

На правах рукописи

**Саидов
Зиявдин Маратович**

**Прогностические факторы клинических исходов
тимпаноластики при туботимпанальном хроническом
гнойном среднем отите**

3.1.3. Оториноларингология
3.2.7. Иммунология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Махачкала - 2025 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России)

Научные руководители:

Заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа
с усовершенствованием врачей ФГБУ ВО ДГМУ
Минздрава России,
доцент, доктор медицинских наук

Джамалудинов Юнускади Асхабалиевич

Научный руководитель ФГУП «Гос. НИИ особо
чистых биопрепаратов» ФМБА России,
член-корреспондент РАН, профессор,
доктор медицинских наук

Симбирцев Андрей Семёнович

Официальные оппоненты:

Начальник клиники и кафедры отоларингологии
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова,
полковник медицинской службы, доцент,
доктор медицинских наук

Голованов Андрей Евгеньевич

Заведующая лабораторией иммунопатофизиологии
Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Институт экспериментальной медицины»
профессор, доктор медицинских наук

Серебряная Наталья Борисовна

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится 25 декабря 2025 года в 12 часов на заседании диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 21.1.064.01 ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России (190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, тел. (812) 316-28-52).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России по адресу: 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д.9 и на сайте: www.lornii.ru.

Автореферат размещён на сайте: <https://vak.gisnauka.ru/>

Автореферат разослан « » 2025 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета:
кандидат медицинских наук

Щербакова Яна Леонидовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Многогранность патогенеза хронических гнойных средних отитов (ХГСО), широкая распространённость этого заболевания и вариабельность исходов хирургического лечения обуславливают его актуальность и социальную значимость. ХГСО остаётся ведущей причиной кондуктивной тугоухости у лиц трудоспособного возраста. В нашей стране насчитывается более 12 млн. лиц с социально значимыми нарушениями слуха, в том числе более 1 млн. детей и подростков, и тенденции к уменьшению заболеваемости ХГСО нет [Загорянская М.Е. с соавт., 2005].

Есть основания отнести ХГСО к многофакторным заболеваниям, при которых инфекционные патогены, дисфункция евстахиевой трубы, снижение цилиарной функции слизистой оболочки среднего уха и евстахиевой трубы, дополняется влиянием иммунологических, генетических, экологических и др. факторов [Воробьева М.П. с соавт., 2022, Байке Е.В. с соавт., 2018].

Основной этиологический фактор развития ХГСО – это инфекция, поэтому средний отит часто называют “ушной инфекцией”. Слизистая оболочка носоглотки является местом колонизации отопатогенной микробиоты, в основном, за счёт бактериальной флоры. Активация этиологически значимых инфекционных агентов в полости среднего уха на фоне изменённой реактивности иммунной системы обуславливает формирование инфекционного воспаления [Гуров А.В. с соавт., 2018, Косяков С.Я., 2008, Крюков А.И. с соавт., 2016].

Состояние местного и системного иммунитета имеет большое значение для ограничения инвазивного распространения бактерий в другие анатомические области среднего уха. Недостаточность иммунного ответа на инфекционные патогены является одним из факторов риска трансформации острого среднего отита в хроническую форму, с прогрессированием гнойно-деструктивных процессов, захватывающих костную ткань аттикального и ретротимпанального отделов среднего уха, формированием холестеатомы и вероятностью развития внутричерепных осложнений [Крюков А.И. с соавт., 2011].

Известно, что рецидивирующий хронический гнойный воспалительный процесс в среднем ухе является клиническим маркером первичных и вторичных иммунодефицитных состояний (ИДС), что является обоснованием применения иммуотропной терапии при ХГСО [Шпотин В.П. с соавт., 2012, Underwood M. et al., 2011].

В настоящее время “золотым стандартом” лечения ХГСО является ранняя хирургическая тактика [Исаченко В.С. с соавт., 2022]. Хирургическое лечение в той или

иной степени устраняет причины тугоухости, обусловленные наличием очага хронического воспаления, а также минимизирует риск осложнений воспалительного процесса в среднем ухе.

Тимпанопластика является основным видом лечения ХГСО [Дворянчиков В.В. с соавт., 2021, Исаченко В.С. с соавт., 2022]. Не менее важным является использование в практике отохирургии симультанных методов лечения больных ХГСО, повышающих эффективность лечения в 1,5-2 раза [Дворянчиков В.В., 2006]. Результаты тимпанопластики зависят от многих факторов: размера перфорации барабанной перепонки, состояния слуховой трубы, слизистой оболочки среднего уха, наличия и характера содержимого барабанной полости, вовлечённости в процесс ретротимпанальных отделов, используемого для пластики перфорации барабанной перепонки материала и послеоперационной тактики ведения пациентов [Корвяков В.С., 2006]. Успех реконструктивных операций зависит также и от морфологического состояния слизистой оболочки барабанной полости. Своевременное хирургическое вмешательство создаёт возможность восстановления нормальной архитектоники и эпителиальной выстилки полостей среднего уха, что соответствует хорошему морфологическому и функциональному результату операции.

Однако неудовлетворительные исходы реконструктивно-санирующих операций при ХГСО в виде реперфорации неотимпанальной мембраны, рецидива воспалительного процесса и холестеатомы, отторжения неотимпанальной мембраны и др. всё ещё остаются актуальной проблемой отохирургии.

