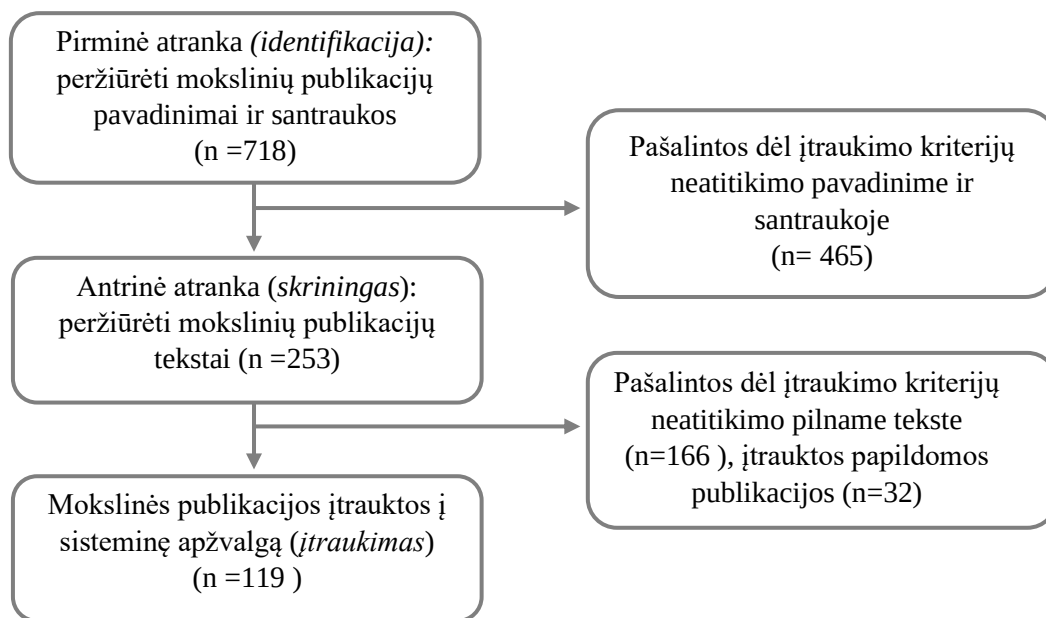
Mokslinių literatūros šaltinių apžvalga atlikta „PubMed“ (MEDLINE) ir „Google Scholar“ duomenų bazių paieškos sistemose. Publikacijų paieška vykdyta 2024 metų spalio – 2025 metų kovo mėnesiais. Naudota išplėstinės paieškos strategija įrašant raktinių žodžių kombinacijas anglų kalba su loginiais operatoriais: „hearing loss OR deafness OR hearing impairment OR hearing changes AND rheumatic diseases OR autoimmune inner ear disease OR systemic autoimmune diseases OR rheumatoid arthritis OR Sjogren syndrome OR systemic lupus erythematosus OR Behcet disease OR systemic sclerosis OR ankylosing spondylitis OR Cogan syndrome OR granulomatosis with polyangiitis OR Wegener's granulomatosis”.

Įvedus pasirinktus raktažodžius mokslinėse duomenų bazėse iš viso gauti 3126 publikuoti darbai. Pagal atmetimo kriterijus pašalinti senesni nei 10 metų ir ne anglų kalba parašyti straipsniai bei tyrimai, atlikti ne su žmonėmis. Iš 731 rezultato pašalinta 13 straipsnių, neturinčių prieinamo viso teksto. Pirminės atrankos metu pagal pavadinimą bei santrauką įvertintos ir atrinktos 253 aktualios mokslinės publikacijos, pašalinti pasikartojantys šaltiniai. Antrojo atrankos etapo metu, perskaičius pilnus straipsnių tekstus, atmestos netinkamo turinio bei neatitinkančios darbo temos publikacijos. 1 lentelėje pateikiami literatūros šaltinių įtraukimo ir atmetimo kriterijai.

Atlikus atranką, į naratyviąją literatūros apžvalgą įtraukti 87 straipsniai. Papildomai į darbą įtraukti šaltiniai, nagrinėjantys reumatinių ligų paplitimą, rizikos veiksnius bei gydymą. Atlikus mokslinių publikacijų paiešką sniego gniūžtės (angl. *snowball*) metodu papildomai atrinkti straipsniai, aprašantys reumatinių ligų gydymui skiriamų vaistų ototoksinį poveikį. Iš viso atrinkta 119 mokslinių šaltinių, kurie buvo nagrinėjami taikant aprašomosios analizės metodiką. Bibliografinės informacijos saugojimui bei tvarkymui naudota Zotero programa.

1 lentelė. Literatūros šaltinių įtraukimo ir atmetimo kriterijai

Kriterijus	Įtraukimo kriterijus	Atmetimo kriterijus
Paskelbimo laikotarpis	2015–2025 metai	Senesni nei 2015 metai
Kalba	Anglų kalba	Kita nei anglų kalba
Tyrimo vieta	Visos pasaulio šalys	–
Tiriamieji	Žmonės	Kiti gyvūnai



1 paveikslas. Mokslinių šaltinių atrankos schema

5. ĮVADAS

Reumatinės ligos – tai autoimuninės ir uždegiminės kilmės ligų grupė, pažeidžianti judėjimo-atramos aparatą bei jungiamąjį audinį (1). Šie susirgimai yra vieni iš dažniausiai diagnozuojama visame pasaulyje. Remiantis Amerikos reumatologijos kolegijos duomenimis (angl. *American College of Rheumatology*) duomenimis, Jungtinėse Amerikos Valstijose reumatinėmis ligomis serga daugiau nei 58,5 milijonai suaugusiųjų. Prognozuojama, jog iki 2040 metų šis skaičius pasieks 78,4 milijonus (2).

Reumatinių ligų svarbą lemia ne tik jų dažnis, bet ir didelis pacientų neįgalumo atvejų skaičius (2). Dėl uždegiminio šių ligų fono pažeidžiami ne tik sąnariai, raumenys, bet ir vidaus bei jutimo organai. Sergant reumatoidiniu artritu, Sjogreno sindromu, sisteminė raudonąja vilklige, sisteminė skleroze, Bechčeto liga, ankiloziniu spondilitu bei autoimuniniais vaskulitais gali pasireikšti įvairaus laipsnio klausos sutrikimai, o kai kurių reumatinių ligų, tokių kaip Kogano sindromo ar granulomatozės su poliangitu, atveju klausos pažeidimai yra įtraukti į diagnostikos kriterijus (3).

Šiais laikais apie 1,5 milijardo žmonių visame pasaulyje turi įvairaus laipsnio klausos pažeidimų, iš kurių daugiau nei 5 proc. yra vidutinio ar sunkaus laipsnio. Pasaulinės sveikatos organizacijos duomenimis, pastaraisiais metais stebimas šių skaičių didėjimas, todėl prognozuojama, jog iki 2050 metų įvairaus laipsnio klausos sutrikimus turės apie 2,5 milijardai asmenų, iš kurių 236 milijonus sudarys europiečiai. Kas dešimtam asmeniui jis bus sukeliantis negalią – tai yra toks klausos pažeidimas, kai geriau girdinčios ausies klausos slenksčių vidurkis yra didesnis nei 35 decibelai (4).

Klausa yra viena iš svarbiausių žmogaus juslių, padedančių suvokti aplinką. Ji reikšminga žmogaus saugumui užtikrinti, įspėjant apie įvairius pavojus kasdienėje aplinkoje. Gebėjimas girdėti leidžia tinkamai ir laiku reaguoti į įspėjamuosius signalus bei artėjančias transporto priemones, taip išvengiant nelaimingų atsitikimų (5). Girdimos informacijos supratimas taip pat reikšmingas bendravimui, todėl klausos pablogėjimas neigiamai veikia ne tik žmogaus saugumą, bet ir emocinę savijautą bei socialinę veiklą. Dėl klausos sutrikimų mažėja motyvacija bendrauti, vengiama stresą keliančių socialinių situacijų, o tai lemia socialinę atskirtį bei vienišumo jausmą. Šie pokyčiai svarbūs, nes bendravimas yra reikšminga gyvenimo dalis, leidžianti išreikšti savo mintis bei jausmus, ir sąlygojanti ilgesnę gyvenimo trukmę. Klausos sutrikimai dažnai sukelia neigiamas emocijas, tokias kaip pyktį, susierzinimą ar gėdos jausmą, o ilgainiui sąlygoja nerimą ir nuovargį (4,6,7). Šiais laikais prikurtimas yra ketvirta pagal dažnumą metų, išgyventų su negalia (angl. *Years Lived with Disability*), priežastis visame pasaulyje (8). Jis taip pat siejamas su didesne depresijos, diabeto, demencijos, susilpnėjusios pažintinės funkcijos, griuvimų bei kardiovaskulinių ligų rizika. Pablogėjusi klausa sukelia sunkumų darbe, mažina produktyvumą, o tai siejama su didesne nedarbo rizika (4,7,9).

Temos aktualumas. Pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama klausos pažeidimams, susijusiems su reumatinėmis ligomis. Šie pokyčiai dažnai lieka nepastebėti arba priskiriami fiziologiniams amžiniams pakitimams, tačiau turi didelę reikšmę emocinei bei socialinei pacientų gerovei, todėl vėlyva jų diagnostika neigiamai veikia gyvenimo kokybę. Nustatyta, jog klausos sutrikimai gali pasireikšti dėl su reumatinėmis ligomis susijusių autoimuninių ir uždegiminių procesų arba dėl šių ligų gydymui skiriamų vaistų, pasižyminčių ototoksinėmis savybėmis (10). Ankstyvas klausos pokyčių nustatymas yra svarbus siekiant užkirsti kelią prikurtimo progresavimui, todėl klinikinėje praktikoje gydytojai turi atsižvelgti į reumatinių ligų sukeltą riziką, aktyviai teirautis pacientų apie klausos pablogėjimą ir esant indikacijoms – atlikti objektyvų klausos ištyrimą. Taip pat svarbus pacientų švietimas apie šių patologijų sukeliamus klausos pokyčius bei būtinybę laiku kreiptis į sveikatos priežiūros specialistus, siekiant užtikrinti savalaikę diagnostiką.

Darbo tikslas. Šiame darbe siekiama apžvelgti klausos pokyčius, susijusius su reumatinėmis ligomis, išsiaiškinti dominuojantį klausos sutrikimų tipą, jo patogenezę bei galimus gydymo metodus, remiantis naujausiais moksliniais tyrimais ir klinikinėmis rekomendacijomis.

6. REUMATINIŲ LIGŲ SUKELIAMŲ KLAUSOS POKYČIŲ PATOGENEZĖ

Reumatinės ligos apima daugiau nei 100 autoimuninės kilmės susirgimų (2). Jiems būdingas sutrikęs imuninis atsakas, kuomet imuninė sistema reaguoja į savus antigenus, sąlygodama sveikų organizmo audinių ir sistemų pažeidimą. Sisteminių autoimuninių ligų metu, ausies ir pusiausvyros organo pažeidimas ilgą laiką gali išlikti besimptomiu arba būti pirmąja klinicine ligos išraiška (11).

Autoimuninis vidinės ausies pažeidimas yra retas susirgimas, kurio paplitimas siekia apie 5 atvejus 100 tūkst. gyventojų. Pagal kilmę jis skirstomas į pirminį ir antrinį. Antrinis autoimuninis vidinės ausies pažeidimas yra susijęs su reumatinėmis ar kitomis sisteminėmis imuninėmis ligomis. Šio tipo pažeidimas pasireiškia nuo 15 iki 30 proc. visų ligos atvejų (10). Pirminis autoimuninis vidinės ausies pažeidimas dauguma atvejų yra abipusis ir greitai progresuojantis, tačiau esant antrinei formai klausos sutrikimų klinikinė eiga varijuoja nuo lėtinių, nežymiai progresuojančių iki ūmiai pasireiškiančių (12).

Tiksli klausos sutrikimų patogenezė autoimuninių reumatinių ligų atveju nėra žinoma, tačiau literatūroje vidinės ausies pažeidimas siejamas su imuninių kompleksų gamybos sąlygotu vaskulitu, tiesioginiu imuniniu atsaku prieš vidinės ausies antigenus, prieangio ir sraigės nervo (lot. *n. vestibulocochlearis*) neuritu bei šių susirgimų gydymui vartojamų medikamentų ototoksiškumu (10,13).

Pagrindiniu mechanizmu, nulemiančiu progresuojantį neurosensorinį klausos sutrikimą, laikomas vaskulitas (10). Sutrikus ląsteliniam ir humoraliniam imunitetui, tirpiam antikūnui susijungus su antigenu, susiformuoja imuniniai kompleksai. Šie kompleksai gali nusėsti įvairiose organizmo vietose, įskaitant vidinės ausies kraujagyslių sienelės. Dėl susidariusių sankeupų vyksta endotelio uždegimas ir vietinis komplemento sistemos aktyvavimas, sąlygojantis vaskulito išsivystymą. Endotelio pažeidimas sudaro palankias sąlygas trombo formavimuisi ir lemia kraujagyslių sienelių storėjimą. Spindį mažina ir imuninių kompleksų sankeupos. Labirinto arterija (lot. *a labyrinthi*) ir jos šakos yra vienintelis vidinės ausies kraujotakos šaltinis, neturintis kolateralų. Siaurėjant šių arterijų spindžiui, mažėja deguonies pristatymas plaukuotosioms neuroepitelinėms klausos organo ir sraigės spiralinio mazgo (lot. *ganglion spirale cochlae*) ląstelėms bei išsiskiria laisvieji deguonies radikalai (10–14). Pakankama kraujotaka taip pat svarbi kraujagyslinei juostelei (lot. *stria vascularis*), palaikančiai stabilų natrio ir kalio jonų balansą endolimfoje. Dėl

pasikartojančių išemijos epizodų šios struktūros nuolat patiria hipoksiją, kuri lemia degeneracinius jų pokyčius. Ūmūs išemijos epizodai sąlygoja ūminius neurosensorinio tipo klausos sutrikimus. Šiais atvejais klausos atsistatymo galimybės priklauso nuo to, ar mikrocirkuliacija gali būti visiškai atkurta. Hipoksiją gali sukelti ir aterosklerotiniai pakitimai vidinės ausies kraujagyslėse. Dėl didėjančio kraujagyslių pasipriešinimo vystosi arterinė hipertenzija ir vyksta kraujagyslinės juostelės fibrozinis pažeidimas (10–14,16–18). Vėlesnėse reumatinių ligų stadijose dėl vyraujančio uždegimo išsivysto smilkinkaulio sraigės fibrozė ar nekrozė (13).

Imuniniai kompleksai gali nusėsti ne tik kraujagyslių endotelyje ir kraujagyslinėje juostelėje, sukeldami jos atrofiją, bet ir aplink endolimfinį maišelį. Tai sutrikdo fiziologinius endolimfos absorbcijos bei gamybos procesus ir nulemia endolimfos vandenės išsivystymą. Šis klausos pažeidimo mechanizmas paaiškina, kodėl sisteminė raudonaja vilklige ir reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams gali būti nustatomas žemų dažnių klausos pažeidimas, būdingas Menjero ligai (10,11,14,19).

Antikūnai, susiformavę prieš vidinės ausies antigenus, sąlygoja T limfocitų aktyvavimą. Aktyvuoti T limfocitai vidinėje ausyje atpalaiduoja uždegiminius mediatorius, skatina B limfocitų proliferaciją, diferenciaciją ir autoantikūnų gamybą. Perforinai, granzimai, gama interferonas ir kiti išskiriami uždegiminiai citokinai bei tiesioginis citotoksinis T ląstelių poveikis lemia plaukuotųjų neuroepitelinių ląstelių žūtį, klausos nervo ir kitų vidinės ausies struktūrų pažeidimą (10,17,19–22).

Kai kurios sisteminės reumatinės ligos, tokios kaip reumatoidinis artritas, sisteminė sklerozė, Sjogreno sindromas bei granulomatozė su poliangitu, gali sąlygoti vidurinės ausies pažeidimą, pasireiškiantį kondukcinio ar mišraus tipo klausos sutrikimu. Šių klausos pokyčių patogenezė siejama su įvairiais mechanizmais. Klausos sutrikimus gali lemti klausomųjų kauliukų pažeidimas dėl sinovijos uždegimo, sąnariinių tarpų siaurėjimo, vaskulito ar kaulinės erozijos. Literatūroje taip pat aprašomi ausies trimito ventiliacijos sutrikimai, gleivinės sausumas ir obstrukcijos, pasireiškiančios šių ligų atveju. Pasikartojantys ar lėtiniai vidurinės ausies uždegimai taip pat gali sąlygoti kondukcinio tipo prikurtimo išsivystymą (10,11,21–23).

