

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
“ДАГЕСТАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ” МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доцент, доктор медицинских наук
Джамалудинов Юнускади Асхабалиевич

член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук
Симбирцев Андрей Семёнович

Махачкала – 2025 г.

Оглавление

	Стр.
Введение.....	4
Глава 1. Актуальность разработки и применения в клинической практике патогенетически обоснованных прогностических факторов исходов хирургического лечения хронических гнойных средних отитов (обзор литературы)	
1.1.Патогенетические аспекты хронических гнойных средних отитов, значение инфекции.....	12
1.2. Хирургические методы лечения хронических гнойных средних отитов.....	17
1.3. Иммунопатогенез хронических гнойных средних отитов, связь патогенного микробиома с иммунным статусом и местным иммунитетом, значение иммуногенетических факторов.....	25
1.4. Местный иммунитет при хронических гнойных средних отитах.....	31
1.5. Прогностические факторы исходов хирургического лечения хронических гнойных средних отитов.....	36
Глава 2. Материалы и методы исследования	
2.1. Характеристика обследованных больных и методология исследования.....	45
2.2. Дизайн исследования.....	47
2.3. Методы обследования.....	49
2.4. Иммунологические исследования.....	52
2.5. Иммуногенетические исследования.....	52
2.6. Исследования уровня сывороточных цитокинов.....	53
2.7. Патоморфологические исследования операционного материала.....	54
2.8. Микробиологические исследования отделяемого из среднего уха.....	54
2.9. Статистический анализ данных.....	54

Глава 3. Результаты исследований и их обсуждение

3.1. Общая характеристика обследованных больных.....	56
3.2. Результаты аудиометрических, акуметрических, вестибулометрических исследований и камертональных тестов до операции.....	61
3.3. Хирургическое лечение больных туботимпанальным хроническим гнойным средним отитом и клинические исходы тимпаноластики.....	64
3.4. Результаты изучения клеточного и гуморального иммунитета, их прогностическое значение в отношении клинических исходов тимпаноластики при туботимпанальном хроническом гнойном среднем отите и оценка клинико-иммунологической эффективности азоксимера бромида в послеоперационном периоде.....	84
3.5. Патоморфология слизистой оболочки барабанной полости и взаимосвязь с местным иммунитетом при туботимпанальном хроническом гнойном среднем отите.....	98
3.6. Иммуногенетические биомаркёры и их прогностическое значение исходов тимпаноластики при туботимпанальном хроническом гнойном среднем отите у жителей Республики Дагестан.....	102
3.7. Прогностическая таблица неудовлетворительных клинических исходов тимпаноластики при туботимпанальном хроническом гнойном среднем отите.....	106
Заключение.....	111
Выводы.....	123
Практические рекомендации.....	124
Список сокращений.....	125
Список литературы.....	126

Введение

Актуальность исследования

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 [34].

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 [15,30,32].

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 [23, 43,50].

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 [48].

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 [11, 112, 122, 144, 145].

В настоящее время “золотым стандартом” лечения ХГСО является ранняя хирургическая тактика [48]. 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. Тимпаноластика является основным видом лечения ХГСО [26,36]. Не менее важным является использование в практике отохирургии симультанных методов лечения больных ХГСО, повышающих эффективность лечения в 1,5-2 раза [26]. Результаты тимпаноластики 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 [40]. 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 saniрующих и слухоулучшающих операций при ХГСО и, связанного с ним улучшения слуха, является наиболее важным критерием успешности лечения. Именно поэтому отохирургов всегда интересовали вопросы прогноза и повышения эффективности результатов реконструктивно-saniрующих операций при ХГСО [149,150]. 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, включающему в себя состояние местного иммунитета [67]. Однако использование патоморфологических изменений в качестве прогностических факторов клинических исходов реконструктивно-saniрующих операций на среднем ухе в практике отохирургов отсутствует. Частота неудовлетворительных исходов saniрующих и реконструктивных вмешательств при ХГСО остаётся ещё достаточно высокой и колеблется от 5 до 30 % [30,72].

Несмотря на неоспоримые достижения в отохирургии, оценке прогностических факторов исходов хирургического лечения ХГСО продолжают уделять большое внимание. В частности, была предложена комплексная, числовая шкала стратификации тяжести заболевания, индекса риска развития заболеваний среднего уха и оценки прогноза клинического исхода тимпаноластики при ХГСО – шкала MERI [84,106].