Функциональный исход микрохирургических санирующих и слухоулучшающих операций при ХГСО и, связанного с ним улучшение слуха, является наиболее важным критерием успешности лечения. Именно поэтому отохирургов всегда интересовали вопросы прогноза и повышения эффективности результатов реконструктивно-санирующих операций при ХГСО [Lakshmi N. et al., 2019, Pinar E. et al., 2008, Shishegar M. et al., 2019, Wullstein H., 1956]. Знание прогностической мощности показателей status localis, а также показателей, патогенетически связанных с ХГСО, позволяет оптимизировать предоперационную подготовку пациента. В частности, прогнозируя результат оперативного лечения ХГСО, многие отохирурги уделяют внимание предоперационному состоянию слизистой оболочки среднего уха, отражающей состояние местного иммунитета [Семенов Ф.В. с соавт., 2020]. Однако использование патоморфологических изменений в качестве прогностических факторов клинических исходов реконструктивно-санирующих операций на среднем ухе в практике отохирургов отсутствует. Частота неудовлетворительных исходов санирующих и реконструктивных

вмешательств при ХГСО ещё достаточно высокая и колеблется от 5 до 30 % [Дубинец И.Д. с соавт., 2007, Тимошенко П. А. с соавт., 2000].

Наряду с анамнестическими и клиническими данными, исход хирургического лечения ХГСО также во многом зависит и от состояния системного иммунитета пациента и местного иммунитета среднего уха. Важно отметить, что к отопатогенной микробиоте индуцируется протективный антиинфекционный клеточный и гуморальный иммунный ответ. Этот ответ во многом будет определять клиническое течение и исход хирургического лечения ХГСО [Крюков А.И. с соавт., 2015, Araújo A. et al., 2024, Neeff M. et al., 2016]. Иммунный ответ на инфекционные антигенные стимулы генетически детерминирован, и в этом отношении наиболее важной является система генов главного комплекса гистосовместимости человека (*HLA*) [Park M. et al., 2015].

Таким образом, изменения реактивности как местного, так и системного иммунитета являются важными факторами течения воспалительного процесса и исхода хирургического лечения ХГСО.

Цель исследования:

оценка прогностических факторов клинических исходов тимпаноластики при туботимпанальном хроническом гнойном среднем отите.

Задачи исследования:

1. Верификация клинических исходов тимпаноластики при мезотимпаните.
2. Изучить состояние системного и местного иммунитета, а также ассоциации аллельных вариантов генов системы HLA с исходами тимпаноластики при мезотимпаните.
3. Оценить прогностическую мощь клинической картины, показателей иммунологической реактивности, иммуногенетических биомаркёров и патоморфологии слизистой оболочки барабанной полости в отношении исходов тимпаноластики.
4. Изучить влияние азоксимера бромиды на клиническую картину, на системный и местный иммунитет в послеоперационном периоде при мезотимпаните.
5. Разработать персонифицированную клинко-иммунологическую прогностическую таблицу неудовлетворительных исходов тимпаноластики при мезотимпаните.

Научная новизна:

- неудовлетворительный исход тимпаноластики по методике Underlay при мезотимпанитах наблюдался в 15% случаев;

- исследование системного иммунитета при мезотимпаните показало изменения клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, которые свидетельствуют о дисбалансе иммунной системы с признаками иммунологической недостаточности;

- в операционном материале плотность лимфоцитов в составе клеточного воспалительного инфильтрата при мезотимпанитах колеблется от 20 до 300 (min-max) в п/з, нейтрофилов от 10 до 200 (min-max) в п/з, макрофагов до 30 в п/з, что отражает изменения местного иммунитета барабанной полости в условиях воспалительного процесса;

- включение азоксимера бромид в дозе 12 мг 2 раза в день в течение 10 дней в послеоперационную терапию сопровождалось тенденцией к нормализации иммунорегуляторных индексов, а также уровня СРБ. При этом указанные показатели в группе сравнения оставались на прежних значениях дооперационного периода. Клинически это выражалось в том, что у больных, получавших азоксимера бромид, отмечено улучшение послеоперационных репаративных процессов, выражающееся в улучшении васкуляризации и эпидермизации операционного поля, уменьшении степени отека и ни в одном случае не наблюдался рецидив гнойного воспаления. Применение азоксимера бромид не влияло на частоту неудовлетворительных исходов тимпаноластики;

- при мезотимпаните у жителей Республики Дагестан носители аллеля *02 гена *DQB1* и аллеля *07 гена *DRB1* имеют повышенный относительный риск (ОР) неудовлетворительных исходов тимпаноластики;

- на основании учёта статистически значимых величин относительного риска (ОР) разработана клинико-иммунологическая таблица персонифицированного прогноза неудовлетворительных исходов тимпаноластики при мезотимпаните.

Практическая значимость

На основании результатов, полученных в настоящей работе, разработана клинико-иммунологическая таблица персонифицированного прогноза неудовлетворительных исходов тимпаноластики при мезотимпаните. Определение представленных в таблице прогностических факторов в ходе предоперационного обследования больных позволит определить риск развития неудовлетворительных исходов тимпаноластики (персонифицированный риск).