7. REUMATOIDINIS ARTRITAS

7.1 Reumatoidinio artrito apibrėžimas, paplitimas ir rizikos veiksniai

Reumatoidinis artritas (RA) – tai nežinomos etiologijos, lėtinė sisteminė autoimuninė liga, pasireiškianti simetriniu uždegiminiu poliartritu. Šiam susirgimui labiausiai būdingas proksimalinių interfalanginių bei metakarpofalanginių sąnarių pažeidimas (24,25). „The Global Burden of Disease“ pateikia, jog 2020 m. RA visame pasaulyje sirgo apie 18 milijonų gyventojų, o Europoje šis skaičius siekė daugiau nei 3,2 milijonus. Prognozuojama, jog šis skaičius iki 2050 m.

gali padidėti beveik dvigubai (26). Remiantis 2024 m. Higienos instituto Sveikatos informacijos centro duomenimis, RA Lietuvoje iš viso sirgo 17373 asmenys, iš kurių 13589 buvo moterys ir 3784 – vyrai (27). Pagal epidemiologinių tyrimų rezultatus, šios ligos paplitimas Lietuvoje siekia apie 0,69 proc. suaugusiųjų gyventojų (28).

Remiantis statistikos duomenimis, moterys RA serga trigubai dažniau nei vyrai. Ši liga gali pasireikšti tiek suaugusiems, tiek vaikams, tačiau sergamumas su amžiumi didėja ir didžiausia rizika susirgti pasiekama 60–70 gyvenimo metais. RA rizikos veiksniams taip pat priklauso aplinkos tarša, nutukimas, prasta dieta, mažas fizinis aktyvumas, stresas bei genetika (29,30).

7.2 Reumatoidinio artrito sukeliami klausos pokyčiai

Reumatoidinis artritas pirmiausiai apima diartroidinius sąnarius, sukeldamas jų ir aplinkinių audinių pažeidimą, pasireiškiantį sąnarių patinimu, rytiniu stingimu bei artritu. Kliniškai taip pat būdingas karščiavimas, bendras silpnumas bei svorio mažėjimas (25,31). Ekstrasąnarinis pažeidimas dažniausiai pasireiškia esant aktyviai RA eigai ir yra susijęs su prastesne ligos prognoze (25). Daugiau nei 68 proc. sergančiųjų RA patiria įvairaus laipsnio klausos pažeidimą, kurį gali lemti tiek ligos sukeltas ausies struktūrų pakenkimas, tiek gydymo metu vartojamų vaistų ototoksinis poveikis (31–33). Šiems pacientams būdingas tiek vidurinės, tiek vidinės ausies pažeidimas, todėl galimi visų tipų klausos sutrikimai – kondukcinis, neurosensorinis bei mišrus. Nors kai kurie moksliniai literatūros šaltiniai paneigia ryšį tarp RA ir kondukcinio bei mišraus prikurtimo, sutariama, jog būdingiausias yra neurosensorinio tipo klausos pažeidimas (33–35).

Pasaulio tyrėjai, tokie kaip Almasi (32), Milisavljević (34), Lasso de la Vega (35) bei Ahmadadeh (36) ir bendraautoriai nustatė, jog ilgesnė RA trukmė neturi tiesioginės sąsajos su didesne klausos pažeidimų rizika. Almasi ir kt. teigia, jog klausos sutrikimų rizika vyresnio amžiaus pacientams yra didesnė (32). Panašūs rezultatai gauti ir kitų autorių tyrimuose, atskleidžiančiuose, jog neurosensorinio tipo prikurtimo pasireiškimo rizika yra mažesnė jaunesniems nei 40 metų RA sergantiems asmenims (35,37). Ahmadadeh (36), Rajaei (38) ir kolegos aprašė prieštarigus rezultatus. Šie autoriai, ištyrę atitinkamai 60 ir 42 RA ligonius, sąsajos tarp vyresnio amžiaus ir dažnesnio klausos sutrikimo pasireiškimo nenustatė (36,38).

Nors RA labiau paplitęs tarp moterų nei vyrų, tačiau didesnė prikurtimo rizika literatūros šaltiniuose siejama su vyriška lytimi (37). Atlikus toninę ir slenkstinę audiogramą RA pacientams nustatyta, jog moteriška lytis siejama su statistiškai reikšmingai žemesniu klausos slenksčiu 4000, 6000 ir 8000 Hz srityje (35).

2021 metais Egipte atliktas tyrimas, kurio metu 95 RA sergantys ir 100 sveikų asmenų buvo ištirti toninės slenkstinės bei išplėstinės aukštų dažnių audiometrijos (angl. *extended high frequency audiometry*) metodais. Sergančiųjų ligos aktyvumas tyrimo metu vertintas DAS28 indeksu

(angl. *Disease Activity Score*), o sunkumas – RARBIS indeksu (angl. *Records-Based Index of Severity*). Nustatyta, jog mažesnis ligos aktyvumas ir lengvesnė jos forma siejami su mažesne klausos pakenkimo tikimybe (39). Panašius rezultatus pateikia ir kiti tyrėjai, teigiantys, jog RA aktyvumas, DAS28-CRP (angl. *Disease Activity Score 28 – C Reactive Protein*) indeksu įvertintas 2 ir daugiau balų, tiesiogiai koreliuoja su dažnesniu klausos sutrikimų pasireiškimu, ypač aukštų dažnių srityje (40). Šios publikacijos pabrėžia, jog klinikinėje praktikoje, siekiant nustatyti klausos pakenkimo riziką, svarbu atsižvelgti į RA aktyvumą bei sunkumą (39,40).

Literatūros šaltiniuose aprašoma, jog antikūnai prieš ciklinį citrulinizuotą peptidą (anti-CCP) yra specifiniai ir jautrūs RA žymenys, prognozuojantys ligos išsivystymą dar nepasireiškus klinikiniams simptomams (25). Lobo ir bendraautorai, ištyrę 43 RA sergančius pacientus, aprašė koreliaciją tarp specifinių rodmenų, tokių kaip anti-CCP bei antikūnų prieš mutavusį citrulinizuotą vimentiną, ir prikurtimo dažnio (41). Rajaei ir kt. nustatė, kad padidėjusi reumatoidinio faktoriaus (RF) bei anti-CCP koncentracija lemia dažnesnį klausos sutrikimo pasireiškimą 250–8000 Hz diapazone (38). Padidėjusi šių antikūnų koncentracija patvirtina, jog galima klausos pažeidimo patogenezė RA atveju yra autoimuninės kilmės. Įvairiuose moksliniuose šaltiniuose anti-CCP siejamas su mažesniu antioksidantų aktyvumu bei didesne aterosklerozės išsivystymo tikimybe (41). Literatūroje pateikiami ir prieštaringi duomenys, atskleidžiantys, jog šie autoantikūnai neturi sąsajos su didesne klausos pažeidimo rizika (32,36,39). Lasso de la Vega ir kt. atliktas tyrimas atskleidė, jog padidėjusi antikūnų prieš kardiolipiną koncentracija yra statistiškai reikšmingas prikurtimo rizikos veiksnys sergantiems RA (35). Remiantis šiais duomenimis, anti-CCP ir antikūnų prieš kardiolipiną koncentracijos nustatymas gali padėti įvertinti RA sergančių asmenų klausos sutrikimų riziką, siekiant anksti nustatyti klausos pokyčius.

Tyrimais nustatyta, jog RA atveju, išemine širdies liga sergantys asmenys, klausos sutrikimus patiria 1,21 karto dažniau, nei asmenys, neturintys šios gretutinės patologijos. Arterinė hipertenzija riziką didina 1,36 karto (37). Neurosensorinio prikurtimo tikimybę sergant RA didina ir rūkymas. Dėl nikotino poveikio sukeltos kraujagyslių vazokonstrikcijos mažėja deguonies tiekimas, kas gali sąlygoti plaukuotųjų neuroepitelinį klausos receptoriaus ląstelių pažeidimą (22).

Moksliniuose literatūros šaltiniuose pabrėžiama, jog RA reikšmingai siejamas su neurosensorinio tipo prikurtimu. Remiantis 2020 metais atliktos didelės apimties analizės duomenimis, skaičiuojama, jog RA sergantys pacientai, palyginus su kontroline grupe, turi 3,42 karto didesnę neurosensorinio prikurtimo tikimybę (33). RA sergantiems asmenims būdingesnis abipusis, simetrinis neurosensorinis prikurtimas, labiausiai išreikštas aukštų tonų srityje (31,35,42,43). Pagal Gamal ir kolegų atlikto tyrimo duomenis, 10–20 tūkst. Hz diapazone prikurtimas aptinkamas 97,9–100 proc. atvejų, tačiau naudojant įprastinę toninę slenkstinę audiometriją, apimančią 250–8000 Hz sritį, klausos sutrikimas fiksuojamas tik 64,2–68,3 proc. tirtųjų (39). Galarza-Delgado ir kolegų

atlikto skerspjūvio tyrimo duomenimis, 10–16 tūkst. Hz diapazone neurosensorinio tipo klausos sutrikimas pasireiškia beveik 95 proc. iš 117 RA sergančių pacientų, 4–8 tūkst. Hz diapazone – apie 69 proc., o 500–3000 Hz – apie 37 proc. (43). Panašius duomenis pateikia Almasi ir bendraautoriai, kurie 2021 metais ištyrę 100 RA sergančius asmenis nustatė, jog rečiausiai diagnozuojamas žemų (18 proc.) bei vidutinių (19 proc.) dažnių srities klausos pažeidimas, o daugumai šių ligonių (57 proc.) neurosensorinis klausos sutrikimas nustatytas aukštų dažnių diapazone (32). Šios mokslinės publikacijos atskleidžia, jog išplėstinė aukštų dažnių audiometrija yra jautresnis diagnostikos metodas siekiant nustatyti ankstyvą, asimptomį klausos pažeidimą nei įprastinė toninė slenkstinė audiometrija (22,38). Tikimybė nustatyti klausos pokyčius RA sergantiems asmenims įprastinės, lengviau prieinamos audiometrijos metu yra daugiau nei 33 kartus mažesnė nei atlikus išplėstinę aukštų dažnių audiometriją (35). RA sukeltas neurosensorinis klausos pažeidimas yra progresuojantis, todėl vėlyvosiose ligos stadijose gali apimti vidutinio dažnio garsus, o po daugiau nei dešimtmetį trunkančios ligos gali būti paveikiami visų dažnių tonai (21). Šie duomenys pabrėžia savalaikės diagnostikos svarbą, siekiant užkirsti kelią prikurtimo progresavimui bei šių pokyčių nulemtam gyvenimo kokybės blogėjimui.

Sergant RA, vienas iš vidinės ausies struktūrų pažeidimo mechanizmų yra susijęs su autoimuninės kilmės uždegiminiais procesais. Tiesioginis citotoksinis ląstelinio imuniteto poveikis gali sąlygoti neuritą ar klausos organo ląstelių pažeidimą (33). Remiantis literatūros šaltiniais, šiems ligoniams dažniausiai pažeidžiama ausies struktūra yra sraigė (21).

RA sergantiems asmenims aptinkama padidėjusi naviko nekrozės faktoriaus alfa (TNF-alfa), matrikso metaloproteinazių (MMP), interleukino-6 (IL-6) ir kitų citokinų koncentracija. Literatūroje aprašoma, jog tarp šia patologija sergančių pacientų su neurosensorinio tipo klausos pažeidimu ir be jų stebimas reikšmingas MMP-3 kiekio kraujo plazmoje skirtumas. Pabrėžiama šios proteinazės svarba, nes ji inicijuoja kitų MMP aktyvavimo grandinę. Tuomet oksidaciniai procesai tiesiogiai pažeidžia Corti organo plaukuotąsias neuroepitelines ląsteles (22,42). TNF-alfa, patekęs per limfinę ar kraujotakos sistemas, sukelia kapiliarų vazokonstrikciją, taip sutrikdydamas mikrocirkuliaciją ir pažeisdamas šias išemijai jautrias ląsteles (21,44). Dėl to nustačius padidėjusius MMP-3 titrus RA pacientų plazmoje, tikslingas klausos ištyrimas dėl neurosensorinio prikurtimo.

Vaskulitas paprastai pasireiškia sunkios eigos RA forma sergantiems pacientams. RF ar kiti autoantikūnai prieš vidinės ausies antigenus sukelia padidėjusio jautrumo reakciją, o tai sąlygoja imuninių kompleksų formavimąsi. Moksliniuose šaltiniuose taip pat aprašoma hipotezė, jog RA sukeltam vaskulitui pažeidus prieangio ir sraigės nervą maitinančias kraujagysles, gali išsivystyti klausos nervo neuropatija (33).

Ūminis neurosensorinis prikurtimas yra apibrėžiamas kaip per 72 valandas atsirandantis neurosensorinis klausos sutrikimas, pasireiškiantis didesniu nei 30 dB prikurtimu bent trijuose iš eilės esančiuose dažniuose audiogramoje (45). Moksliniai tyrimai rodo, jog autoimuninės ligos, ypač RA, statistiškai reikšmingai siejamos su didesne ūminio neurosensorinio prikurtimo tikimybe (46,47). Jis pasireiškia apie 0,8 proc. šios patologijos atvejų (45). Susirgimo rizika didesnė vyrams bei 50 metų ar vyresniems asmenims. RA sergantiems ligoniams su ūminiu neurosensoriniu prikurtimu būdingas abipusis klausos pažeidimas, sunkesnis klausos sutrikimo laipsnis bei prastesnė prognozė, lyginant ją su kontrolinėmis grupėmis (45,46).

Šis prikurtimas gali būti nulemtas kraujotakos sutrikimo ar infekcinių veiksnių, tačiau 90 proc. atvejų tiksli etiologija nėra žinoma. Remiantis moksliniais šaltiniais, ūminis neurosensorinis klausos sutrikimas gali pasireikšti dėl vidinės ausies arterijose susiformavusių trombų sukeltos ūmios hipoksijos. Padidėjusi mikrotrombozių rizika siejama su didesniu trombocitų funkciniu aktyvumu, stebimu šiems pacientams. Literatūros šaltiniai atskleidžia, kad trombocitų funkcinis aktyvumas padidėja esant sunkiai ligos eigai (45).

Kondukcinio tipo prikurtimas tarp RA sergančių pacientų apima iki 25 proc. klausos sutrikimo atvejų, tačiau daugėja naujų mokslinių publikacijų, teigiančių, jog kliniškai reikšmingas kondukcinis klausos sutrikimas šiems asmenims nėra dažnas reiškinys (33,36,48). Didelės apimties retrospektyvinio kohortinio tyrimo metu, analizuojant Taivano populiacijos duomenis, šio tipo prikurtimas nustatytas vos 0,2 proc. sergančiųjų (37). Almasi su bendraautorais ištyrę 100 RA sergančiųjų nustatė, jog kondukcinis klausos sutrikimas kairėje ausyje pasireiškia 5 proc. asmenų, o dešinėje – 2 proc. (32). Mažesnės apimties tyrimuose šis klausos pažeidimas diagnozuotas nuo 8,2 iki 14,3 proc. pacientų (34,42). Priešingai nei šie autoriai, Aahmadzadeh ir kt. atliktoje analizėje kliniškai reikšmingo kondukcinio klausos sutrikimo rizikos padidėjimo tarp RA ligonių nenustatė (36).

Mokslinėje literatūroje aprašomi keli pagrindiniai mechanizmai, galimai nulemiantys vidurinės ausies pažeidimą ir kondukcinio tipo klausos sutrikimą sergant RA: sąnarinio disko irimas ir panuso formavimasis bei reumatoidinių mazgų susidarymas (21).