Исход хирургического лечения ХГСО также зависит и от состояния системного иммунитета и местного иммунитета среднего уха. Важно отметить, что к отопатогенной микробиоте индуцируется протективный анти-инфекционный клеточный и гуморальный иммунный ответ и этот ответ во многом будет определять клиническое течение и исход хирургического лечения ХГСО [50,83,125]. Напомним, что иммунный ответ на инфекционные антигенные стимулы генетически детерминирован и в этом

отношении наиболее важной является система генов главного комплекса гистосовместимости человека (*HLA*) [113].

Таким образом, изменения реактивности как местного, так и системного иммунитета и их взаимосвязь являются важными факторами течения воспалительного процесса в среднем ухе 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 мощность клинической картины, показателей иммунологической реактивности, иммуногенетических биомаркёров и патоморфологии слизистой оболочки барабанной полости в отношении исходов тимпаноластики.
4. Изучить влияние азоксимера бромида на клиническую картину, на системный и местный иммунитет в послеоперационном периоде при мезотимпаните.
5. Разработать персонифицированную клинико-иммунологическую прогностическую таблицу неудовлетворительных исходов тимпаноластики при мезотимпаните.

Научная новизна:

- неудовлетворительный исход тимпаноластики по методике Underlay при мезотимпанитах наблюдался в 14% 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 бромида 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 бромида 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 персонафицированного прогноза неудовлетворительных исходов тимпаноластики при мезотимпаните.

Практическая значимость

На основании результатов, полученных в настоящей работе, разработана клинико-иммунологическая таблица персонафицированного 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 бромида 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 послеоперационном периоде.

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).

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.

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 приживление 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.

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», 10-11 октября 2024 года, Москва;
- на заседании общества оториноларингологов Республики Дагестан, 3 ноября 2024 г. Махачкала.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 3 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для опубликования основных научных результатов диссертации.

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 Дагестанского государственного медицинского университета.

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.

Глава 1. Актуальность разработки и применения в клинической практике патогенетически обоснованных прогностических факторов исходов хирургического лечения хронических гнойных средних отитов (обзор литературы)

1.1. Патогенетические аспекты хронических гнойных средних отитов, значение инфекции

Хронический гнойный средний отит (ХГСО) – заболевание, характеризующееся хроническим воспалением слизистой оболочки среднего уха, с вовлечением в процесс костной ткани (при эптитимпанитах), сопровождающееся стойкой перфорацией барабанной перепонки, периодическим гноетечением из уха и развитием кондуктивной тугоухости. ХГСО представляет собой не только заболевание с характеристиками *locus morbi*, но и заболеванием, вбирающими в себя характеристики мультифакториальной патологии, при которой этиологические, иммунологические, микробиологические, генетические, экологические факторы вносят свой вклад в патогенез ХГСО [14, 15, 117, 138, 148, 150, 151].

ХГСО продолжает оставаться важной проблемой социального и экономического характера не только в нашей стране, но и во всем мире. Социальная значимость этого заболевания состоит в том, что наряду с временной нетрудоспособностью больных в период обострения хронического процесса, ХГСО является наиболее частой причиной снижения слуха, в том числе бинаурального. Отметим, что снижение слуха как у взрослых, так и у детей, ограничивает возможность общения с окружающими людьми, что сказывается на психо-физиологическом развитии, профессиональном становлении и нарушении трудоспособности. Средний отит связан с негативным воздействием на обработку слуховой информации, развитием языка и речи, готовностью к школьному обучению, социальной адаптированностью, психосоциальным благополучием [11, 16, 99].

По данным ВОЗ в 2005 году имели выраженную тугоухость 278 млн. человек, из них у 68 млн. проблемы со слухом начались в детстве, а у остальных в зрелом возрасте. 89% людей страдающих проблемами слуха живут в странах с низким и средним доходом. ХГСО страдают от 1 до 4% населения, проживающего в развитых и развивающихся странах, что составляет от 65 до 330 млн человек, 60% из которых имеют значительное снижение слуха [11, 18, 19]. Средний отит, является одним из наиболее распространенных детских заболеваний в США, где ежегодно регистрируется около 5 миллионов случаев [107]. При этом хронический средний отит с холестеатомой выявляется у 24-63 % больных независимо от локализации перфорации барабанной перепонки. Поражения костной ткани, сопровождающие такие случаи, обнаруживается в 78 % и более случаев, что является причиной развития отогенных осложнений [58, 59]. В этой связи ХГСО является не только медицинской, но и социально-экономической проблемой, так как более половины всех больных являются лицами трудоспособного возраста.