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования данные о клинико-иммунологической эффективности азоксимера бромид позволяют рекомендовать, наряду со стандартной послеоперационной терапией, дополнительную

терапию азоксимером бромидом в дозе 12 мг 2 раза в день в течение 10 дней с целью ускорения репаративных процессов в барабанной полости в послеоперационном периоде.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При мезотимпаните определяются изменения системного и местного иммунитета, влияющие на морфологический и функциональный исход тимпаноластики.
2. Применение азоксимера бромида улучшает послеоперационные репаративные процессы, оптимизирующие приживание неотимпанальной мембраны.
3. Неудовлетворительные исходы тимпаноластики при мезотимпаните ассоциированы с носительством аллеля *02 гена *DQB1* и аллеля *07 гена *DRB1* у жителей Республики Дагестан.
4. Разработана клинико-иммунологическая таблица персонифицированного прогноза неудовлетворительных исходов тимпаноластики при мезотимпаните.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Достоверность и обоснованность полученных результатов обусловлена достаточной величиной выборки тематических больных, строгим соблюдением критериев включения и исключения из исследования, тщательным анализом клинической картины, верификацией клинического диагноза, обоснованным выбором способа операций на среднем ухе, использованием современных методов оценки системного и местного иммунитета, использованием апробированных методов иммуногенетического типирования больных, использованием адекватных методов медицинской статистики для обработки материала, соответствием выводов работы задачам исследования.

Личный вклад автора в результаты исследования

Автором осуществлялось планирование диссертационной работы, им разработан дизайн исследования, проведен детальный анализ современной литературы по теме диссертации, отбор профильных больных, получение информированного согласия на участие в исследовании. Автор является оперирующим отоларингологом и лично выполнял микрохирургические операции при ХГСО. Ведение историй болезни, заполнение индивидуальных карт, выполнение аудиометрии, акуметрии, камертональных тестов проводилось также лично автором. В процессе выполнения работы автор освоил принципы методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментного анализа. Анализ полученного материала, статистическая обработка и его обобщение, работа с литературой, написание статей, тезисов и диссертации проведены лично автором.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа “Прогностические факторы клинических исходов тимпаноластики при туботимпанальном хроническом гнойном среднем отите”

соответствует паспортам научной специальности 3.1.3. Оториноларингология (содержание пункта 2) и 3.2.7. Иммунология (пункты 6 и 7 направления исследований).

Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс

Разработанная клинико-иммунологическая таблица персонифицированного прогноза неудовлетворительных исходов тимпанопластики при мезотимпаните рекомендована и используется в отохирургической работе в ЛОР отделении Республиканской клинической больницы им. А.В. Вишневого и ООО медицинский центр "ЭОС" и "Целитель" г. Махачкалы. Азоксимера бромид применяется в практической работе отохирургов и ЛОР врачей в упомянутых медицинских центрах. Итоговые материалы работы используются в учебном процессе на кафедре болезней уха, горла и носа с усовершенствованием врачей и на кафедре патофизиологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет».

Апробация работы

Основные положения и материалы диссертации доложены и обсуждены на:

- юбилейном международном конгрессе «Евразийская ассамблея оториноларингологов и хирургов головы и шеи (ЕАО&HNS 2024)», прошедшего 31.05-1.06. 2024 г., Баку, Республика Азербайджан;
- межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Северо-Кавказского Федерального округа с международным участием «Современные тенденции в развитии оториноларингологии», Махачкала, 5 июля 2024 г.;
- VIII Всероссийском форуме с международным участием «Междисциплинарный подход в оториноларингологии, хирургии головы и шеи», Москва, 10-11 октября 2024 г.;
- на заседании общества оториноларингологов Республики Дагестан, Махачкала, 3 ноября 2024 г.;
- XIV Петербургском форуме оториноларингологов России «Современные достижения в лечении заболеваний верхних дыхательных путей и уха». К 95-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, 22–24 апреля 2025 г.;
- на VII Всероссийском конгрессе национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, Волгоград, 11-13 ноября 2025 г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 работ, из них 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 40 рисунками и 33 таблицами. Список литературы включает 156 источника, из них 79 отечественных и 77 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Материал собран, проанализирован и обобщён на базе ЛОР отделения Республиканской клинической больницы им. А.В. Вишневского и ООО “Медицинский центр ”ЭОС” г. Махачкалы за период с 2022 по 2024 гг. В соответствии с поставленными задачами проведено обследование и хирургическое лечение 60 больных мезотимпанитом, у всех больных операции проведены на одном ухе. Все больные, включенные в исследование, жители Республики Дагестан. В группу контроля включены здоровые на момент исследования доноры крови в количестве 15 человек.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека” с поправками 2000 г. Протоколы исследования были одобрены Этическим комитетом Дагестанского государственного медицинского университета.

Протокол исследования включал подписание информированного согласия на обследование и хирургическое лечение больных с клиническим диагнозом мезотимпанит. На каждого больного заполнялась индивидуальная карта, куда вносились паспортные данные пациента, № истории болезни, данные анамнеза, клинический диагноз, данные слухового паспорта, результаты стандартных лабораторно-инструментальных методов исследования, рентгенологических исследований, оценки иммунного статуса, уровня цитокинов, иммуногенетических данных, заключение патоморфологического исследования операционного материала, способа операций, течения послеоперационного периода, клинического исхода слухоулучшающих операций.

Работа относится к *выборочным контролируемым прогностическим* исследованиям, поскольку в ней оценивалась прогностическая мощь клинических и иммунологических показателей в отношении исходов тимпаноластики при мезотимпаните в послеоперационном периоде.

Основным результатом, оценивавшимся в ходе исследования, были величины относительного риска (ОР) исходов тимпаноластики при мезотимпаните в послеоперационном периоде и созданная на этой основе клинико-иммунологическая таблица персонифицированного прогноза исходов тимпаноластики. Величина ОР

рассчитывалась по отношению к изученным факторам риска, в качестве которых в нашей работе выступали показатели клинического состояния больных и показатели системы иммунитета. В итоговую клинико-иммунологическую прогностическую таблицу были введены только статистически значимые изменения показателей ОР.