Reumatoidinio artrito atveju aktyvuoti T helperiai stimuliuoja makrofagų infiltraciją bei fibroblastų proliferaciją. Šios ląstelės sekretuoja uždegiminius citokinus, iš kurių svarbiausi yra TNF-alfa, IL-1, IL-6. Šie mediatoriai skatina tolimesnę imuninių ląstelių infiltraciją, uždegimą bei sinovijos ląstelių proliferaciją. Hiperplazuojant sinovijai susiformuoja dangalas – panusas, kuris skverbiasi į sąnarinę kremzlę bei kaulą, sukeldamas jų eroziją. TNF-alfa taip pat reikšmingas tuo, jog skatina osteoklastų formavimąsi bei jų aktyvaciją. Naujausi tyrimai aprašo neutrofilų svarbą – neutrofilų užląstelinio tinklo susidarymas sustiprina uždegiminius procesus sąnaryje bei prisideda prie osteoklastų proliferacijos, skatindamas kaulo destruktiją (21,30,49). RA atveju uždegimo

židiniai gali tapti priekalinis plaktuko ir priekalinis kilpos sąnariai. Formuojantis panusui ir irstant šiems diartroidiniams sąnariams, išsivysto kondukcinio tipo klausos sutrikimas (21,38,44,50,51).

Dažniausia RA ekstrasąnarinė išraiška yra reumatoidiniai mazgeliai. Skaičiuojama, jog jų paplitimas tarp sergančiųjų siekia apie 40 proc. (52). Mazgeliai dažniausiai aptinkami poodyje, tačiau gali būti ir ausyse, nosyje, trachėjoje bei ryklėje (21). Paprastai diagnozuojami vėlesnėse ligos stadijose ir būdingesni seropozityviems pacientams, todėl pasireiškimo dažnis tiesiogiai priklauso nuo RF titro (18,52). RA metu citokinai ir T helperiai skatina B limfocitų aktyvaciją ir diferenciaciją į plazmines ląsteles. Šios ląstelės sintetuoja antikūnus, iš kurių svarbiausi yra RF bei anti-CCP. Įvykus smulkių kraujagyslių pažeidimai dėl pasikartojančių mikrotraumų, RF agreguojasi endotelio paviršiuje ir sąveikaudamas su imunoglobulino G Fc regionu suformuoja imuninį kompleksą. Šie kompleksai skatina leukocitų infiltraciją bei komplemento sistemos aktyvaciją. Stimuliuojami monocitai išskiria IL-1, TNF-alfa bei kitus angiogenezę skatinančius faktorius. Jų koaguliaciją skatinantis poveikis lemia fibrino depozitų kaupimąsi. Makrofagų išskiriami chemotaktiniai veiksniai bei sąveika su fibrinoidu ir fibronektinu sąlygoja tolimesnę makrofagų infiltraciją aplink reumatoidinio mazgo nekrozės zoną (22,25,52,53). Mokslinių tyrimų metu reumatoidiniuose mazguose aptikti didesni IL-23 ir IL-17 teigiamų ląstelių kiekiai leidžia manyti, jog šie citokinai yra svarbūs mazgų formavimuisi sergant RA (52).

Senesnėse publikacijose aprašomi dar keli galimi kondukcinio tipo klausos sutrikimo mechanizmai. Dėl vaskulito nulemta kraujotakos sutrikimo, klausos kauliukuose gali išsivystyti nekrozė, dažniausiai apimanti priekalo ilgąją ataugą. Tokiu būdu pažeidžiamas klausomųjų kauliukų grandinės vientisumas ir sutrinka garso perdavimas. Kita teorija teigia, jog kondukcinį klausos sutrikimą RA metu nulemia sumažėjęs klausomųjų kauliukų sąnarių judrumas. Sukeliamas klausos sutrikimas dažniausiai nežymus, nes garso perdavimo metu priekalinis plaktuko ir priekalinis kilpos sąnariai būna funkciškai fiksuoti. Taip pat aprašomos teorijos, teigiančios, jog pažeidimą gali sukelti ilgalaikis RF uždegiminis poveikis, sąlygojantis būgnelio pažeidimą, klausomųjų kauliukų otosklerozę, jų sąnarių raiščių, kapsulių laisvumą ar sumažėjusį standumą (21). Pastarąjį galima sieti su MMP-3 įtaka. Šis fermentas skaido kolageną, elastiną ir kitus sąnario baltymus bei aktyvina uždegimo mediatorius. Tai lemia klausomųjų kauliukų sąnarių uždegiminius pokyčius. Vystantis fibrozei, kinta sąnarių struktūra bei mažėja jų elastingumas. Sinoviniame skystyje nustatytas MMP-3 koncentracijos padidėjimas RA sergantiems pacientams gali padėti įtarti bei anksti nustatyti klausos pažeidimą (42).

Mišraus klausos sutrikimo metu pasireiškia garso perdavimo ir garso suvokimo sistemų pažeidimas. Šio tipo prikurtimas pacientams, sergantiems RA, pasireiškia nuo 0 iki 11 proc. atvejų, tačiau tikslus paplitimas nėra žinomas (21,41). Naujausių analizių duomenys paneigia koreliaciją tarp mišraus tipo klausos sutrikimo ir RA (32,33).

Tiksli mišraus tipo prikurtimo etiologija RA sergantiems asmenims nėra žinoma, tačiau mokslinėje literatūroje aprašomi keli tikėtini patogenezės mechanizmai. Viena iš hipotezių teigia, jog sergant RA pažeidimas vienu metu vyksta keliuose židiniuose vidurinės bei vidinės ausies dalyse anksčiau aprašytais mechanizmais (21,22). Mokslinėse publikacijose taip pat aprašoma teorija, jog RA metu, uždegiminiams procesams paveikus priekalinį plaktuko ir priekalinį kilpos sąnarį, išnyksta akustinis refleksas. Dėl šio vidinės ausies apsauginio mechanizmo pažeidimo klausos receptoriai tampa jautrus garsų sukeliamai traumai (21). Šią teoriją pagrindžia tyrimai, kurių metu nustatyta, jog ipsilateralinio reflekso slenkstis dėl kondukcinio klausos sutrikimo ankstyvose RA stadijose gali padidėti iki 1,0 kHz. Progresuojant fibrozei ir mažėjant klausomųjų kauliukų judrumui refleksas gali būti visiškai neberegistruojamas (21).

8. SISTEMINĖ RAUDONOJI VILKLIGĖ

8.1 Sisteminės raudonosios vilkligės apibrėžimas, paplitimas ir rizikos veiksniai

Sisteminė raudonoji vilkligė (SRV) – tai autoimuninės kilmės jungiamojo audinio liga, galinti pažeisti daugelį audinių bei organų. Šiai lėtinei reumatinei patologijai būdinga plataus spektro autoantikūnų sintezė bei imuninių kompleksų susidarymas, nulemiantis sisteminių uždegimą. Klinikinės ligos apraiškos varijuoja nuo nežymaus sąnarių skausmo iki neįgalumą lemiančių daugelio organizmo sistemų pažeidimų (54).

SRV yra reta patologija, kuria serga apie 3,4 milijono žmonių visame pasaulyje (55). Remiantis Higienos instituto Sveikatos informacijos centro duomenimis, 2024 m. sergančiųjų šia liga skaičius Lietuvoje siekė 1108 asmenis (27). Epidemiologiniai duomenys rodo, jog sergamumas SRV Lietuvoje yra 37 atvejai iš 100000 gyventojų (28).

Moteriškos lyties asmenys turi didesnę tikimybę susirgti SRV. Remiantis epidemiologiniais duomenimis, moterų sergamumas šia liga Lietuvoje yra apie 9,5 kartų didesnis nei vyrų, o tai atitinka pasaulinę statistiką (27,54). Didžiausias ligos paplitimas stebimas tarp vaisingo amžiaus moterų (56).

Tiksli ligos etiologija nėra žinoma, tačiau SRV patogenezėje svarbūs genetiniai, endokrininiai bei aplinkos veiksniai. Rūkymas, alkoholio vartojimas bei cheminių medžiagų, tokių kaip silicio, pesticidų bei sunkiųjų metalų poveikis yra siejamas su didesne susirgimų rizika. Aplinkos veiksniams taip pat priskiriamos virusinės infekcijos, aplinkos užterštumas bei ultravioletinių spindulių poveikis (54,56).

8.2 Sisteminės raudonosios vilkligės sukelti klausos pokyčiai

Sergant sistetine raudonąja vilklige vienu iš organų taikinių gali tapti klausos ir vestibulinis aparatas (14). Šios struktūros pažeidimas gali išsivystyti įvairiose ligos stadijose ir kai kuriais atvejais yra vienas iš pirmųjų ligos klinikinių simptomų (16). Maždaug 27,5 proc. SRV atvejų pacientams pasireiškia įvairūs klausos sutrikimai (57). Klausos pakenkimą gali lydėti ir kiti simptomai, tokie kaip galvos svaigimas bei ausų užgesys, kurių pasireiškimas atitinkamai siekia iki 30 proc. ir 8 proc. (17,57).

Audiologinių tyrimų duomenys patvirtina sąsają tarp SRV ir neurosensorinio prikurtimo (15,57–60). Tikslus šio tipo klausos sutrikimo paplitimas tarp pacientų nėra žinomas, tačiau mokslinėje literatūroje duomenys varijuoja nuo 23,2 iki 30,9 proc. (58–60). Pagal aprašomojo, vienmomentinio skerspjūvio tyrimo rezultatus, klausos sutrikimai pasitelkiant išplėstinę aukštų dažnių audiometriją nustatomi dvigubai dažniau nei įprastine tonine slenkstine audiometrija ir siekia 70 proc. (58). Nors siekiant nustatyti ankstyvus, pacientams kasdienėje aplinkoje netrukdančius klausos pokyčius, tikslinga atlikti išplėstinę aukštų dažnių audiometriją, šis tyrimas yra sunkiau prieinamas, todėl rečiau naudojamas praktikoje (58,57). Daugumai SRV sergančių asmenų neurosensorinio tipo prikurtimas yra besimptomis ar lengvo laipsnio, tačiau gali pasireikšti ir didelio laipsnio klausos sutrikimai (57,61). Pažeidimas paprastai progresuoja nežymiai, yra abipusis ir simetriškas (16,17,57,58). Net 65 proc. atvejų klausos sutrikimai pasireiškia aukštų dažnių srityje. Vidutinių dažnių diapazonas pažeidžiamas dvigubai rečiau, o žemų dažnių – tik 3 proc. atvejų (17). Lasso de la Vega ir kolegų (58) atliktame tyrime RA pacientams, palyginus su sveikais asmenimis, nustatyti statistiškai reikšmingai aukštesni klausos slenksčiai 8000-18000 Hz diapazone, Chen ir bendraautorį (57) tyrime – 500, 1000, 4000, 8000 bei 11200, 14000, 16000 Hz srityje, o Tanaka ir kt. (60) – 250, 500, 1000 ir 4000 Hz diapazone. Literatūroje taip pat yra ir priešingų duomenų – Yuen ir kolegų atlikta analizė atskleidė, jog labiausiai pažeidžiama žemų dažnių sritis (14).

Nėra vieningos nuomonės apie SRV sergančių asmenų riziką patirti ūmų neurosensorinį prikurtimą. 2019 metais Korėjoje atliktas didelės apimties tyrimas nenustatė didesnės rizikos lyginant su bendra populiacija, tačiau senesniuose moksliniuose šaltiniuose ji nurodoma (17,62).

Mokslinėje literatūroje minima galima koreliacija tarp SRV ir kondukcinio bei mišraus tipo klausos sutrikimų (14). Tonine slenkstine audiometrija 91 SRV sergantį pacientą ištyrę Chen ir kolegės nustatė vieną asmenį su kondukcinio tipo prikurtimu ir keturis su mišriu (57). Naujesnių metaanalizių duomenys paneigia šios patologijos sąsają su kondukciniu klausos sutrikimu (15). Pokyčių timpanometrijoje SRV sergantiems asmenims dažnai nėra nustatoma. Kondukcinis klausos sutrikimas dažniausiai siejamas su ligos metu pasireiškiančiomis antrinėmis infekcijomis, pažeidžiančiomis vidurinę ar išorinę ausį (59).

Mokslinių analizių duomenimis, neurosensorinis klausos sutrikimas SRV sergantiems pacientams pasireiškia nepriklausomai nuo serologinių žymenų spektro, o tai apsunkina klausos pažeidimo prevenciją (14). Potencialus neurosensorinio klausos sutrikimo žymuo SRV sergantiems asmenims yra krioglobulinai, tačiau šiuo metu dar trūksta tai patvirtinančių didesnės apimties tyrimų (58). Taip pat aprašoma tiesioginė sąsaja tarp mažo tankio lipoproteinų koncentracijos ligonių kraujyje ir ikiklinikinio neurosensorinio prikurtimo pasireiškimo (16). Remiantis mokslinių publikacijų duomenimis, ligos aktyvumas, vertinamas SLEDAI (angl. *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) indeksu, neturi statistiškai reikšmingos įtakos klausos sutrikimų dažniui (14,58,61). Pagal naujausių tyrimų rezultatus, ligos pažaidos indeksas SDI (angl. *Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*), siekiantis 2 ar daugiau balų, yra siejamas su 9,13 kartų didesne prikurtimo rizika. Antrinio Sjogreno sindromo diagnozė klausos sutrikimų tikimybę padidina 8,2 karto (57).

Tiksli neurosensorinio prikurtimo patogenezė sergant SRV nėra visiškai suprata, tačiau siejama su autoimuniniu vidinės ausies pažeidimu. SRV metu B limfocitai gamina virš 100 skirtingų autoantikūnų tipų (15). Sintetinamas platus spektras antikūnų prieš įvairias branduolio struktūras, tačiau reikšmingiausi iš jų yra antikūnai, nukreipti prieš natyvinę ląstelių DNR. Jie pasižymi dideliu afinitetu, sąlygojančiu DNR struktūros pokyčius ir inicijuojančius ląstelių apoptozę. Spiralinio organo plaukuotųjų ląstelių bei sraigės spiralinio mazgo pažaida įvyksta dėl šių procesų pasireiškimo vidinėje ausyje (17). Išemijos patogenezė SRV atveju siejama ne tik su imuninių kompleksų formavimusi ir vaskulito išsivystymu, tačiau ir su antifosfolipidinių antikūnų trombozę skatinančiu poveikiu (15,16,18,58).

Remiantis SRV sergančių pacientų smilkinkaulių histopatologiniais tyrimais nustatyta, jog ligos metu pažeidžiamos tiek vidinės, tiek ir išorinės Corti organo plaukuotosios neuroepitelinės ląstelės, tačiau sunkesnio laipsnio pažeidimas stebimas išorinėse ląstelėse (17,18). Panašios išvados pateikiamos Chen ir kolegų atliktame tyrime, kuriame pacientams, su nustatytu klausos pažeidimu toninėse slenkstinėse audiogramose, iškraipymų rezultato otoakustinės emisijos tyrimų (angl. *Distortion Product Otoacoustic Emissions – DPOAE*) metu gautos mažesnės emisijų amplitudės, nurodančios išorinių plaukuotųjų klausos organo ląstelių pažeidimą (57). Vienas dažniausių vidinės ausies patologinių pokyčių, nustatytų histopatologiškai tiriant SRV sergančių asmenų smilkinkaulius, buvo kraujagyslinės juostelės degeneracija, o sraigės spiralinio mazgo pažeidimas aptiktas daugiau nei 20 proc. tirtųjų (17).

9. SJOGRENO SINDROMAS

9.1 Sjogreno sindromo apibrėžimas, paplitimas ir rizikos veiksniai

Sjogreno sindromas (Ss) – tai daugelį organizmo sistemų pažeidžianti lėtinė autoimuninė liga, pasireiškianti progresuojančia seilių, ašarų bei kitų egzokrininių liaukų disfunkcija, siejama su limfocitų infiltracija. Ss gali būti pirminis arba antrinis, kuomet sergama kitomis reumatinėmis ligomis (63–65).

Ss dažniausiai susergama 50–59 gyvenimo metais. Šis sindromas pasireiškia abiejų lyčių asmenims, tačiau, remiantis epidemiologiniais duomenimis, moterims diagnozuojamas 9 kartus dažniau nei vyrams. Ss yra antra pagal paplitimą reumatinė liga visame pasaulyje, pasireiškianti 13 iš 100 gyventojų (65).