В структуре патологии ЛОР-органов заболевания уха занимают 31,5%, при этом 27% приходится на долю ХГСО. Распространенность ХГСО в нашей стране составляет от 2,6 до 39,2 случая на 1000 взрослого населения [44, 47, 48]. В настоящее время в России насчитывается более 12 млн. лиц с социально значимыми нарушениями слуха, в том числе более 1 млн. детей и подростков. При этом лица с кондуктивной и смешанной тугоухостью составляют 25-30% [34]. Причинами развития данных видов тугоухости являются различные заболевания среднего уха, среди которых ХГСО занимает ведущее место. Среди пациентов с ЛОР патологией, которым оказывают помощь в стационарах, 5,7—7% страдают ХГСО [18, 57].

ХГСО с холестеатомой, по данным разных авторов, составляет от 24 до 63% случаев. Хирургическая активность в ЛОР стационарах при заболеваниях уха увеличивается и составляет в среднем 8,9%, а показатель

хирургической активности в отношении собственно ХГСО достигает 47,5% [48, 79].

ХГСО остаётся ведущей причиной кондуктивной тугоухости у лиц трудоспособного возраста. Тенденции к уменьшению заболеваемости ХГСО нет и этот факт обусловлен в т.ч. высокой частотой бактериальной и вирусной инфекций у этих пациентов. Это связано также и с тем, что увеличилась обращаемость больных к ЛОР-врачам и сурдологам [8, 14, 83, 95].

Кондуктивная тугоухость при катаральном воспалении слизистой оболочки барабанной полости, обусловлена многими факторами: скоплением экссудата в барабанной полости, его характером (серозный, гнойный, геморрагический и т. д.), утолщением барабанной перепонки и размерами перфорации, фиброзной фиксацией слуховых косточек и др. Длительное существование мукозита, сопровождающееся развитием выраженных патоморфологических изменений слизистой оболочки барабанной полости (пролиферативная форма воспаления), не может не сказаться отрицательно на состоянии слуха после операции, а также на ходе приживления трансплантата барабанной перепонки [44, 47].

Как указывалось выше, ХГСО на основании показателей status localis, а также систем, патогенетически связанных с ХГСО, можно отнести к категории мультифакториальной патологии. С позиций оценки собственно воспаления среднего уха ХГСО включает в себя достаточно автономные патологические процессы, которые отличаются друг от друга не только наличием и локализацией перфорации барабанной перепонки, но и характером воспаления структур среднего уха.

Основной этиологический фактор развития ХГСО – это инфекция. Слизистая оболочка носоглотки является местом колонизации отопатогенной микробиоты, в основном за счёт бактериальной флоры. Инфекционное воспаление при туботимпанальной форме ХГСО, или мезотимпаните, является хронической катаральной формой перфоративного среднего отита,

основным субстратом которой является хроническое катаральное воспаление слизистой оболочки барабанной полости (мукозит) [46, 47]. Костные структуры при этом остаются интактными. Перфорация формируется в натянутой части барабанной перепонки и может быть различной по форме, размеру и локализации. Эта форма хронического гнойного среднего отита считается доброкачественной.

При эпи-тимпано-антральной форме ХГСО, или эптитимпаните, в процесс гнойного воспаления вовлекается не только слизистая оболочка барабанной полости, но и костные структуры среднего уха (остеит) с холестеатомой и с кариесом. Патологические изменения локализуются в аттике, адитусе, антруме и сосцевидном отростке. Перфорация обычно расположена в ненапрянутой части барабанной перепонки и является краевой. В указанных отделах среднего уха развивается кариозно-деструктивный процесс. Различают гнойно-кариозную и холестеатомную формы хронического эптитимпанита. Такое деление является условным, так как в большинстве случаев определяются и те, и другие изменения. Сочетание представленных вариантов воспаления определяется как эпимезотимпанит. По этим причинам способы хирургического лечения ХГСО являются дискуссионными, поскольку применение того или иного метода зависит от изменений структур среднего уха, обусловленных характером гнойного воспаления [11, 32, 69, 71, 126].