Критерии включения в исследование:

- клинический диагноз “ мезотимпанит” у больных, поступивших в ЛОР отделение Республиканской клинической больницы им. А.В. Вишневого и ООО медицинский центр ”ЭОС” г. Махачкалы;
- добровольное информированное согласие больных на обследование и хирургическое лечение;
- больные с изначально высокой готовностью следовать предписаниям лечащего врача;
- контрольная группа практически здоровых людей.

Критерии исключения из исследования:

- невозможность или нежелание больных дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании или невыполнение требований исследования;
- все формы ЛОР патологии, не входящие в цель и задачи исследования;
- участие больных в любом другом исследовании;
- больные с сопутствующей патологией других органов и систем, патогенетически не связанных с ХГСО, которые могут повлиять на результаты исследования.

Критерии выхода из исследования:

- больной выводился из исследования, в случаях, когда продолжение исследования могло нанести вред его здоровью. Причины выхода из исследования регистрировались в соответствующем разделе индивидуальной карты наблюдения больного;
- решение больного прекратить свое участие в исследовании;
- возникновение нежелательных явлений, которые могут быть связаны с проведением исследований и лечением;
- несоблюдение больным правил проведения исследований и лечебных мероприятий;
- появление в процессе исследования критериев исключения.

Методы обследования

- Общеклиническое обследование: общие анализы крови, мочи, анализы крови на свёртывающую и противосвёртывающую системы, биохимический анализ крови на глюкозу, мочевины, общий белок, билирубин, АЛТ, АСТ, флюорография грудной клетки, ЭКГ.

- Оториноларингологическое обследование: рино-фаринго-ларингоскопия, отоскопия и отомикроскопия с помощью хирургического микроскопа ATMOS I VIEW31 (Германия) с 12-и и 24-х кратным увеличением.
- Аудиологическое обследование с применением тональной пороговой аудиометрии; акуметрические исследования; камертональное исследование.
- Вестибулометрическое обследование.
- Компьютерная томография (КТ) височных костей на компьютерном томографе фирмы Siemens, толщина среза 2 мм, шаг стола 1 мм.
- Проточная цитометрия на цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) с использованием реагентов MULTITEST IMK KIT (Becton Dickinson, США) для изучения состояния системного клеточного иммунитета по лимфоцитарным CD-маркёрам.
- Иммуногенетические исследования методом ПЦР в реальном времени (Real-Time PCR) с использованием наборов реагентов производства компании ООО «НПО ДНК-Технология».
- Исследования уровня сывороточных цитокинов с использованием наборов для иммуноферментного анализа (ИФА) компании АО «Вектор Бест-Юг»
- Патоморфологические исследования операционного материала на серийных парафиновых срезах толщиной в 5 мкм. окрашенных гематоксилином и эозином.
- Микробиологические исследования отделяемого из среднего уха методом масс-спектрометрии на аппарате Vivek MS, версия 3.1 компании BIOMERIEUX, Франция.

Статистическая обработка полученных результатов

Использован пакет прикладных программ Statistica (версия 6,0), а также «Biostat 4.03». База данных создавалась с использованием редактора электронных таблиц Microsoft Excel 3. Описательная статистика количественных признаков представлена медианой (*Me*) с 25;75-процентилями. Для сравнения несвязанных групп по количественным признакам использовали непараметрический U-критерий Манна—Уитни. Критический уровень значимости различий выбирали равным 5% ($p < 0,05$).

Для оценки вероятности развития неудовлетворительных исходов операций тимпанопластики по иммунологическим показателям рассчитывалась величина относительного риска (ОР) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Показатель ОР считался статистически значимым, если ДИ не включал единицу. Величина ОР более 1 соответствовала увеличению риска развития неудовлетворительного клинического исхода тимпанопластики при мезотимпаните.

При обработке иммуногенетических данных для определения статистической значимости различий частот исследованных аллельных вариантов генов *HLA* в основной и

контрольной группой использовался двусторонний точный критерий Фишера. Критический уровень значимости различий выбирали равным 5% ($p < 0,05$). В случае выявления различий по частотам аллелей, а также гомозигот изучаемых генов, для оценки вероятности развития мезотимпанита у носителей этих аллелей и гомозигот вычисляли величину ОР с 95 % ДИ. Показатель ОР считался статистически значимым, если ДИ не включал единицу. Значение ОР в интервале 0-1 соответствовало снижению риска развития ХГСО (обратная связь), ОР более 1 - увеличению риска развития ХГСО (прямая связь), ОР равный 1 – носительство соответствующего аллеля не влияет на вероятность развития ХГСО.

Основные результаты исследования и их обсуждение

Больным мезотимпанитом были проведены операции тимпаноластики по методике Underlay. В качестве пластического материала использованы аутофасция и аутохрящ.

Через 3 месяца после операции верифицировались клинические исходы тимпаноластики. В соответствии с клиническим состоянием больных и отоскопической картиной клинические исходы были разделены на две группы: группа с удовлетворительным и группа с неудовлетворительным исходами.

Критериями отнесения больных мезотимпанитом к группе с *удовлетворительным исходом* тимпаноластики служили: полное закрытие дефекта барабанной перепонки и ее нормальное расположение, без сопутствующего гнойного воспаления. Критериями отнесения больных мезотимпанитом к группе с *неудовлетворительным исходом* тимпаноластики служили: рецидив гнойного воспаления и его последствия в виде неполного заживления неотимпанальной мембраны, реперфорация, щелевого дефекта, латерализации или ретракции неотимпанальной мембраны, снижение слуха.