Tai polietiologinė liga, kurios išsivystymą skatina įvairūs genetiniai ir epigenetiniai veiksniai. Pastariesiems priskiriamas stresas, endokrininiai veiksniai bei citomegalo, herpes, Epšteino-Baro ir kitų virusų sukeltos infekcijos (66).

9.2 Sjogreno sindromo sukelti klausos pokyčiai

Pacientams, sergantiems Ss, gali būti pažeidžiamos visos ausies dalys – vidinė, vidurinė bei išorinė, todėl klausos sutrikimas yra viena iš galimų sindromo klinikinių apraiškų (67). Įvairių mokslinių literatūros šaltinių duomenimis, klausos pakenkimas pasireiškia apie 4,5–46 proc. sergančiųjų (64,66,68). 2023 m. didelės apimties Taivano populiacijos tyrime nustatyta, jog klausos pažeidimai pasireiškia apytiksliai 5,5 proc. pacientų, o ūmaus kurtumo dažnis siekia 0,8 proc. (64). Galarza-Delgado ir bendraautorių (43) bei González ir kitų tyrėjų (69) pateiktais duomenimis, klausos pokyčiai nustatomi didžiajai daliai sergančiųjų Ss.

Asmenims, sergantiems Ss, gali pasireikšti ir vestibulinės sistemos pažeidimo simptomai, tokie kaip ausų ūžesys (10,1 proc.) bei galvos svaigimas (4,6 proc.) (64). Pirminio Ss atveju šie simptomai ligoniams pasireiškia dažniau, atitinkamai 39 proc. ir 26 proc. (43). Mokslinėje literatūroje klausomosios landos sausumas bei ausų skausmas taip pat įvardijami kaip galimos Ss klinikinės išraiškos (69).

Daugumai Ss sergančių pacientų klausos pokyčiai pasireiškia neurosensorinio tipo prikurtimu. Literatūros šaltiniuose jo paplitimas labai varijuoja – nuo 42,6 proc. iki 100 proc. (43,66,69). Neurosensorinis prikurtimas išsivystyto tiek pirminio, tiek antrinio Ss atveju ir retai būna pirmuoju ligos simptomu (63,69). Dažniausiai yra abipusis, simetrinis, lengvo ar vidutinio laipsnio (43,68). Nors Ss taip pat siejamas su didesne ūminio neurosensorinio prikurtimo rizika, tačiau daugeliui pacientų tai yra lėtai progresuojantis klausos pablogėjimas (62,64). Mokslinėje literatūroje

aprašomi ir kondukcinio bei mišraus tipo klausos pažeidimo atvejai, kurių dažnis atitinkamai siekia 5 proc. ir 2,3 proc. (66).

Remiantis naujausiais tyrimais, kuriuose tiriamiesiems atliktos išplėstinės aukštų dažnių audiometrijos, klausos pažeidimo rizika visuose dažniuose statistiškai reikšmingai didesnė lyginant su kontrolinėmis grupėmis, tačiau Ss pacientams būdingiausias ypač aukštų ir aukštų dažnių klausos sutrikimas (43,63,64,69,70). González ir kolegų atlikto tyrimo metu apie 95 proc. ištirtų pacientų, sergančių pirminiu Ss, nustatytas abipusis vidutinio laipsnio ypač aukštų dažnių neurosensorinis klausos pažeidimas. Daugiau nei pusei sergančiųjų nustatytas klausos sutrikimas aukštų dažnių srityje, o apie 30 proc. – žemų dažnių diapazone (69). Panašūs duomenys nurodomi Galarza-Delgado ir bendraautorių atliktame tyrime, kuriame visiems tirtiems pacientams, sergantiems pirminiu Ss, nustatytas neurosensorinio tipo prikurtimas 10000–16000 Hz diapazone (43). Atsižvelgiant į šiuos rezultatus, esant galimybei, klausos pokyčių diagnostikai Ss atveju rekomenduojama atlikti išplėstinę aukštų dažnių audiometriją.

Tyrimų duomenimis, vidutinis klausos netekimo laipsnis neturi koreliacijos su ESSPRI (angl. *EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index*) indekso balu, nurodančiu subjektyvų Ss aktyvumo laipsnį (69). Tiesioginės sąsajos tarp Ss klinikinės išraiškos, amžiaus ar specifinių žymenų kraujo serume ir klausos pažeidimo rizikos taip pat nenustatyta (48).

Panašiai kaip kitų reumatinių ligų atveju, Ss metu pasireiškia autoimuninis vidinės ausies pažeidimas, kurio metu susiformuoja imuninių kompleksų sankaupos vidinės ausies kraujagyslėse. Šią patogenezės teoriją pagrindžia Ulusoy ir bendraautorių atlikti histopatologiniai bei imunohistocheminiai tyrimai, kurių metu trims iš keturių pacientų su diagnozuotu neurosensoriniu prikurtimu ir pirminiu Ss stebėta kraujagyslinės juostelės atrofija. Jos kraujagyslių bazinėje membranoje rastos G tipo imunoglobulinų sankaupos. Spiralinio mazgo ląstelių atrofija nustatyta pusei tirtųjų (71).

Kondukcinio tipo klausos sutrikimas Sjogreno sindromo atveju siejamas su ausies trimito gleivinės sausumu. Dėl limfocitų infiltracijos sukeltų liaukų pažeidimų sumažėja gleivių gamyba viršutiniuose kvėpavimo takuose, Eustachijaus vamzdyje bei vidurinėje ausyje. Dėl pažeistos gleivinės sutrinka imunoglobulino A sekrecija bei mukociliarinis klirensas, o tai lemia didesnę infekcijų riziką (23,42). Kitas galimas kondukcinio klausos sutrikimo mechanizmas siejamas su ausies trimito obstrukcija, kurią gali sukelti viršutinės kvėpavimo takų infekcijos ar kitos uždegiminės būklės. Didesnė kvėpavimo takų uždegimo rizika pacientams, sergantiems Ss, siejama su imunosupresinių vaistų vartojimu. Ss atveju ausies trimito obstrukciją taip pat gali sąlygoti nepiktybiniai limfoidiniai dariniai. Dėl sutrikusios ventiliacijos tarp vidurinės ausies ir nosiaryklės

susidaro neigiamas slėgis, kuris sąlygoja transudato išsiskyrimą vidurinėje ausyje. Susikaupęs skystis sukuria palankią terpę iš nosiaryklės patekusiems virusams bei bakterijoms daugintis. Tai lemia lėtinius vidurinės ausies uždegimus. Tyrimų duomenimis, pacientams, sergantiems Ss, lėtiniai vidurinės ausies uždegimai diagnozuojami statistiškai reikšmingai dažniau palyginus su kontrolinėmis grupėmis. Mokslinėje literatūroje taip pat aprašoma hipotezė, jog ausies trimito funkcijos sutrikimą gali lemti galvinių nervų neuropatija, kuomet pažeidžiami nervai, įnervuojantys ausies trimito ryklinę angą atveriančius raumenis (23).

Dauguma pirminio Ss atvejų timpanometrijoje stebima A tipo kreivė, tačiau dėl literatūroje aprašytų ligos sukeltų kondukcinio tipo klausos sutrikimų timpanometrija gali būti tinkamas diagnostinis metodas. Jis ypač rekomenduojamas pasireiškus su vidurinės ausies uždegimu susijusiais simptomais, tokiais kaip autofonija, pilnumo jausmas ausyse, prikurtimas ar otoskopijos metu stebint įtrauktą būgnelį ar išskyras už jo (23,69,70).

10. BECHČETO LIGA

10.1 Bechčeto ligos apibrėžimas, paplitimas ir rizikos veiksniai

Bechčeto liga (BL) yra nežinomos etiologijos, sisteminis autoimuninis susirgimas, pasireiškiantis simptomų triada, apimančia burnos ir lytinių takų opas bei uveitą (72,73). Šiai lėtinei ligai taip pat būdingas centrinės nervų sistemos bei sąnarių pažeidimas. Mišrios kilmės kraujagyslių pakenkimas pasireiškia smulkiųjų bei vidutinių kraujagyslių vaskulitu (73,74).

Šalys, esančios palei istorinį šilko kelią, yra didžiausios rizikos zonoje. Paplitimas jose siekia apie 420 atvejų 100000 žmonių, tačiau Europoje jis kur kas mažesnis – apie 3,3 atvejo 100000. Dažniau serga moterys nei vyrai (75). Ši liga dažniausiai pasireiškia 20–40 metų amžiaus asmenims, vaikai serga retai (76).

Ligos aktyvumas didžiausias yra susirgimo pradžioje, tačiau vėlesnėse stadijose mažėja. BL būdinga recidyvuojanti–remituojanti eiga (76). Vieningo sutarimo apie šios ligos išsivystymo priežastis nėra, tačiau tam įtakos turi genetinė predispozicija bei aplinkos poveikis (73).

10.2 Bechčeto ligos sukeliama klausos pokyčiai

Klausos ir pusiausvyros sistemos pažeidimas pasireiškia apie penktadaliui BL sergančių asmenų (76). Prikurtimas yra dažnas otologinis simptomas, kurio paplitimas tarp šių pacientų įvairiuose literatūros šaltiniuose svyruoja nuo 12 iki 80 proc. (74). Būdingiausias yra abipusis, aukštų dažnių klausos pažeidimas. Dažniausiai BL metu pasireiškia lengvo ar vidutinio laipsnio neurosensorinio tipo klausos sutrikimas (73,74,77). Jo paplitimas tarp pacientų varijuoja – 9,3 proc. nurodomi Bayraktar ir kolegų (77) atliktame tyrime, 63 proc. – Sota ir bendraautorių (73).

BL sukeliamas klausos pažeidimas dauguma atvejų apima aukštų dažnių diapazoną (73,74). Bayraktar ir bendraautoriai nustatė statistiškai reikšmingą klausos slenksčių skirtumą tarp sergančių ir sveikų asmenų 500, 1000 bei 8000 Hz dažniuose abiejose ausyse, o kairėje ausyje – papildomai ir 2000 Hz (75). Sota ir kolegų atliktame tyrime 4000–8000 Hz diapazono pažeidimas nustatytas 58 proc. BL sergančių asmenų su neurosensoriniu prikurtimu, o dažniuose iki 2000 ir nuo 2000 iki 3000 Hz klausos sutrikimas diagnozuotas atitinkamai 7 proc. ir 14 proc. atvejų (73).

Karadağ ir bendraautoriai ištyrę 44 pacientus, sergančius BL, nustatė, jog neurosensorinis prikurtimas yra trečia pagal dažnumą klinikinė šios patologijos išraiška (74). Panašūs duomenys gauti Sota ir kt. (73) atliktame tyrime, kuriame šio tipo klausos sutrikimas buvo ketvirtas pagal dažnumą simptomai BL sergantiems asmenims, o Bayraktar ir bendraautorių (75) pateiktais duomenimis – penktas. Dažniau šiems pacientams pasireiškia gleivinės, odos, akių pakenkimas bei neurologiniai simptomai (77).

Tyrimai atskleidžia, jog neurosensorinio tipo prikurtimo rizika didesnė tiems asmenims, kuriems BL diagnozuota vyresniame amžiuje. Sota ir bendraautoriai, ištyrę 44 BL sergančius asmenis, statistiškai reikšmingos sąsajos tarp ilgesnės ligos trukmės ir klausos sutrikimo pasireiškimo dažnio nenustatė (73). Tokie patys rezultatai gauti Karadağ ir kolegų atliktame tyrime (74). Priešingai šiems autoriams, Bayraktar ir kt., ištyrę 32 BL sergančius pacientus nustatė, jog su ilgesne ligos trukme siejama didesnė neurosensorinio prikurtimo rizika 4000 ir 8000 Hz diapazone (75). Karadağ ir kolegų klinikinių BL išraiškų, kurios koreliuotų su neurosensoriniu sutrikimu, nenustatė (74). Kitų tyrimų duomenimis, BL sergantys asmenys, patiriantys odos ir sąnarių pakenkimą, turi didesnę šio tipo prikurtimo pasireiškimo riziką, tačiau tik tais atvejais, kai pasireiškia abu simptomai. Tokiems pacientams rekomenduojama atidus otorinolaringologų ištyrimas, įspėjant apie didesnę prikurtimo riziką (73).

Moksliniuose literatūros šaltiniuose koreliacijos tarp biologinės terapijos, gliukokortikoidų, kolchicino ir ligą modifikuojančio gydymo ir neurosensorinio tipo klausos sutrikimo BL sergantiems pacientams nėra (73).

11. SISTEMINĖ SKLEROZĖ

11.1 Sisteminės sklerozės apibrėžimas, paplitimas ir rizikos veiksniai

Sisteminė sklerozė (SS) – tai lėtinė jungiamojo audinio liga, pasižyminti imuninės sistemos reguliacijos sutrikimu, progresuojančia odos ir vidaus organų fibroze bei endotelio disfunkcijos sukelta vaskulopatija (78).

Tai reta liga, kurios paplitimas siekia apie 19 atvejų 10000 gyventojų. Šiuo metu visame pasaulyje SS serga 1,47 milijono žmonių. Kasmet diagnozuojama maždaug 670000 naujų ligos atvejų

(78). Dažniausiai SS pasireiškia 30–50 metų asmenims, tačiau ji gali būti diagnozuojama ir vaikystėje, nors SS paplitimas tarp vaikų yra mažas (78,79). Moterys serga 7 kartus dažniau nei vyrai (79)

Tikslios ligos priežastys nėra žinomos, tačiau tai polietiologinė liga, kurios metu svarbų vaidmenį atlieka genetinis polinkis ir aplinkos faktoriai. Nustatyta, jog rizika susirgti SS padidėja beveik 19 kartų tiems asmenims, kurių broliams ar sesėms diagnozuotas šis susirgimas. Manoma, jog hormoniniai pokyčiai bei nėštumas taip pat didina tikimybę susirgti SS (78,79).

11.2 Sisteminės sklerozės sukeliama klausos pokyčiai

Klausos sutrikimų paplitimas tarp SS sergančių asmenų literatūroje varijuoja, tačiau dažniausiai nustatomas neurosensorinio tipo klausos pažeidimas. Shenavandeh ir kt. 55 sergantiems SS asmenims atliko klausos įvertinimą. 18,5 proc. pacientų (10 iš 55) skundėsi pablogėjusia klausa, tačiau toninės slenkstinės audiometrijos metu klausos sutrikimas nustatytas daugiau nei tris kartus dažniau – 67 proc. sergančiųjų (36 iš 55) (80). Besimptomį klausos pakenkimą, ištyrus 24 SS sergančius pacientus, taip pat nustatė Mazedo ir kolegos. Tyrimo metu prikurimu skundėsi 17 proc. tiriamųjų, tačiau objektyviai neurosensorinio tipo klausos sutrikimas nustatytas dvigubai dažniau – apie 43 proc. atvejų (81). El-Wakd ir kt. 30 SS sergančių asmenų ištyrė toninės slenkstinės audiometrijos būdu nustatė, jog abipusis klausos pakenkimas pasireiškė daugiau nei 36 proc. sergančiųjų, o 10 proc. pacientų klausos pablogėjimas buvo asimptomis (82). Nežymų skirtumą tarp subjektyvaus (40 proc.) ir objektyvaus (46 proc.) klausos pažeidimo aprašė Silva ir kt. (83). Priešingai šiems autoriams, Turan ir kolegų atliktame tyrime (84) subjektyvaus ir objektyvaus klausos pakenkimo paplitimas nesiskyrė. Tyrėjai palygino 47 SS sergančius asmenis su 44 sveikais. 27 iš 47 sergančiųjų skundėsi pablogėjusia klausa, o tai sudarė daugiau nei 23 proc. Ligoniams atlikus toninę slenkstinę audiometriją, apimančią 500–4000 Hz sritį, neurosensorinis klausos sutrikimas nustatytas taip pat 23 proc. pacientų (84). Didžiausias abipusio neurosensorinio klausos sutrikimo paplitimas tarp SS sergančių asmenų nustatytas Gheita ir kolegų atliktame tyrime. Jis pasireiškė 77 proc. iš 35 tirtų ligonių (85).