В соответствии с представленными критериями в группе больных мезотимпанитами удовлетворительный исход определялся в 51 случаев (85%), неудовлетворительный исход определялся в 9 случаях (15%).

При неудовлетворительных исходах тимпаноластики при мезотимпанитах во всех 9 случаях определялся рецидив гнойного воспаления, реперфорация в 7 случаях, затем следовали щелевой дефект 2 случая, латерализация неотимпанальной мембраны 2 случая, и ретракция неотимпанальной мембраны встречалась в 2 случаях. Снижение слуха наблюдалось у 3 пациентов.

Примеры удовлетворительного исхода тимпаноластики при мезотимпанитах. Б-ой А-ев, 37 л. Клинический диагноз: хронический левосторонний туботимпанальный гнойный средний отит. Операция тимпаноластика слева.



Рисунок 1

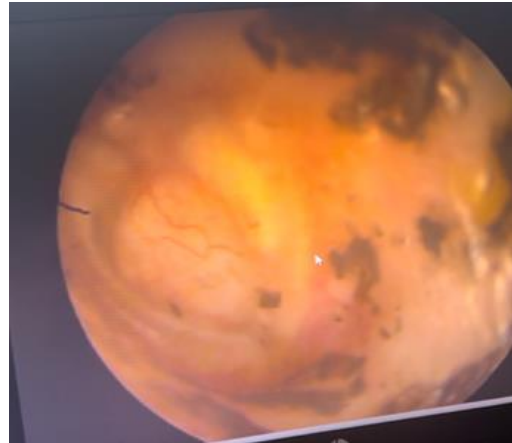


Рисунок 2

Рисунок 1 - До операции. Перфорация в передних квадрантах натянутой части барабанной перепонки, края ороговевшие, видимая слизистая слегка отечна, слизистое отделяемое.

Рисунок 2 - Через 3 месяца после операции. Неотимпанальная мембрана состоятельна, в естественном положении, виднеется аутохрящевая пластинка, отмечается васкуляризация, полная эпидермизация трансплантата.

Б-ая К-ва, 42 г. Клинический диагноз: хронический правосторонний туботимпанальный гнойный средний отит. Операция тимпаноластика справа.



Рисунок 3



Рисунок 4

Рисунок 3 - До операции. Субтотальная перфорация натянутой части барабанной перепонки, края ороговевшие, подвёрнуты, видимая слизистая сухая.

Рисунок 4 - Через 3 месяца после операции. Неотимпанальная мембрана состоятельна, в естественном положении. Отмечается васкуляризация и эпидермизация трансплантата.

Примеры неудовлетворительного исхода тимпаноластики при мезотимпанитах.
Б-ая И-ва, 40 л. Клинический диагноз: хронический правосторонний туботимпанальный гнойный средний отит. Операция тимпаноластика справа.

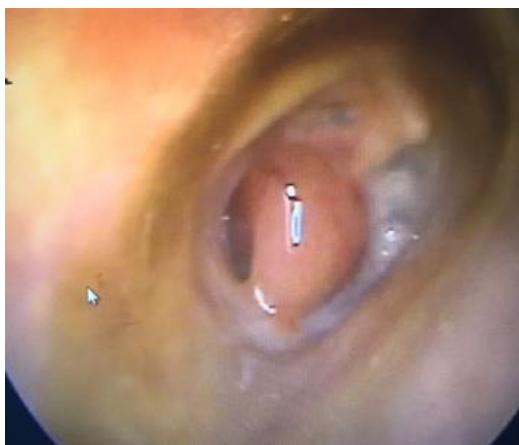


Рисунок 5



Рисунок 6

Рисунок 5 - До операции. Субтотальный дефект натянутой части барабанной перепонки, остатки склеротически изменены, отмечается новообразование экзофитной формы роста, исходящее из среднего уха, розовой окраски, мягкой консистенции, кровоточит при дотрагивании.

Рисунок 6 - Через 3 месяца после операции. Отмечается субтотальная реперфорация, остатки неотимпанальной мембраны отечны, видимая слизистая среднего уха отечна, слизистое отделяемое.

Б-ой М-ов, 42 г. Клинический диагноз: хронический левосторонний туботимпанальный гнойный средний отит. Операция тимпаноластика слева.



Рисунок 7



Рисунок 8

Рисунок 7 - До операции. Субтотальный дефект натянутой части барабанной перепонки, края орозоленные, видимая слизистая оболочка промоториальной стенки влажная, не утолщена.

Рисунок 8 - Через 3 месяца после операции. Отмечается неполное заживление нетотимпанальной мембраны с реперфорацией в задне-нижнем квадранте. Неотимпанальная мембрана без признаков воспаления, в естественном положении, видимая слизистая барабанной полости слегка отечна, слизистое отделяемое.

Результаты изучения состояния системы иммунитета и иммуногенетических биомаркеров при мезотимпаните представлены в таблице 1. В таблице представлены статистически значимые изменения показателей иммунной системы.

Таблица 1. Показатели системы иммунитета и иммуногенетические биомаркеры при мезотимпаните, *Me* [25;75]

Показатели	Мезотимпаниты, n=60	Контрольная группа, n=15
CD3/8+лимфоциты, %	26 [19;28,5]*	23 [22,5;25]
CD16/56+клетки, %	11 [8,7;15,6]*	8,3 [6,7;17,4]
CD19+клетки, %	12 [10;13,5]*	10 [9,3;15]
CD4/CD8 - иммунорегуляторный индекс	1,8 [1,5;2,5]*	2,1 [1,5;2,2]
ИФН- γ /ИЛ-10 - индекс иммунорегуляторных цитокинов	10 [2;13]*	13 [11,5;8]
CD8/NK -цитотоксический индекс	2,3 [1,4;3]	2,7 [1,3;3,4]
sIgA в сыворотке крови (и в барабанной полости), мг/л	5,1 [2,6;7,4]**	6,6 [5,7;8,2]
ИФН- γ , пг/мл	19 [16;43]*	39 [30;45]
ИЛ-1 β , пг/мл	2 [1,5;2,5]*	0,5 [0,5;0,8]
ФНО- α , пг/мл	1,8 [0,7;3,5]**	0,8 [0,6;1,1]
СРБ, мг/л	1,8 [0,9;3]*	0,9 [0,4;2,3]
аллель *02 гена <i>DQB1</i> и аллель *07 гена <i>DRB1</i>	+	

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой,
U-критерий Манна-Уитни

Видно, что статистически значимым изменениям подвергаются: содержание в крови Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, естественных киллеров, иммунорегуляторных индексов, сывороточных провоспалительных цитокинов, а также СРБ и ЦИК, что свидетельствует о дисбалансе иммунной системы с признаками иммунологической недостаточности. Также видно, что при мезотимпанитах определяется ассоциация с носительством аллеля *02 гена *DQB1* и аллеля *07 гена *DRB1* у жителей Республики Дагестан.

Свидетельством изменений местного иммунитета среднего уха при мезотимпаните является степень инфильтрации слизистой оболочки барабанной полости клетками местного иммунитета в составе воспалительного инфильтрата, определяемых при патоморфологических исследованиях.

По нашим данным при мезотимпаните в операционном материале вариации клеточной плотности составили: лимфоцитов от 20 до 300 (min-max) в п/з, нейтрофилов от 10 до 200 (min-max) в п/з, макрофагов до 30 в п/з. Важно, что эти изменения связаны со статистически значимым снижением sIgA в сыворотке крови.

Результаты оценки клинико-иммунологической эффективности азоксимера бромида в послеоперационном периоде у больных мезотимпанитом представлены в таблице 2.

Таблица 2. Изменения показателей системы иммунитета при применении азоксимера бромида в послеоперационном периоде при мезотимпаните, *Me* [25;75]

Показатели	Мезотимпаниты, n=21 до → после	Контрольная группа, n=15
CD4/CD8	1,7 [1,8;2,9]* → 1,9 [1,4;3,4]	2,1 [1,5;2,2]
ИФН-γ/ИЛ-10	10 [5;18]* → 12 [3,8;5,2]	13 [11,5;8]
СРБ, мг/л	1,8 [0,9;3]* → 1,4 [1;3]	0,9 [0,4;2,3]

Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой,
U-критерий Манна-Уитни

В таблице стрелкой разделены соответствующие показатели до и после применения азоксимера бромида. Видно, что применение азоксимера бромида при мезотимпаните в послеоперационном периоде сопровождается повышением значения иммунорегуляторного индекса CD4/CD8: без применения - 1,7[1,8;2,9]*, с применением - 1,9[1,4;3,4]. Индекс иммунорегуляторных цитокинов ИФН-γ/ИЛ-10 при применении азоксимера бромида в послеоперационном периоде повышался: без применения -10[5;18]*, с применением - 12[3,8;5,2]. Применение азоксимера бромида в послеоперационном периоде сопровождалось снижением уровня провоспалительного белка СРБ: без применения -1,8 [0,9;3]*, с применением - 1,4 [1;3].

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют об иммунокорригирующем влиянии азоксимера бромида (полиоксидония) в послеоперационном периоде при мезотимпаните. Клинически это выражалось в том, что у больных, получавших азоксимера бромид отмечена тенденция к улучшению васкуляризации и эпидермизации операционного поля, уменьшалась степень отека, и ни в одном случае не наблюдался рецидив гнойного воспаления. Эти изменения свидетельствовали об улучшении послеоперационных репаративных процессов.

При этом иммунорегуляторные индексы и С-реактивный белок в группе сравнения, т.е. в той группе больных мезотимпанитом, в которой не применялся азоксимера бромида,

оставались на прежних значениях дооперационного периода. Также необходимо отметить, что применение азоксимера бромида не влияло на частоту неудовлетворительных исходов тимпанопластики.

На основании комплексного анализа результатов клинического обследования больных мезотимпанитом, статистически значимых изменений параметров системы иммунитета и иммуногенетических биомаркёров, а также результатов расчётов относительного риска (ОР) неудовлетворительных клинических исходов тимпанопластики, сформирована клинико-иммунологическая таблица персонифицированного прогноза исходов тимпанопластики при мезотимпаните, представленная в таблице 3.