Dažniausiai neurosensorinis klausos sutrikimas sergant SS yra simetriškas, lengvo ar vidutinio sunkumo, dauguma atvejų pasireiškia aukštų dažnių srityje (82,84,85). El-Wakd ir kt. nustatė, jog sergančiųjų grupėje orinio laidumo klausos slenkščiai buvo statistiškai reikšmingai aukštesni palyginus su sveikais asmenimis, 500, 1000, 2000, 4000 ir 8000 Hz srityje (82).

Dauguma literatūros šaltinių paneigia ryšį tarp kondukcinio ar mišraus tipo klausos sutrikimo ir SS, tačiau, remiantis kai kurių autorių atliktų tyrimų duomenimis, ši sąsaja egzistuoja. Shenavandeh ir kt. publikacijos atskleidžia, jog šie klausos pažeidimai yra reti ir pasireiškia vienodai dažnai – apie 3 proc. ligos atvejų (80). Mokslinė literatūra atskleidžia, kad SS sergantiems asmenims

taip pat dažnai pasireiškia ūžesys (11,4–36 proc.) bei galvos svaigimas (14,3–60 proc.) (82,84). Rečiau būdingas pilnumo jausmas ausyse (19 proc.) (84).

Perspektyviniai tyrimai atskleidžia, jog SS sąlygoti klausos sutrikimai vėlesnėse ligos stadijose gali progresuoti. Daugumoje dažnių klausos slenkstis per trejus metus gali pablogėti iki 10 dB, o ryškiausias pakenkimas nustatomas aukštų dažnių srityje (83).

Shenavandeh ir kt. atliktame tyrime buvo siekiama išsiaiškinti ryšį tarp odos pažeidimo laipsnio, ligos trukmės, pirštų opų atsiradimo, intersticinės plaučių ligos, gastrointestinalinių požymių, kapiliaroskopijos rezultatų ir klausos sutrikimo pasireiškimo (80). Ištyrus 54 pacientus, statistiškai reikšmingos sąsajos tarp klausos sutrikimo ir šių veiksnių nustatyta nebuvo. Panašūs rezultatai atskleidžiami Mazedo ir kolegų atliktame tyrime, kuriame ilgesnė ligos trukmė neturėjo tiesioginio ryšio su klausos pasireiškimo dažniu. Taip pat nenustatytos specifinės klinikinės ligos išraiškos ar paciento serologiniai rodikliai, galintys nurodyti didesnę klausos pažeidimo riziką (81). Priešingai šiems tyrėjams, Turan (84) bei El-Wakd (82) ir bendraautoriai nustatė, jog neurosensorinio klausos pažeidimo rizika didėja ilgėjant ligos trukmei. Vyresnis amžius taip pat sietas su didesne klausos sutrikimo tikimybe. El-Wakd ir kt. taip pat aprašė, jog negyjančios opos pacientams su klausos pažeidimu pasireiškia daugiau nei du kartus dažniau, palyginus su sveikais asmenimis (73 proc. ir 32 proc) (82).

Neurosensorinio tipo klausos pažeidimo patogenezė SS metu siejama su autoimuniniu uždegimu ar virusų bei kitų veiksnių sąlygotu oksidaciniu stresu. Dėl šių procesų įvyksta kraujagyslių, ypač arteriolių, pažeidimas. Endotelio funkcijos sutrikimas lemia angiogenezės pakitimus ir kraujagyslių struktūros pokyčius, tokius kaip stenozę ar visišką jų obliteraciją. Dėl kraujagyslių endotelio uždegimo vyksta imuninių ląstelių perivaskulinė infiltracija, o ilgai – sutrikusi fibroblastų aktyvacija intersticiniame audinyje. Aktyvuoti fibroblastai dideliais kiekiais sintetina kolageną, taip lemdami fibrozės išsivystymą. Šie procesai sąlygoja mikrocirkuliacijos sutrikimus vidinėje ausyje. Dėl hipoksijos ir išemijos pažeidžiama kraujagyslinė juostelė bei plaukuotosios neuroepitelinės ląstelės (86–88). Šiuos mechanizmus patvirtina atlikti histopatologiniai tyrimai, atskleidžiantys, jog SS pacientams pasireiškia difuzinė kraujagyslinės juostelės atrofija bei spiralinio mazgo neuronų skaičiaus sumažėjimas. Taip pat dokumentuotas kraujagyslių spindžio susiaurėjimas bei endotelio proliferacija, tačiau tyrimo metu plaukuotųjų ląstelių pakenkimas nebuvo nustatytas (87).

Literatūroje aprašoma teorija, jog kondukcinį klausos sutrikimą SS atveju gali sąlygoti ne tik vaskulitas, bet ir šiai ligai būdingos miopatijos bei fibroziniai jungiamojo audinio pakitimai. Progresuojanti jungiamojo audinio fibrozė gali paveikti būgnelio membraną ar apimti ausies klausomųjų kauliukų sąnarius ir lemti jų judrumo sumažėjimą. Šią hipotezę patvirtina histopatologiniai smilkinkaulių tyrimai, kurių metu nustatytas klausomųjų kauliukų sąnarių tarpų

susiaurėjimas, hialininės kremzlės nykimas bei kauliukų demineralizacija. SS būdingos miopatijos gali pažeisti raumenis, atsakingus už Eustachijaus vamzdžio ryklinės angos atvėrimą, o nekontroliuojama fibrozė – siaurinti angos skersmenį. Tai sąlygoja vidurinės ausies ventiliacijos sutrikimus bei skysčio kaupimąsi (83,86,87).

12. ANKILOZINIS SPONDILITAS

12.1 Ankilozinio spondilito apibrėžimas, paplitimas ir rizikos veiksniai

Ankilozinis spondilitas (AS) yra lėtinė uždegiminė reumatinė liga, pasireiškianti stuburo ir sakroileinių sąnarių pažeidimu. Šis susirgimas priklauso uždegiminių spondiloartropatijų grupei. AS būdinga progresuojanti eiga, kurios metu gali pasireikšti periferinių sąnarių pažeidimas, entezopatijos, taip pat akių bei kitų organų pakenkimai (89).

Šios ligos paplitimas pasaulyje siekia apie 1 proc. Europoje AS serga 1,3–1,56 milijonai gyventojų (90). Liga dvigubai dažnesnė tarp moterų nei vyrų. Dauguma atvejų AS susergama jaunesniame nei 45 metų amžiuje (89).

AS etiologija nėra visiškai suprantama ir žinoma. Liga dažniau pasireiškia asmenims, kuriems nustatomas žmogaus leukocitų antigeno (ŽLA) (angl. *Human Leukocyte Antigen*, HLA) B27 alelis ir endoplazminio tinklo fermentas aminopeptidazė 1 (angl. *Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase*, ERAP1). Rūkymas, žemas vitamino D kiekis, taip pat siejami su didesne susirgimo rizika (89).

12.2 Ankilozinio spondilito sukeliama klausos pokyčiai

Klausos pažeidimas pacientams, sergantiems AS, pasireiškia nuo 12 proc. iki 48 proc. ligos atvejų (91,92). Mokslinės literatūros šaltiniuose AS siejamas tiek su kondukciniu, tiek su neurosensorinio tipo klausos pažeidimu. Nėra vieningos nuomonės, kuris tipas pasireiškia dažniau, tačiau, daugelio tyrimų duomenimis, būdingesniu laikomas neurosensorinis klausos sutrikimas, kurio paplitimas literatūroje varijuoja (93,94).

Yaguesshita ir kolegų atliktame tyrime 30 AS sergančių pacientų buvo ištirti toninės slenkstinės audiometrijos būdu. 16,6 proc. pacientų nustatytas neurosensorinio tipo klausos pažeidimas (91). Panašus neurosensorinio prikurtimo paplitimas tarp sergančiųjų nustatytas Karataš ir kt. atlikto tyrimo metu, kurio kohortą sudarė 47 AS sergantys ir 30 sveikų asmenų. Neurosensorinis prikurtimas diagnozuotas 15 proc. sergančiųjų (90). AS sąlygotas klausos pažeidimas paprastai yra lengvo laipsnio, tačiau galimi ir sunkūs prikurtimo atvejai (92).

Doğan ir kolegės atliko tyrimą, į kurį įtraukė 62 AS sergančius ligonius bei 45 sveikus tiriamuosius. Reikšmingas orinio bei kaulinio laidumo slenksčių skirtumas tarp kontrolinės ir sergančiųjų grupės nustatytas 250–4000 Hz diapazone, tačiau aukštesniuose dažniuose reikšmingas skirtumas nefiksuotas. Šie tyrėjai atskleidė, jog neurosensorinis klausos sutrikimas AS asmenims ryškiausias žemų dažnių srityje (93). Priešingi duomenys pateikiami kitų autorių atliktuose tyrimuose. Ajmani ir kolegų tyrime prikurtimas aukštų dažnių srityje diagnozuotas 75 proc. neurosensorinio klausos sutrikimų atvejų (92). Yagueshita ir bendraautorių atlikto tyrimo metu statistiškai reikšmingas klausos pažeidimas AS sergantiems asmenims nustatytas 500, 1000, 2000 ir 4000 Hz srityje. Vidutinis klausos netekimas šiuose diapazonuose buvo 16,37 dB (91). Karataş ir kt. nustatė, jog 4000 Hz dažnyje klausos slenkstis statistiškai reikšmingai aukštesnis AS sergantiems pacientams nei sveikiems asmenims, tačiau klausos netekimo laipsnis buvo nežymus (90). Bozan ir bendraautoriai 30 AS sergančių pacientų klausos funkciją ištyrė žemų bei aukštų dažnių srityje nuo 250 iki 16000 Hz. Neurosensorinio tipo klausos pažeidimas sergančiųjų grupėje nustatytas 4000–14000 Hz diapazone (95). AS metu RF neaptinkamas, todėl ji laikoma seronegatyvia spondiloartropatija. Nors ši patologija savo esme yra uždegiminė, jos metu taip pat pasireiškia autoimuninės sistemos sutrikimas, galintis sąlygoti autoimuninį neurosensorinio tipo klausos sutrikimą (94).

Ajman (92) Yagueshita (91) ir bendraautoriai nenustatė statistiškai reikšmingo ryšio tarp AS funkcinio indekso ir ligos aktyvumą vertinančių skalių BASFI (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) ir BASDAI (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) verčių ir didesnės klausos sutrikimo rizikos, todėl šie indeksai nėra tinkami klausos pažeidimo sekimui. Karataş ir kolegų atliktame tyrime gauti panašūs rezultatai, paneigiantys ryšį tarp BASDAI balų sumos, didesnės nei 5 mg/L CRP koncentracijos ir dažnesnio prikurtimo pasireiškimo (90). Priešingai šiems tyrėjams Doğan ir kolegų publikacija atskleidžia, jog sunkesnės ligos formos siejamos su aukštesniu klausos slenksčiu kauliniam laidumui 500 Hz srityje, o oriniam – 250 ir 500 Hz diapazone (93). Ajman ir kt. nustatė, jog klausos pažeidimo rizika AS atveju didesnė vyresniems nei jaunesnio amžiaus asmenims (92).

Kai kurie autoriai pateikia priešingus duomenis, nurodančius, jog AS sergantiems asmenims dažniau pasireiškia kondukcinis ar mišrus klausos sutrikimas nei neurosensorinio tipo pažeidimas. Ajmani ir kt. 100 AS sergančių pacientų atlikę toninę slenkstinę audiometriją 250–8000 Hz diapazone, kondukcinio tipo klausos pažeidimą diagnozavo 29 proc. atvejų, mišrų – 16 proc., o rečiausiai pasireiškė neurosensorinis prikurtimas (3 proc.). Priešingai nei neurosensorinio klausos sutrikimo atvejais, kondukcinis prikurtimas dažniau diagnozuojamas žemų dažnių srityje (92).

Kondukcinio bei mišraus tipo klausos sutrikimo patogenezės mechanizmai aiškinami tuo, jog vėlyvose AS stadijose vystosi sąnarių nejudrumas. Suaugus klausomųjų kauliukų sąnariniams paviršiams pasireiškia jų fiksacija. Šiai ligai taip pat būdingas entezitas, kuris gali pasireikšti ir vidurinėje ausyje (92,94).

13. KOGANO SINDROMAS

13.1 Kogano sindromo apibrėžimas, paplitimas ir rizikos veiksniai

Kogano sindromas (KS) – tai akis ir klausos bei pusiausvyros organus pažeidžianti autoimuninė liga. Akių pakenkimas kliniškai gali pasireikšti konjunktyvitu, uveitu, skleritu, tinklainės vaskulitu bei intersticiniu keratitu. Vestibulinio aparato pažaidai būdingas ūžesys bei galvos svaigimas (96). Išskiriami du KS tipai, atsižvelgiant į simptomų pasireiškimo laiką. Tipinio KS atveju akių bei vestibulinio ir klausos organų pažeidimai nustatomi per dvejus metus vienas nuo kito, o netipinės ligos metu – tarp šių simptomų pasireiškimo praeina daugiau nei dveji metai (96,97).

Tai itin retas sindromas, kurio literatūroje aprašyta apie 300 atvejų. KS dažniausiai diagnozuojamas ketvirtajame gyvenimo dešimtmetyje, tačiau gali pasireikšti ir vaikams ar vyresnio amžiaus suaugusiems (97). Tipinės formos atveju, KS vyrams ir moterims nustatomas vienodai dažnai, tačiau atipinė forma dvigubai dažniau pasireiškia vyriškosios lyties atstovams (97,98).

Tiksli ligos etiologija iki šiol nėra suprata, tačiau aprašoma virusinių infekcijų svarba. KS gali būti viena iš autoimuninio vidinės ausies pažeidimo priežasčių. Klausos pažeidimo patogenezė grindžiama tuo, jog pacientų kraujyje aptinkami autoantikūnai prieš vidinės ausies ir endotelio baltymus, ir tuo, kad stebimas teigiamas atsakas į gydymą imunosupresiniais vaistais (97).

13.2 Kogano sindromo sukeliama klausos pokyčiai

Prancūzijoje atliktas retrospektyvinis tyrimas, kurio kohortą sudarė 62 KS sergantys asmenys. Nustatyta, jog net 98 proc. pacientų (61 iš 62) pasireiškė simptomai, susiję su vidinės ausies pažeidimu (98). KS sergantiems pacientams būdingas abipusis klausos pažeidimas, tačiau retesniais atvejais pasireiškia ir vienpusis prikurtimas (96,98). Klausos sutrikimo laipsnis tarp sergančiųjų varijuoja nuo lengvo prikurtimo iki visiško kurtumo, nustatomo apie 31 proc. atvejų (98). Su KS susijęs klausos pakenkimas dažniausiai yra neurosensorinio tipo. Remiantis tyrimais, nuo 50 iki 90 procentų atvejų jis pasižymi greitai progresuojančia eiga, nepriklausomai nuo gydymo skyrimo, o tai sąlygoja prastą ligos prognozę (97). Klausos pakenkimas dažniausiai pasireiškia aukštų dažnių srityje, tačiau galimas ir prikurtimas žemų dažnių diapazone (97,99). Kiti, KS būdingi, otologiniai simptomai yra pilnumo bei spaudimo jausmas ausyse (97). Priešingai nei klausos funkcijos blogėjimas, pusiausvyros organo pakenkimo simptomai, tokie kaip galvos svaigimas ir ūžesys, ligai

progresuojant palaipsniui mažėja (97,99). Atipinės ir tipinės ligos formos pasireiškimo dažnis tarp sergančiųjų yra vienodas (98).

4 proc. sergančiųjų KS magnetinio rezonanso tyrimo metu gali būti nustatomi labirinto uždegimo požymiai. Taip pat aptinkama vandenė, sraigės uždegimas, fibrozė bei kalcifikacija (98,99). KS sirgusių asmenų histopatologinių tyrimų metu nustatomi panašūs pakitimai – endolimfinė vandenė, labirinto fibrozė bei sukaulėjimas, sraigės nekrozė, fibrozė ir neuroepitelio pažeidimas (100).