Таблица 3. Клинико-иммунологическая таблица персонифицированного прогноза неудовлетворительных клинических исходов тимпанопластики при мезотимпаните

Прогностические факторы неудовлетворительных клинических исходов тимпанопластики при мезотимпаните	Мезотимпаниты
Длительность заболевания свыше 8 лет	+
Период “сухого” уха до 2 месяцев	+
III и IV степень нарушения проходимости слуховой трубы	+
Порог костной проводимости	19 дБ и выше
Порог воздушной проводимости	36 дБ и выше
Костно-воздушный интервал	20 дБ и больше
Субтотальные перфорации в натянутой части барабанной перепонки	+
Дефект в передних квадрантах натянутой части барабанной перепонки	+
II-III степень изменений слизистой оболочки барабанной полости	+
	ОР (95%ДИ)
CD16/56+клетки выше 16 %	3,2 (1,3-26,7)
CD19+клетки ниже 10 %	2,1 (1,1-9,1)
Уровень ИЛ-1 β ниже 0,5 пг/мл	4,3 (1,6-11,7)
Уровень ЦИК выше 52 у. е.	8 (1,3-50)
Уровень sIgA ниже 3 мг/л	3,3 (1,7-16,5)
Индекс цитотоксичности (CD8/NK) выше 2,6	3,4 (1,2-9,5)
Носители аллеля *02 гена <i>DQB1</i>	9,8 (3,7-25)
Носители аллеля *07 гена <i>DRB1</i>	3,4 (1,3-9)

В основе персонифицированной клинико-иммунологической прогностической таблицы неудовлетворительных исходов тимпаноластики при мезотимпаните лежит, прежде всего, констатация рецидива воспалительного процесса в барабанной полости в послеоперационном периоде, реперфорации неотимпанальной мембраны, снижения слуха и сопряжённых с этими процессами изменений показателей местного и системного иммунитета, а также иммуногенетических биомаркёров.

Таблица персонифицированного прогноза неудовлетворительных клинических исходов тимпаноластики при мезотимпаните состоит из двух частей – клинической и иммунологической. В клинической части представлены прогностически значимые данные клинической картины (*status localis*) заболевания и данные инструментальных методов исследования. В иммунологической части представлены прогностически значимые показатели системы иммунитета и иммуногенетические биомаркеры (факторы риска). В случаях, когда клинико-иммунологические показатели конкретного больного соответствуют критериям прогностической таблицы, риск развития неудовлетворительных исходов тимпаноластики при мезотимпаните существенно возрастает. Очевидно, что определение в предоперационном периоде указанных прогностических факторов неудовлетворительных клинических исходов тимпаноластики при мезотимпаните позволит принять меры с целью снижения риска развития неудовлетворительных исходов тимпаноластики при мезотимпаните (см. практические рекомендации).

Выводы

1. При выполнении тимпаноластики по методике Underlay частота неудовлетворительных исходов при мезотимпанитах наблюдалась в 15% случаев.
2. Оценка показателей системы иммунитета, иммунорегуляторных индексов, уровней сывороточных цитокинов, а также СРБ и ЦИК у больных мезотимпанитом свидетельствует о дисбалансе иммунной системы с признаками иммунологической недостаточности.
3. Плотность клеток в составе воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке барабанной полости: лимфоцитов от 20 до 300 (min-max) в п/з, нейтрофилов от 10 до 200 (min-max) в п/з, макрофагов до 30 в п/з отражает изменения местного иммунитета, влияющие на послеоперационные репаративные процессы и клинический исход тимпаноластики при мезотимпаните.
4. Включение азоксимера бромид в послеоперационную терапию сопровождалось нормализацией иммунорегуляторных индексов, а также уровня СРБ. Клинически

это выражалось в улучшении васкуляризации и эпидермизации операционного поля, уменьшении степени отека и ни в одном случае не наблюдался рецидив гнойного воспаления. При этом указанные показатели в группе сравнения оставались на значениях дооперационного периода. Применение азоксимера бромид не влияло на частоту неудовлетворительных исходов тимпаноластики.

5. Установлено, что неудовлетворительные исходы тимпаноластики при мезотимпаните характерны для лиц, являющихся носителями аллеля *02 гена *DQB1* и аллеля *07 гена *DRB1*, что подтверждает генетическую предрасположенность жителей Республики Дагестан к указанному исходу тимпаноластики.
6. Использование разработанной клинико-иммунологической таблицы позволяет оценить персонифицированный риск неудовлетворительных исходов тимпаноластики при мезотимпаните.

Практические рекомендации

1. В период предоперационной подготовки больного мезотимпанитом рекомендуется определять клинико-иммунологические показатели, представленные в прогностической таблице. В случаях, когда эти показатели соответствуют указанным в таблице критериям, риск развития неудовлетворительных клинических исходов тимпаноластики при мезотимпаните возрастает.
2. Таким больным в предоперационный период рекомендуется:
 - пролонгирование периода “сухого” уха более 2 месяцев;
 - за 10 дней до операции проведение местной антибиотикотерапии в виде капель;
 - за 2 месяца до операции проведение “гимнастики” слуховой трубы, а в случаях непроходимости – катетеризация слуховой трубы.
3. После тимпаноластики при мезотимпаните рекомендуется включать в схему стандартной послеоперационной терапии азоксимера бромид в дозе 12 мг 2 раза в день в течение 10 дней с целью ускорения послеоперационных репаративных процессов и сокращения сроков пребывания в стационаре.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Саидов З. М. Иммуногенетические биомаркёры при хронических гнойных средних отитах у жителей Республики Дагестан / Джамалудинов Ю. А., Диаб Х. М., Ханалиев В. Ю., Кривцов А. В., Шахназаров М. А., Саидов М. З. // **Российская оториноларингология**. – 2024. - № 5(23). - С.73-82.
DOI: 10.18692/1810-4800-2024-5-73-82
2. Саидов З. М. Иммунологические биомаркёры как прогностические факторы клинических исходов тимпаноластики при хронических гнойных средних отитах / Джамалудинов Ю. А., Диаб Х. М., Ханалиев В. Ю., Кривцов А. В., Шахназаров