14. GRANULOMATOZĖ SU POLIANGITU

14.1 Granulomatozės su poliangitu apibrėžimas, paplitimas ir rizikos veiksniai

Granulomatozė su poliangitu (GPA) yra autoimuninė reumatinė liga, priskiriama smulkių kraujagyslių vaskulitų grupei. Šiai patologijai būdingas nekrotizuojančio vaskulito ir granulomos pasireiškimas bei smulkių kraujagyslių pažeidimas. Tai dažniausias vaskulitas, priklausantis su antineutrofiliniais citoplazminiais antikūnais (ANCA) asocijuotiems vaskulitams (101). Ši patologija paprastai pažeidžia viršutinius kvėpavimo takus, tačiau galimas ir inkstų, sąnarių, raumenų bei kitų organų pažeidimas (102).

Tai retas susirgimas, kurio paplitimas visame pasaulyje siekia 20–160 atvejų milijonui gyventojų. GPA serga abiejų lyčių atstovai, tačiau ši patologija dažniau pasireiškia vyrams nei moterims. Dauguma atvejų GPA diagnozuojama 4–6 gyvenimo dešimtmetyje (102).

GPA patogenezė siejama su grūdėtųjų leukocitų – neutrofilų – aktyvacija. Jiems atpalaidavus savo vidinį turinį, pažeidžiamas kraujagyslių endotelis ir inicijuojamas granulomų formavimosi procesas (101).

14.2 Granulomatozės su poliangitu sukelti klausos pokyčiai

Ausų, nosies ir gerklės sričių pažeidimas sergant granulomatoze su poliangitu yra dažnas reiškinys, pasireiškiantis daugiau nei 95 proc. ligos atvejų (101). Otologiniai simptomai sudaro reikšmingą šios patologijos klinikinės išraiškos dalį – jie nustatomi nuo 8 iki 93 proc. sergančiųjų. GPA metu pažeidžiama ne tik vidinė, bet ir vidurinė ausies dalis. Remiantis literatūros šaltiniais, klausos pokyčiai šiems pacientams aptinkami 23–60 proc. ligos atvejų (101,103). Dažniausiai tai lengvo ar vidutinio laipsnio klausos sutrikimas, tačiau retais atvejais gali pasireikšti ir sunkaus laipsnio klausos netekimas ar visiškas kurtumas. Apie 20 proc. atvejų klausos sutrikimą lydi galvos svaigimas. Ši patologija paprastai siejama su kondukcinio tipo klausos sutrikimu, tačiau gali pasireikšti ir neurosensorinis prikurtimas (101).

Kühn ir kolegų tyrime otoskopija buvo atlikta 230 GPA sergančių asmenų. Jos metu trečdaliui pacientų stebėtas uždegiminis būgnelio vaizdas, rečiau – skystis vidurinėje ausyje (10

proc.) bei būgnelio perforacija (14 proc.). Pablogėjusią klausą nurodė 36 proc. pacientų, tačiau objektyviai ji diagnozuota tik 23 proc. atvejų. Timpanometrijos tyrimų metų patologinių pakitimų sergantiesiems nenustatyta (101).

Rahne ir bendraautorių tyrimo metu GPA sergantiems asmenims dažniausiai nustatytas klausos netekimo tipas buvo neurosensorinis. Garso pravedančios sistemos pažeidimas šiems pacientams nustatytas dvigubai rečiau (19 proc.). Statistiškai reikšmingai aukštesni kaulinio laidumo slenksčiai nustatyti beveik visuose tirtuose dažniuose – nuo 0,125 iki 8000 Hz, o neurosensorinis prikurtimas stebėtas tik žemų dažnių srityje (19). Panašūs duomenys aprašyti Vainutienės ir kt. atliktame tyrime, kuriame neurosensorinis klausos sutrikimo tipas diagnozuotas 32 proc. sergančiųjų, o kondukcinis – 7 proc. Šie mokslininkai taip pat nustatė ir mišrų klausos sutrikimo tipą. Garso perdavimo sistemos pažeidimą atspindi ir B tipo timpanogramos, fiksuotos 18 proc. pacientų (103).

Kondukcinio tipo klausos pažeidimo pasireiškimo rizika siejama su vyresniu pacientų amžiumi (19). Šis klausos sutrikimas, GPA atveju, yra sąlygotas garso perdavimo sistemos sutrikimo dėl granulominės infiltracijos vidurinėje ausyje, ausies trimite ar nosiaryklėje. Neurosensorinio klausos sutrikimo patogenezė siejama su autoimuninių ligų sukeltu vidinės ausies pažeidimu (103).

15. OTOTOKSIŠKUMAS

Ototoksiškumas apibūdinamas kaip medikamentų vartojimo sukeltas nuolatinis ar laikinas vidinės ausies struktūrų pažeidimas, sąlygojantis klausos ir/ar pusiausvyros funkcijų sutrikimus. Vaistų sukeltas klausos sutrikimas pasireiškia neurosensoriniu prikurtimu ir/arba ūžesiu (104,105).

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) pasižymi priešuždegiminiu poveikiu, mažinančiu skausmą bei sąnarių patinimą, todėl yra plačiai vartojama vaistų grupė tarp asmenų, sergančių autoimuninėmis reumatinėmis ligomis, tokiomis kaip SRV, RA, AS ir kitomis (106). Mokslinėje literatūroje NVNU laikomi tikėtinais ototoksiškais medikamentais. Dažniausiai minimas šių vaistų sukulto klausos pažeidimo mechanizmas siejamas su išorinių plaukuotųjų neuroepitelinių ląstelių pažeidimu dėl sukeliama ausies kraujotakos sutrikimo. Kaip galimas patogenezės kelias neatmetamas ir ciklooksigenazių slopinimo sukeltas pažeidimas. Šiais mechanizmais abipusį grįžtamą neurosensorinį klausos sutrikimą gali sukelti ir salicilatai (107,108).

Literatūroje aprašomas didelės apimties perspektyvinis tyrimas, kurio metu RA sergantys asmenys subjektyviai vertino klausos pokyčius reguliariai vartojant ibuprofeną. Nustatyta iki 24 proc. didesnė klausos pažeidimo rizika bei tiesioginis ryšys tarp vartojimo dažnio ir klausos sutrikimo rizikos, tačiau šie rezultatai nebuvo patvirtinti audiometrija ar kitais objektyviais tyrimo metodais (109). 2018 metais atlikto tyrimo duomenys atskleidė, jog vartojant NVNU klausos

sutrikimas per dešimtmetį progresuoja greičiau. Nors klausos pokyčiai buvo patvirtinti toninės slenkstinės audiometrijos metu, šio tyrimo kohortą sudarė vyresnio amžiaus asmenys (110). Prieštaringi rezultatai aprašomi 2017 metų retrospektyviniame tyrime, kuriame RA sergantiems pacientams, vartojusiems NVNU, nustatyta mažiau klausos pažeidimo atvejų lyginant su šių vaistų nevartojusiais ligoniais. Panašūs rezultatai gauti ir tarp vartojančių ligos eigą modifikuojančius vaistus, TNF-alfa inhibitorius bei steroidinį hormoną prednizoloną. Mažesnis klausos sutrikimo dažnis tarp šiuos medikamentus vartojančių asmenų sietinas su priešuždegiminiu vaistų poveikiu (37).

Mokslinėje literatūroje aprašomi tyrimai, rodantys koreliaciją tarp chlorokvino, metotreksato ir klausos pažeidimo. Tai svarbu, nes antimaliarinių vaistų grupė yra vartojama BL, Ss, RA, SRV bei kitų reumatinių ligų gydyme. Įvairiuose šaltiniuose nurodoma, jog vienas iš šalutinių priešmaliarinių chinolino grupei priklausančių hidroksichlorokvino ir chlorokvino poveikių yra neurosensorinis klausos sutrikimas dėl sraigės pažaidos (110). Patogenezė labiausiai siejama su išemija, nes dėl mikrocirkuliacijos sutrikimų nyksta ir vakuolizuojasi kraujagyslinė juostelė, pažeidžiamos hipoksijai jautrios klausos organo plaukuotosios ląstelės (105).

Rahimi ir kolegų atliktame tyrime nustatyta, jog hidroksichlorokvino nevartojusioje pacientų grupėje impulsų sukeltos otoakustinės emisijos amplitudės buvo statistiškai žemesnės, nei šiuos vaistus vartojančių asmenų grupėje. Šis radinys galimai patvirtina hipotezę, kad dėl hidroksichlorokvino pirmiausiai pažeidžiamos išorinės plaukuotosios klausos organo ląstelės (112). Mokslinėje literatūroje hidroksichlorokvino sukeliamas klausos pažeidimas siejamas su ilgalaikiu preparato vartojimu, o chlorokvinas pasižymi didesniu toksiškumu, todėl jį vartojant klausos pažeidimas išsivysto per trumpesnę laikotarpį (107,111). Brazilijoje atliktame retrospektyviniame tyrime buvo siekiama išsiaiškinti, ar priešmaliariniai vaistai gali pereiti placentos barjerą ir pažeisti vaisiaus klausą. Tyrimo metu motinoms dažniausiai skiriamas vaistas buvo chlorokvinas. Rezultatai atskleidė, jog klausos pažeidimo dažnis tarp antimaliarinius vaistus vartojusių motinų kūdikių ir kontrolinės grupės buvo statistiškai nereikšmingas (113). Literatūroje aprašyti ir priešingi panašių tyrimų rezultatai, rodantys jog šie medikamentai neturi ryšio su klausos pažeidimu (107). Vieningos autorių nuomonės nėra ir dėl klausos sutrikimo atsistatymo galimybių, nutraukus vaistų vartojimą (105,111). Tharwat ir kolegų atlikto tyrimo imtį sudarė 48 SRV sergantys pacientai. Analizės duomenimis, kliniškai nustatytas klausos pažeidimas 9000 ir 20000 Hz diapazone koreliuoja su ilgalaikiu hidroksichlorokvino vartojimu, nepriklausomai nuo vartojamos dozės (114). Priešingi rezultatai nurodomi Polanski ir kolegų atliktame tyrime, kuriame gauti duomenys nepatvirtino hipotezės apie antimaliarinių vaistų ototoksiškumą, be to, jų vartojimas SRV metu sietas su mažesniu klausos pažeidimu nuo 6000 iki 8000 Hz dažnių diapazone (59). Panašūs rezultatai nurodomi Chen ir kolegų atliktame tyrime, kuomet pacientus ištyrus tonine slenkstine audiometrija bei aukštų dažnių

audiometrija, statistiškai reikšmingos koreliacijos tarp klausos sutrikimo ir gydymo hidroksichlorokvinu nebuvo nustatyta (57). Ilgalais antimaliarinių vaistų vartojimas plačios apimties Jin ir bendraautorių tyrime buvo siejamas su didesniu SRV sergančių asmenų išgyvenamumu (115).

Moksliniuose šaltiniuose yra duomenų, jog neurosensorinį prikurtimą sukelia tokie imunosupresantai kaip ciklosporinas, azatioprinas bei TNF-alfa blokatorius etanerceptas (36). Su klausos pažeidimu labiausiai siejamas ciklosporinas, nes mokslinėje literatūroje aprašyta koreliacija tarp aukštos šio vaisto koncentracijos kraujo serume ir prikurtimo išsivystymo (105).

Ciklosporino sukeliamas klausos pažeidimas įvairiuose šaltiniuose aiškinamas keliais mechanizmais. Vienas iš jų yra Corti organo ląstelių pažeidimas. Šis mechanizmas grindžiamas tuo, jog ciklosporinas yra sudarytas iš riebaluose tirpių molekulių, o tai lemia lengvesnį jo patekimą į vidines plaukuotąsias ląsteles per kraujo-labirinto barjerą (116). Klausos pažeidimas taip pat siejamas su tromboembolijos sukelta mikroangiopatija (104). Magnio trūkumas yra vienas iš žinomų ciklosporino šalutinių reiškinių. Tai galimas klausos pažeidimo kelias, nes idiopatinis neurosensorinis prikurtimas bei ototoksiškumas turi sąsajų su hipomagnezemia (116). Literatūroje pateikiami ir prieštaringi tyrimų rezultatai, kurie paneigia ryšį tarp ciklosporino vartojimo ir klausos sutrikimų (104).

Tsirves ir kolegų atlikto tyrimo rezultatai parodė, jog tarp RA sergančių pacientų, varojančių TNF-blokatorius, ir šių vaistų nevartojančių ligonių, klausos sutrikimo lygis statistiškai reikšmingai nesiskiria. Šiame tyrime pacientams skirti TNF-blokatoriai buvo infliksimabas, tocilizumabas, adalimumabas, etanerceptas bei certolizumabas (61). Literatūroje aprašyta ir daugiau studijų, kuriose pokyčių, patvirtintų tonine slenkstine audiometrija, RA sergantiems pacientams, vartojantiems infliksimabą, nebuvo stebėta. Yra ir mokslinių publikacijų, pateikiančių priešingus duomenis ir nurodančių, jog ototoksiškumas gali būti etanercepto bei infliksimabo šalutinis reiškinys. Šių vaistų sukeliama klausos pažeidimo mechanizmas siejamas su imuninių kompleksų susiformavimu dėl trečiojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijų ar autoantikūnų gamybos. Tai lemia vidinės ausies kraujagyslių vaskulito išsivystymą (104).

Azatioprinas praktikoje vartojamas ne tik RA, bet ir idiopatinio neurosensorinio prikurtimo gydymui. Literatūroje yra klinikinių atvejų, kuriuose aprašytas jo sukeltas ototoksiškumas RA pacientams (104). Klausos pažaida, kaip šalutinis reiškinys vartojant azatiopriną, taip pat aprašyta uždegiminių žarnų ligų gydymo atvejuose, tačiau ši komplikacija pasireiškia retai, todėl duomenų ototoksiškumo pagrindimui nepakanka (117).

Ciklofosfamido sukeltų klausos pažeidimų, aprašytų literatūroje, yra itin mažai. Vienas iš dokumentuotų atvejų yra kuomet paprastąja pūsline (lot. *pemphigus vulgaris*) sergančiai pacientei ciklofosfamidą, kombinacijoje su deksametazonu, sukėlė neurosensorinį prikurtimą. Galima klausos

sutrikimo patogenezė siejama su lipidų peroksidacija bei apoptoze dėl azoto oksido ir laisvųjų radikalų susiformavimo klausos organo išorinėse plaukuotose neuroepitelinėse ląstelėse. Taip pat iškelta hipotezė, jog ciklofosfamidai lemia kraujagyslinės juostelės nykimą bei mielino dangalo irimo sukeltą sraigės spiralinio mazgo pažeidimą (118).

Pagrindiniai diagnostikos metodai, siekiant nustatyti ototoksinių vaistų sukeltą klausos pažeidimą, laikomi TEOAE bei DPOAE ir išplėstinės aukštų dažnių audiometrijos tyrimai. Toninė slenkstinė audiometrija nėra pakankamas tyrimas, siekiant anksti diagnozuoti ototoksinių vaistų poveikį (111). Tinkama reumatinėmis ligomis sergančių pacientų, vartojančių galimai ototoksinius vaistus, priežiūra turėtų apimti: pacientų, esančių rizikos grupėje patirti šalutinius medikamentų reiškinius identifikavimą; jų išpėjimą apie galimą vaistų poveikį klausai; klausos įvertinimą iki pagrindinės ligos gydymo pradžios; periodišką šių pacientų klausos įvertinimą (105).

16. REUMATINIŲ LIGŲ SUKELTŲ KLAUSOS POKYČIŲ GYDYMAS

Šiuo metu nėra oficialių reumatinių ligų sukulto klausos pažeidimo gydymo gairių. Esminiai autoimuninio vidinės ausies pažeidimo gydymo metodai atitinka pagrindinės ligos gydymą (12,13). Taip pat svarbiais vaistais neurosensorinio prikurtimo gydyme laikomi steroidiniai hormonai, pasižymintys trigubu poveikiu. Šie medikamentai didina sisteminį kraujospūdį, todėl gerėja vidinės ausies struktūrų aprūpinimas krauju ir deguonies tiekimas. Uždegimą ir edemą mažinantis poveikis taip pat prisideda prie mikrocirkuliacijos gerinimo, atstatydamas labirinto arterijos ir jos šakų spindį (17,21). Nesant kontraindikacijų, kaip pirmos eilės vaistai skiriami sisteminio poveikio gliukokortikoidai (GKK) (21,119). Teigiamas atsakas į terapiją šiais vaistais stebimas 45–71 proc. atvejų, tačiau gydymo eigoje gali pasireikšti rezistentiškumas. Šie vaistai efektyviausi ankstyvuojant neurosensorinio klausos sutrikimo periodu. Antros eilės gydymo metodu laikomos intratimpaninės GKK injekcijos. Nustatyta, jog teigiamas atsakas į sisteminių GKK skyrimą, gydymui atspariais ligos atvejais, gaunamas beveik 70 proc. pacientų. Ši vaisto forma veikia vietinai, todėl yra tinkamesnė ilgalaikiam gydymui (119). Nesant atsako į gydymą steroidiniais vaistais, galima įtarti, jog klausos pažeidimo etiologija yra trombozinės kilmės. Tokiu atveju tinkamesnis gydymo metodas yra antikoagulantų terapija (21,62).

Negaunant teigiamo atsako į gydymą steroidiniais hormonais taip pat gali būti skiriami imunosupresantai, tokie kaip ciklofosfamidai ar metotreksatas ir retais atvejais – azatioprinai. Imunosupresantai slopina imuninių kompleksų formavimąsi bei mažina sisteminį uždegimą, todėl yra tinkami neurosensorinio prikurtimo progresavimo stabdymui. Ciklofosfamidai sąlygoja daug šalutinių reiškinių, tokių kaip mielosupresija, nevaisingumas ir didina navikų išsivystymo riziką.

Tyrimų duomenimis, metotreksatas klausą gerina iki 50 proc. atvejų, todėl gali būti tinkama alternatyva (21,119).

Plazmaferozė gali būti tinkamas gydymo metodas sunkiais, greitai progresuojančiais autoimuninės kilmės neurosensorinio prikurtimo atvejais, kuomet GKK nėra efektyvūs. Jos metu pašalinami uždegiminiai mediatoriai, autoantikūnai bei mažinama hipoksija, todėl ji tinkama ir siekiant išvengti ūmaus neurosensorinio prikurtimo (15,21,49).

Gydymas monokloniniais antikūnais yra brangus, tačiau tinkamas gydymo būdas sunkiais, įprastiniam gydymui atspariais progresuojančio neurosensorinio prikurtimo atvejais. Literatūroje aprašomos trys šių vaistų grupės: TNF-alfa inhibitoriai, B ląstelių antagonistai ir IL-1β antagonistai (119). Negrįžtamo neurosensorinio prikurtimo atveju atliekama klausos reabilitacija kochleariniais implantais (21,47,119).

Vidurinės ausies uždegimo sukeltam kondukcinio tipo klausos sutrikimui gydyti skiriamas konservatyvus ar chirurginis gydymas. Diagnozavus ausies trimito funkcijos sutrikimą, sukeltą gleivinės sausumo, rekomenduojama vengti dekongestantų, atlikti nosies praplovimus bei naudoti gliukokortikoidinius nosies aerozolius. Sunkesniais vidurinės ausies uždegimo atvejais rekomenduojami sisteminiai antibiotikai ar timpanostomija (23). Operacinis gydymas skiriamas pacientams su kondukcinio ar mišraus tipo klausos sutrikimu, kuomet konservatyvus gydymas nėra veiksmingas (21).

17. REZULTATAI IR JŲ APIBENDRINIMAS

Ši mokslinės literatūros apžvalga atskleidžia, jog įvairios reumatinės ligos, tokios kaip reumatoidinis artritas, Sjogreno sindromas, sisteminė raudonoji vilkligė, sisteminė sklerozė, Bechčeto liga, ankilozinis spondilitas, Kogano sindromas ir sisteminiai vaskulitai, yra susijusios su klausos pokyčiais. Klausos sutrikimai šiems pacientams dažnai lieka neįvertinti, tačiau jų diagnostika svarbi dėl didelės reikšmės gyvenimo kokybei. Dominuojantis klausos sutrikimo tipas reumatinių susirgimų atveju yra neurosensorinis. Šį prikurtimą sąlygoja imuninių kompleksų formavimasis, vaskulitas, tiesioginis citotoksinių ląstelinio imuniteto poveikis bei ototoksinių vaistų sąlygotas vidinės ausies struktūrų pažeidimas. Daugumos apžvelgtų ligų atvejais gali pasireikšti ir kondukcinis bei mišrus klausos sutrikimas. Garsą perduodančios sistemos pakenkimą lemia įvairūs mechanizmai – pasikartojantys ar lėtiniai otitai, klausomųjų kauliukų grandinės vientisumo bei ausies trimito pažeidimas. Klausos sutrikimų eiga tarp sergančiųjų reumatinėmis ligomis varijuoja – dažnai yra lėtinė, nežymiai progresuojanti, tačiau gali būti ir ūmi, sukelianti žymų klausos funkcijos blogėjimą. Klausos praradimas dauguma atvejų apima aukštų dažnių sritį, todėl kasdienėje veikloje pastebimas

retai. Reumatinių ligų metu gali būti pažeistas ir žemų dažnių diapazonas. Dažniausiai klausos pakenkimas yra abipusis ir simetriškas.

Apžvelgtos publikacijos pabrėžia, kad siekiant nustatyti klausos pokyčius autoimuninių susirgimų metu, išplėstinė aukštų dažnių audiometrija yra jautresnis metodas nei įprastinė toninė slenkstinė audiometrija. Klausos sutrikimų gydymas priklauso nuo prikurtimo tipo. Autoimuninio vidinės ausies pažeidimo sukeltas neurosensorinis klausos sutrikimas gydomas steroidiniais hormonais, tačiau nesant efekto gali būti skiriami intratimpaninės gliukokortikoidų injekcijos, imunosupresantai, plazmaferezė, biologinė terapija, o negrįžtamų pakitimų atveju – klausos rehabilitacija. Kondukcinis klausos sutrikimas gydomas konservatyviais ar chirurginiais metodais, priklausomai nuo jį sukėlusio veiksnio.

18. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Klausos pažeidimas yra kliniškai reikšminga reumatinių ligų išraiška. Šie pokyčiai neigiamai veikia bendravimą, emocinę pacientų savijautą bei mirtingumą. Prikurtimas didina sveikatos priežiūros sistemos kaštus, susijusius su jų diagnostika, gydymu bei rehabilitacija. Atsižvelgiant į klausos sutrikimų svarbą, reumatinės ligos visuomet turi būti įtrauktos į prikurtimo diferencinę diagnostiką. Itin svarbus ankstyvas klausos sutrikimų nustatymas, nes tai sulėtina prikurtimo progresavimą ir užkerta kelią negrįžtamiems pakitimams, todėl rekomenduojama praktikoje taikyti išsamesnius ir tikslesnius tyrimo metodus. Esant standartizuoto gydymo gairių trūkumui, labai svarbus yra multidisciplininis bendradarbiavimas tarp otorinolaringologų bei reumatologų, siekiant užtikrinti savalaikį ir tinkamą pacientų gydymą. Gydant sisteminėmis ligomis sergančius asmenis svarbu atsižvelgti į paciento poreikius bei lūkesčius ir taikyti į pacientą orientuotą klinikinės praktikos modelį. Būtina šviesti pacientus apie jų ligas, galimas komplikacijas ir skatinti kreiptis į gydymo įstaigas pastebėjus svarbius sveikatos būklės pakitimus.

19. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Szekanecz Z, McInnes IB, Schett G, Szamosi S, Benkő S, Szűcs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2021 Oct;17(10):585–95.
2. American College of Rheumatology. Rheumatic Disease Report Card: Raising the grade on rheumatology care in America. Atlanta (GA): American College of Rheumatology; 2022 [elektroninis išteklius]. Prieiga per internetą: <https://rheumatology.org/press-releases/american-college-of-rheumatology-releases-2022-rheumatic-disease-report-card>

3. Andrade S de O, Appenzeller S. Ear, nose and throat manifestations of autoimmune and autoinflammatory diseases: a rheumatology perspective. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(1):1–3.
4. World Health Organization. World report on hearing. Geneva: World Health Organization; 2021 ISBN 978-92-4-002048-1 [elektroninis išteklius]. Prieiga per internetą: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020481>
5. Kamau PW, Ivey SL, Griesse SE, Qari SH. Preparedness Training Programs for Working With Deaf and Hard of Hearing Communities and Older Adults: Lessons Learned From Key Informants and Literature Assessments. *Disaster Med Public Health Prep*. 2018 Oct;12(5):606–14.
6. Wang Z, Zheng Y, Ruan H, Li L, Duan L, He S. Association between social activity frequency and overall survival in older people: results from the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey (CLHLS). *J Epidemiol Community Health*. 2023 May;77(5):277–84.
7. Timmer BHB, Bennett RJ, Montano J, Hickson L, Weinstein B, Wild J, et al. Social-emotional well-being and adult hearing loss: clinical recommendations. *Int J Audiol*. 2024 Jun;63(6):381–92.
8. Ferrari AJ, Santomauro DF, Aali A, Abate YH, Abbafati C, Abastabar H, et al. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*. 2024 May 18;403(10440):2133–61.
9. Punch JL, Hitt R, Smith SW. Hearing loss and quality of life. *Journal of Communication Disorders*. 2019 Mar 1;78:33–45.
10. Corazzi V, Hatzopoulos S, Bianchini C, Skarżyńska MB, Pelucchi S, Skarżyński PH, et al. The Pathogenesis of secondary forms of Autoimmune Inner Ear Disease (AIED): advancing beyond the audiogram data. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 Mar;17(3):233–46.
11. Gabr TA, Kotait MA, Abdel Noor RA. Audiovestibular findings in autoimmune diseases. *Egypt J Otolaryngol*. 2019 Jan;35(1):71–8.
12. Shah S, Chidarala S, Jeong S, Zhang K, Nguyen SA, Wilkinson R, et al. Secondary autoimmune immune ear disease (AIED): a systematic review and meta-analysis on vestibular manifestations of systemic autoimmune and inflammatory disorders. *Clin Rheumatol*. 2023 Oct;42(10):2747–59.
13. Ralli M, D’Aguanno V, Di Stadio A, De Virgilio A, Croce A, Longo L, et al. Audiovestibular Symptoms in Systemic Autoimmune Diseases. *Journal of Immunology Research*. 2018;2018(1):5798103.
14. Yuen E, Fried J, Nguyen SA, Rizk HG, Ward C, Meyer TA. Hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2021 May;30(6):937–45.

15. Paraschou V, Chaitidis N, Papadopoulou Z, Theocharis P, Siolos P, Festas C. Association of systemic lupus erythematosus with hearing loss: a systemic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2021 Apr;41(4):681–9.
16. Ferrari ALV, Calonga L, Lapa AT, Postal M, Sinicato NA, Peliçari KO, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Is Associated With Asymptomatic Sensorineural Hearing Loss in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Rheumatol.* 2016 Sep;22(6):312–5.
17. Di Stadio A, Ralli M. Systemic Lupus Erythematosus and hearing disorders: Literature review and meta-analysis of clinical and temporal bone findings. *J Int Med Res.* 2017 Oct;45(5):1470–80.
18. Kariya S, Kaya S, Hizli Ö, Hizli P, Nishizaki K, Paparella MM, et al. Cochlear Histopathologic Findings in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: A Human Temporal Bone Study. *Otol Neurotol.* 2016 Jun;37(5):593–7.
19. Rahne T, Clauß F, Plontke SK, Keyßer G. Prevalence of hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis, granulomatosis with polyangiitis (GPA, Wegener’s granulomatosis), or systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2017 Jul 1;36(7):1501–10.
20. Paredes JL, Fernandez-Ruiz R, Niewold TB. T Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2021 Aug;47(3):379–93.
21. Chen JJ, Hsu CW, Chen YW, Chen TY, Zeng BS, Tseng PT. Audiological Features in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024 Jan;25(24):13290.
22. Emamifar A, Bjoerndal K, Hansen IMJ. Is Hearing Impairment Associated with Rheumatoid Arthritis? A Review. *Open Rheumatol J.* 2016 Mar 15;10:26–32.
23. Yang TH, Chang AH, Cheng YF, Chen CS, Lin HC. Association of Chronic Otitis Media with Sjogren’s Syndrome: A Case-Control Study. *J Pers Med.* 2023 May 27;13(6):903.
24. Peterson E, Gallagher MK, Wilbur J. Rheumatoid Arthritis: Diagnosis and Management for the Family Physician. *Am Fam Physician.* 2024 Nov;110(5):515–26
25. Conforti A, Di Cola I, Pavlych V, Ruscitti P, Berardicurti O, Ursini F, et al. Beyond the joints, the extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Autoimmunity Reviews.* 2021 Feb 1;20(2):102735
26. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol.* 2023 Sep 25;5(10):e594–610.
27. Higienos instituto Sveikatos informacijos centras [elektroninis išteklius] [žiūrėta 2025 m. kovo 15 d.]. Prieiga per internetą: https://stat.hi.lt/default.aspx?report_id=168

28. Gaidelytė R, Garbuvienė M. LIETUVOS GYVENTOJŲ SVEIKATA IR SVEIKATOS PRIEŽIŪROS ĮSTAIGŲ VEIKLA 2023 m. Statistinis leidinys.
29. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Medical Principles and Practice*. 2018 Sep 2;27(6):501–7.
30. D’Orazio A, Cirillo AL, Greco G, Di Ruscio E, Latorre M, Pisani F, et al. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol*. 2024 Sep;42(9):1707–13.
31. Khoza-Shangase K, Riva R. Hearing Function in Adults with Rheumatoid Arthritis: A Scoping Review for Preventive Audiology Planning. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Dec 1;74(3):3965–76.
32. Almasi S, Mehrabian F, Rahbar N, Delarestaghi MM. Prevalence Rate of Hearing Loss in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Adv Biomed Res*. 2023 Mar 28;12:80.
33. Chaitidis N, Theocharis P, Festas C, Aritzi I. Association of rheumatoid arthritis with hearing loss: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2020 Nov 1;40(11):1771–9.
34. Milisavljević D, Stanković I, Jovanović J, Marinkov EŽ, Krstić M, Stanković T. HEARING LOSS IN RHEUMATOID ARHRITIS. *Facta Universitatis, Series: Medicine and Biology*. 2017 Feb 9;(0):64–9.
35. Lasso de la Vega M, Villarreal IM, Lopez-Moya J, Garcia-Berrocal JR. Examination of Hearing in a Rheumatoid Arthritis Population: Role of Extended-High-Frequency Audiometry in the Diagnosis of Subclinical Involvement. *Scientifica (Cairo)*. 2016;2016:5713283.
36. Ahmadzadeh A, Daraei M, Jaleesi M, Peyvandi AA, Amini E, Ranjbar LA, et al. Hearing status in patients with rheumatoid arthritis. *J Laryngol Otol*. 2017 Oct;131(10):895–9.
37. Huang CM, Chen HJ, Huang PH, Tsay GJ, Lan JL, Sung FC. Retrospective cohort study on risk of hearing loss in patients with rheumatoid arthritis using claims data. *BMJ Open*. 2018 Jan 5;8(1):e018134.
38. Rajaei E, Mowla K, Hassanpour A, Saki N, Bayat A. Evaluation of Subclinical sensor neural hearing loss prevalent in Rheumatoid Arthritis patients with RA referred to Golestan Hospital of Ahvaz in 2019. *Archives of Pharmacy Practice*. 2020;11(1–2020):121–30.
39. Gamal NM, El-Oseily AMA, Mostafa H, Badawy ER, Abd Elsamea MH. Detection of hearing loss in rheumatoid arthritis patients using extended high frequency audiometry: Is it related to disease activity and severity? *The Egyptian Rheumatologist*. 2021 Jun 1;43(3):219–24.
40. Yildirim A, Surucu G, Dogan S, Karabiber M. Relationship between disease activity and hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. *Clin Rheumatol*. 2016 Feb;35(2):309–14.