- М. А., Саидов М. З. // **Российская оториноларингология.** – 2025. - № 1(24). - С.113-123. DOI: 10.18692/1810-4800-2025-1-113-123
3. Саидов З. М. Иммуномодулирующая терапия в послеоперационном периоде при хронических гнойных средних отитах / Джамалудинов Ю. А., Диаб Х. М., Ханалиев В. Ю., Кривцов А. В., Саидов М. З. // **Вестник оториноларингологии.** – 2024. - № 6(89). - С. 10-17. DOI:10.17116/otorino20248906110
 4. Саидов З. М. Реактивность системного и местного иммунитета при хроническом гнойном среднем отите / Симбирцев А. С., Джамалудинов Ю.А., Кривцов А.В., Саидов М.З. // **Новости оториноларингологии и логопатологии.** – 2023. – № 2(10). – С. 3-7.
 5. Саидов, З. М. Клинические исходы тимпаноластики и состояние системы иммунитета при туботимпанальном хроническом гнойном среднем отите. /Симбирцев А.С., Джамалудинов Ю.А., Кривцов А.В., Саидов М.З. // **Новости оториноларингологии и логопатологии.** – 2024. – № (11). – С. 3-8.
 6. Саидов З.М. Распространённость аллельных вариантов генов HLA при эптитимпанитах и мезотимпанитах у жителей Республики Дагестан. [Saidov Z.M. The prevalence of allelic variants of HLA genes in epithympanitis and mesotimpanitis in residents of the Republic of Dagestan, P. 20-22] / Джамалудинов Ю. А., Jamaludinov Y.A. // Сборник тезисов юбилейного международного конгресса «Евразийская ассамблея оториноларингологов и хирургов головы и шеи (ЕАО&HNS 2024)», 31 мая - 1июля 2024 г. - Баку, Азербайджанская Республика. 2024. - С. 12-14. Изданию присвоены ISBN и индексация в РИНЦ.
 7. Саидов З.М. Аллельный полиморфизм HLA генов при эптитимпанитах и мезотимпанитах у жителей Республики Дагестан / Джамалутдинов Ю. А. // Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Северо-Кавказского Федерального округа с международным участием «Современные тенденции в развитии оториноларингологии. - 5 июля 2024 г. Махачкала. - С. 171-175.
 8. Саидов З.М. Прогностическая значимость иммуногенетических биомаркеров в клинических исходах тимпаноластики при хронических гнойных средних отитах у жителей Республики Дагестан. Сборник тезисов VIII Всероссийского форума с международным участием «Междисциплинарный подход в оториноларингологии, хирургии головы и шеи». - 10-11 октября 2024 г.- Москва. - С. 188-190.
 9. Саидов З.М. Прогностическая блок-схема неудовлетворительных исходов реконструктивно-санирующих операций при хронических гнойных средних отитах / Джамалудинов Ю.А. // XIV Петербургский форум оториноларингологов России. Материалы научно-практической конференции «Современные достижения в лечении заболеваний верхних дыхательных путей и уха». К 95-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. 22–24 апреля 2025г. - Санкт-Петербург.- С. 80-81.
 10. Саидов З.М. Системный иммунитет и иммуногенетические биомаркеры при туботимпанальном хроническом гнойном среднем отите / Симбирцев А.С., Джамалудинов Ю. А. // Тезисы VII Всероссийского конгресса национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, 11-13 ноября 2025 г. - Волгоград. - С.39-40.
 11. Саидов З.М. Клинико-иммунологическая эффективность азоксимера бромид в послеоперационном периоде при тимпаноластике при туботимпанальном хроническом гнойном среднем отите / Симбирцев А.С., Джамалудинов Ю. А. // Тезисы VII Всероссийского конгресса национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России, 11-13 ноября 2025 г. - Волгоград. - С.37-38.

Список сокращений

ХГСО – хронический гнойный средний отит

Overlay и Underlay – методики тимпаноластики

КВИ - костно-воздушный интервал, дБ – децибелы

MERI – прогностическая шкала исходов тимпаноластики

КТ - компьютерная томография

СРБ – С-реактивный белок

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ИФА - иммуноферментный анализ

ИЛ-1 β - интерлейкин-1 β

IL-6 - интерлейкин-6

ИЛ-10 – интерлейкин-10

ИФН- γ - интерферон- γ

ФНО- α - фактор некроза опухолей- α

CD – мембранный клеточный маркер

CD3/4+клетки - Т-хелперные лимфоциты

CD3/8+клетки - Т-цитотоксические лимфоциты

CD19+клетки - В-лимфоциты

CD16/56+клетки и NK - естественные киллерные лимфоциты

IgG, IgA, IgM, C3 и C4 – сывороточные иммуноглобулины классов А, М, G и компоненты системы комплемента

CD8/NK - индекс цитотоксичности

CD4/CD8 - иммунорегуляторный индекс

ИФН- γ /ИЛ -10- индекс иммунорегуляторных цитокинов

sIgA – секреторный иммуноглобулин А

HLA – система гистосовместимости

*02 гена *DQB1* и *07 гена *DRB1* – аллельные варианты генов *DQB1* и *DRB1*

*0102 гена *DQA1* и *02 гена *DQB1*- аллельные варианты генов *DQA1* и *DQB1*

ОР – относительный риск

ДИ – доверительный интервал

Me [25;75] – медиана с 25% и 75% процентилями