41. Lobo FS, Dossi MO, Batista L, Shinzato MM. Hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis: association with anti-citrullinated protein antibodies. *Clin Rheumatol*. 2016 Sep 1;35(9):2327–32.
42. Nasution MES, Haryuna TSH. Elevated matrix metalloproteinase-3 level may affect hearing function in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2019 Apr;82(4):272.
43. Galarza-Delgado DA, Villegas Gonzalez MJ, Riega Torres J, Soto-Galindo GA, Mendoza Flores L, Treviño González JL. Early hearing loss detection in rheumatoid arthritis and primary Sjögren syndrome using extended high frequency audiometry. *Clin Rheumatol*. 2018 Feb 1;37(2):367–73.
44. Liu Z, Xiang G, Wang L, Duan L, Guo P. Rheumatoid arthritis and risk of hearing impairment: A genetic correlation and bidirectional Mendelian randomization study. *Medicine*. 2025 Feb 7;104(6):e41413.
45. Lee SY, Kong IG, Oh DJ, Choi HG. Increased risk of sudden sensory neural hearing loss in patients with rheumatoid arthritis: a longitudinal follow-up study using a national sample cohort. *Clin Rheumatol*. 2019 Mar 1;38(3):683–9.
46. Li H, Zhang M, Wang M, Zhang S, Ma S, Wang X. Clinical Feature and Prognosis of Sudden Sensorineural Hearing Loss With Rheumatoid Arthritis. *Otology & Neurotology*. 2021 Mar;42(3):e267.
47. Li X, Cao Z, Chen F, Yang D, Zhao F. Sensorineural Hearing Loss in Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Int Adv Otol*. 2023 Jul 1;19(4):277–82.
48. Skare TL, Freire de Carvalho J. Hearing Loss in Connective Tissue Diseases: A Systematic Review. *Eur J Rheumatol*. 2025 Mar 10;12(1):1–24.
49. Gao Y, Zhang Y, Liu X. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and therapeutic advances. *MedComm (2020)*. 2024 Mar;5(3):e509.
50. Demir S, Pamukcu M, Erbek SS. The Effect of Rheumatoid Arthritis on Middle and Inner Ear Functions. *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 62(1):14–20.
51. Emamifar A, Hansen IMJ. An update on hearing impairment in patients with rheumatoid arthritis. *J Otol*. 2018 Mar;13(1):1–4.
52. Lora V, Cerroni L, Cota C. Skin manifestations of rheumatoid arthritis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018 Apr;153(2):243–55.
53. Mitrović J, Hrkač S, Tečer J, Golob M, Ljilja Posavec A, Kolar Mitrović H, et al. Pathogenesis of Extraarticular Manifestations in Rheumatoid Arthritis—A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2023 May;11(5):1262.

54. Xiao XY, Chen Q, Shi YZ, Li LW, Hua C, Zheng H. Risk factors of systemic lupus erythematosus: an overview of systematic reviews and Mendelian randomization studies. *Advances in Rheumatology*. 2023 Aug 18;63(1):42.
55. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023 Mar 1;82(3):351–6.
56. Refai RH, Hussein MF, Abdou MH, Abou-Raya AN. Environmental risk factors of systemic lupus erythematosus: a case–control study. *Sci Rep*. 2023 Jun 23;13:10219.
57. Chen H, Wang F, Yang Y, Hua B, Wang H, Chen J, et al. Characteristics of Hearing Loss in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Med*. 2022 Dec 19;11(24):7527.
58. Lasso de la Vega M, Villarreal IM, López Moya J, García-Berrocal JR. Extended high frequency audiometry can diagnose sub-clinic involvement in a seemingly normal hearing systemic lupus erythematosus population. *Acta Otolaryngol*. 2017 Feb;137(2):161–6.
59. Polanski JF, Tanaka EA, Barros H, Chuchene AG, Miguel PTG, Skare TL. Chloroquine, Hydroxychloroquine and Hearing Loss: A Study in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *The Laryngoscope*. 2021;131(3):E957–60.
60. Tanaka EA, Barros H, Polanski JF, Thiago Alberto FG dos Santos, Skare. dos Santos TL, Skare TL. AB0507 HEARING LOSS IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019 Jun 1;78:1716–7.
61. Tsirves GK, Voulgari PV, Pelechas E, Asimakopoulos AD, Drosos AA. Cochlear involvement in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases: a clinical and laboratory comparative study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 Sep;276(9):2419–26.
62. Jeong J, Lim H, Lee K, Hong CE, Choi HS. High Risk of Sudden Sensorineural Hearing Loss in Several Autoimmune Diseases according to a Population-Based National Sample Cohort Study. *Audiology and Neurotology*. 2019 Sep 24;24(5):224–30.
63. Okawa Y, Ihara K. Sensorineural Hearing Loss in Sjögren’s Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 23;23(19):11181.
64. Yang TH, Xirasagar S, Cheng YF, Chen CS, Lin HC. Increased prevalence of hearing loss, tinnitus and sudden deafness among patients with Sjögren’s syndrome. *RMD Open*. 2024 Jan 19;10(1):e003308.
65. Barkhordari S, Azouji R, Yazdanjou F, Neshati A, Abareghi A, Shirvani M, et al. Estimating the prevalence of Sjogren’s syndrome in the world using systematic review and meta-analysis. *J Renal Inj Prev*. 2024 Oct 2;14(1):e38323–e38323.

66. Paraschou V, Partalidou S, Siolos P, Papadopoulou Z, Chaitidis N. Prevalence of hearing loss in patients with Sjögren syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2023 Feb;43(2):233–44.
67. Angeletti D, Iannella G, Ciofalo A, Re M, Plateroti R, Plateroti P, et al. Otorhinolaryngological Manifestations in Sjogren Syndrome. *Current Immunology Reviews.* 2018 Apr 1;14(1):24–30.
68. Thanooja CV, Augustine AM, Lepcha A, Sandhya P, Tyagi AK, Danda D, et al. Audiological Profile in Primary Sjögren’s Syndrome in a Tertiary Care Setting and its Clinical Implications. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018 Mar;70(1):59–65.
69. González JLT, Torres JR, Ríos YH, González MJV, Mendez Saenz MA, Soto-Galindo GA. Extended high-frequency audiometry as early detection of hearing loss in primary Sjögren syndrome. *Clin Rheumatol.* 2017 Oct;36(10):2237–41.
70. Gündüz B, Yildirim N, Güven SC, Orhan E, Karamert R, Günendi Z. Evaluation of medial olivocochlear efferent system and hearing loss in patients with primary Sjögren’s syndrome. *Turk J Med Sci.* 2019 Dec 16;49(6):1647–54.
71. Ulusoy B, Limon M, Yılmaz S, Çolpan B, Aygün AA, Körez MK, et al. Effects of primary Sjögren’s syndrome on hearing and vestibular systems. *J Laryngol Otol.* 2022 Dec;136(12):1254–8.
72. Ahmed MFM. Inner ear dysfunction in patients with Behcet’s disease. *Egypt J Otolaryngol.* 2017 Jan;33(1):78–83.
73. Sota J, Vitale A, Orlando I, Lopalco G, Franceschini R, Fabiani C, et al. Auditory involvement in Behcet’s disease: relationship with demographic, clinical, and therapeutic characteristics. *Clin Rheumatol.* 2017 Feb;36(2):445–9.
74. Karadağ A, Karadağ M, Bora A, Hayta E, Çetin AB, Doğan SC, et al. Evaluation of hearing loss and tinnitus in Behcet’s disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Oct;276(10):2691–6.
75. Bayraktar C, Aghayarov ÖY, Doğan S, Bayraktar DI, Altuntaş A. Evaluation of hearing results in Behçet’s disease. *Eur Res J.* 2019 May 4;5(3):535–9.
76. Villiger RA, Stefanski AL, Grobéty V, Adler S, Villiger PM. Behçet’s syndrome: clinical presentation and prevalence in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2019 Jul 15;149:w20072.
77. Nada DW, El Khouly RM, Gadow SE, Hablas SA, Aboelhawa MA, Al Ashkar DS, et al. The role of auditory evoked potentials and otoacoustic emissions in early detection of hearing abnormalities in Behçet’s disease patients. A case control study. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(6 Suppl 115):45–52.
78. Tian J, Kang S, Zhang D, Huang Y, Zhao M, Gui X, et al. Global, regional, and national incidence and prevalence of systemic sclerosis. *Clinical Immunology.* 2023 Mar 1;248:109267.

79. 1. Abbot S, Bossingham D, Proudman S, de Costa C, Ho-Huynh A. Risk factors for the development of systemic sclerosis: a systematic review of the literature. *Rheumatol Adv Pract*. 2018 Oct 11;2(2):rky041.
80. Shenavandeh S, Hashemi SB, Masoudi M, Nazarinia MA, Zare A. Hearing loss in patients with scleroderma: associations with clinical manifestations and capillaroscopy. *Clin Rheumatol*. 2018 Sep 1;37(9):2439–46.
81. Mazedo C, Silva SP, Romão J, Matias D, Azevedo L, Barcelos A. Audiovestibular Involvement in Patients With Systemic Sclerosis. *J Clin Rheumatol*. 2024 Oct 1;30(7):276–82.
82. El-Wakd MM, El-Gazzar II, Hosni NA, El-Din Teleb DAG. Otolith function assessment in patients with systemic sclerosis. *The Egyptian Rheumatologist*. 2015 Jul 1;37(3):105–12.
83. Silva MM, Araújo RPCD, Araujo FAGDR, Valente JDS, Corona AP. Alterações auditivas na esclerose sistêmica. *CoDAS*. 2019;31(1):e20170119.
84. Turan K, Yayla ME, Arslan M, Tokgoz Yilmaz S, Okatan E, Turgay M, et al. Audiological involvement in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*. 2022 Oct 15;32(6):1094–101.
85. Gheita TA, Fathi H, El-Akkad M. AB0644 Subclinical Hearing Loss in Systemic Sclerosis Patients: Relation To Disease Severity. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016 Jun 1;75:1124–5.
86. Sieśkiewicz M, Rębacz D, Sieśkiewicz A. Hearing impairment in systemic sclerosis patients- what do we really know? *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1322170.
87. Castillo-Bustamante M, Roychowdhury P, Gandhi D, Kozin ED, Remenschneider AK. Human otopathology in scleroderma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2023 Dec;8(6):1657–65.
88. Asano Y. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis: An Understanding Based on a Common Pathologic Cascade across Multiple Organs and Additional Organ-Specific Pathologies. *J Clin Med*. 2020 Aug 19;9(9):2687.
89. Hwang MC, Ridley L, Reveille JD. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2021 Aug;40(8):3079–93.
90. Karataş D, Doğan İ, Ekinci A, Yetiş A, Özcan M. Evaluation of auditory and cochlear functions in ankylosing spondylitis patients according to the site of involvement. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Nov;274(11):3875–81.
91. Yagueshita L, Lucinda LR, Azevedo V, Wiemes GR, Wiemes NR, Polanski JF. Audiologic profile in patients with ankylosing spondylitis: A controlled study of 30 patients. *Ear Nose Throat J*. 2018 Sep;97(9):E18–22.
92. Ajmani S, Keshri A, Srivastava R, Aggarwal A, Lawrence A. Hearing loss in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis*. 2019 Jul;22(7):1202–8.

93. Doğan E, Közen MA, Mungan Durankaya S, Kenar G, Birlik AM. Evaluation of middle ear and hearing status of ankylosing spondylitis patients with wideband tympanometry and pure tone audiometry tests. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023 May;280(5):2273–81.
94. Yan F, Reddy PD, Nguyen SA, Ward C, Meyer TA. Hearing Loss in Patients With Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2021 Jan 1;48(1):40–7.
95. Bozan N, Alpaycı M, Aslan M, Cankaya H, Kiroglu AF, Turan M, et al. Mean platelet volume, red cell distribution width, platelet-to-lymphocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios in patients with ankylosing spondylitis and their relationships with high-frequency hearing thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Nov;273(11):3663–72.
96. D’Aguanno V, Ralli M, de Vincentiis M, Greco A. Optimal management of Cogan’s syndrome: a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc*. 2018;11:1–11.
97. Espinoza GM, Wheeler J, Temprano KK, Keller AP. Cogan’s Syndrome: Clinical Presentations and Update on Treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020 Jun 16;20(9):46.
98. Durtette C, Hachulla E, Resche-Rigon M, Papo T, Zénone T, Lioger B, et al. Cogan syndrome: Characteristics, outcome and treatment in a French nationwide retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev*. 2017 Dec;16(12):1219–23.
99. Del Poggio A, Cangiano I, Baldissera E, Farina N, Dagna L, Mapelli R, et al. Clinical significance of endolymphatic hydrops on MRI in Cogan’s syndrome: a case series of five patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2025 Feb 1;
100. Jung DH, Nadol JB, Folkerth RD, Merola JF. Histopathology of the Inner Ear in a Case With Recent Onset of Cogan’s Syndrome: Evidence for Vasculitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2016 Jan;125(1):20–4.
101. Kühn D, Hospowsky C, Both M, Hey M, Laudien M. Manifestation of granulomatosis with polyangiitis in head and neck. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36 Suppl 111(2):78–84.
102. Banerjee P, Jain A, Kumar U, Senapati S. Epidemiology and genetics of granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatol Int*. 2021 Dec 1;41(12):2069–89.
103. Vainutienė V, Ivaška J, Dadonienė J, Beleškienė V, Ivaškienė T, Lesinskas E. Audiological Manifestations in Patients with Granulomatosis with Polyangiitis. *Medicina*. 2024 Feb;60(2):267.
104. Franz L, Frosolini A, Parrino D, Lovato A, de Filippis C, Marioni G. Ototoxicity of Immunosuppressant Drugs: A Systematic Review. *J Int Adv Otol*. 2022 Mar 1;18(2):167–76.
105. Gonçalves LF, Patatt FSA, de Paiva KM, Haas P. Ototoxic effects of hydroxychloroquine. *Rev Assoc Med Bras*. 2021 Jul 9;67:108–14.
106. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020 Apr;9(4):880.

107. Reynard P, Thai-Van H. Drug-induced hearing loss: Listening to the latest advances. *Therapie*. 2024;79(2):283–95.
108. Lin BM, Curhan SG, Wang M, Eavey R, Stankovic KM, Curhan GC. Duration of Analgesic Use and Risk of Hearing Loss in Women. *Am J Epidemiol*. 2017 Jan 1;185(1):40–7.
109. Kyle ME, Wang JC, Shin JJ. Impact of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory agents and acetaminophen on sensorineural hearing loss: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Mar;152(3):393–409.
110. Joo Y, Cruickshanks KJ, Klein BEK, Klein R, Hong O, Wallhagen MI. The Contribution of Ototoxic Medications to Hearing Loss Among Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020 Feb;75(3):561–6.
111. Fernandes CP, Vernier LS, Dallegrave E, Machado MS. The Ototoxicity of Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2022 Jan;26(1):e167–77.
112. Rahimi V, Rouhbakhsh N, Manshadi SAD. Slight High-Frequency Hearing Loss, Effect of COVID-19 or Hydroxychloroquine Usage? *Otol Neurotol*. 2022 Oct 1;43(9):e944–50.
113. Patatt FSA, Sampaio ALL, Tauil PL, Oliveira CACP de. Hearing of neonates without risk indicators for hearing loss and use of antimalarial drugs during pregnancy: a historical cohort study in the Northern Region of Brazil. *Braz j otorhinolaryngol*. 2021 Mar 15;87:19–27.
114. Tharwat S, Elshawaf W, Nassar MK. Audiologic evaluation in systemic lupus erythematosus patients and impact of hydroxychloroquine therapy. *The Egyptian Rheumatologist*. 2022 Apr 1;44(2):171–4.
115. Jin Z, Wang F, Pan W, Liu L, Wu M, Hu H, et al. Association of antimalarial drugs with decreased overall and cause specific mortality in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Apr 6;60(4):1774–83.
116. Waissbluth S. Is Cyclosporine Ototoxic? *Front Neurol*. 2020 Oct 22;11:593917.
117. Kinoshita M, Okano T, Tona Y, Yamazaki H, Omori K. Clinical Manifestation of Sensorineural Hearing Loss as an Extraintestinal Complication of Inflammatory Bowel Disease. *International Journal of Practical Otolaryngology*. 2024 Oct 9;07:e38–45.
118. Tuknayat A, Thami GP, Gogia P, Bhutani M. Cyclophosphamide-Induced Hearing Loss: Reversibility and Preventive Strategies. *Am J Ther*. 2018;25(6):e692–5.
119. Breslin NK, Varadarajan VV, Sobel ES, Haberman RS. Autoimmune inner ear disease: A systematic review of management. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020 Nov 28;5(6):1217–26.