В большинстве случаев при эптитимпаните формируется холестеатома, оказывающая существенное влияние на течение заболевания, а также возникновение и прогрессирование морфофункциональных осложнений. Патоморфологически холестеатома представляет собой эпидермис с соединительнотканной оболочкой (матрикс), покрытой многослойным плоским эпителием. Холестеатома плотно прилегает к кости и нередко врастает как в костную ткань, так и в барабанную полость. Есть понятие холестеатомного мешка, которое подразумевает постоянно разрастающийся слущенный эпидермис наружного слухового прохода и среднего уха,

который занимает все новые и новые отделы среднего уха. Вростание холестеатомы в барабанную полость происходит через краевую перфорацию барабанной перепонки, а также с краев центральной перфорации барабанной перепонки и из эпидермиса рукоятки молоточка. Размножение микроорганизмов в холестеатоме, а также продукты распада холестеатомы способствуют прогрессированию отита. Разрастание холестеатомы, её давление на окружающие ткани, приводит к нарушению локальной микроциркуляции с последующей деструкцией подлежащих костных структур среднего уха, таких как крыша барабанной полости и антрума, отделяющих полости среднего уха от полости черепа, слуховых косточек и барабанной перепонки [44, 79, 139, 140].

По локализации холестеатомы подразделяют на аттиковые, холестеатомы синусов и ретракционные холестеатомы натянутой части. Аттиковые холестеатомы развиваются вследствие ретракции или перфорации в области ненатянутой части барабанной перепонки и распространяются в аттик, адитус, антрум, сосцевидный отросток и барабанную полость. Холестеатомы синусов развиваются при задних и верхних перфорациях барабанной перепонки. Они распространяются в тимпанальный и фасциальный синусы, задние отделы барабанной полости, наковальню, аттик, адитус, антрум и сосцевидный отросток. Ретракционные холестеатомы натянутой части развиваются при ретракциях или перфорациях всей натянутой части барабанной перепонки. Они распространяются до аттика и развиваются обычно вследствие воспаления в верхних дыхательных путях, приводящих к отрицательному давлению в полостях среднего уха [48, 117, 139]. Частичное или полное разрушение косточек наблюдается примерно у 80% пациентов с холестеатомой, тогда как при ХГСО без холестеатомы эрозию цепочки косточек можно наблюдать примерно в 20% случаев [37, 140].

Явления мукозита наблюдаются и у больных эпимезотимпанитом, а также после санирующих радикальных операций на среднем ухе.

Большинство больных имеют длительность заболевания, начиная с детского возраста [71].

При длительном течении ХГСО встречается сочетание катарального воспаления слизистой оболочки с участками фиброзирования, тимпаносклероза, кариеса и холестеатомы, что свидетельствует о динамике хронического воспаления и его исходах [52]. У больных с туботимпанальной формой ХГСО при длительности заболевания более 10 лет выявлена холестеатома у 36-40%, признаки мукозита - у 22-52%, тимпаносклероза - у 14-20%, тимпанофиброза - у 4% и даже фистула лабиринта [91]. Такой полиморфизм проявлений затрудняет чёткое разграничение клинических форм ХГСО (доброкачественный или нет) и объясняет активную хирургическую тактику в каждом случае заболевания [21, 43, 71, 100].

1.2. Хирургические методы лечения хронических гнойных средних отитов

В настоящее время «золотым стандартом» лечения ХГСО считают раннюю хирургическую тактику [41, 48]. 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.

Современная отохирургия придерживается функционально-реконструктивного направления, при котором цель операции заключаться не только в санации среднего уха, но и в сохранении функции, то есть отохирургия сформировалась как слухосохраняющая, функциональная область хирургии [16, 44, 45, 149, 156].

Хронический средний отит обычно вызывает кондуктивную потерю слуха в диапазоне от 30 до 50 дБ. Средний дооперационный воздушно-костный зазор может составлять 30 - 38 дБ. Хирургический доступ может быть задним, эндауральным или трансмеатальным. Выбор обусловлен размером наружного слухового прохода и расположением перфорации [94].

На смену saniрующим хирургическим вмешательствам пришли реконструктивно-функциональные методики, преследующие цель не только раскрытия, ревизии и санации полостей среднего уха при щадящем отношении к тканям, костным стенкам по ходу выполнения saniрующего этапа операции, но и восстановления анатомо-топографических структур среднего и наружного уха, цепи слуховых косточек и барабанной перепонки. Это приводит к восстановлению анатомической целостности и функциональной активности среднего уха. К таким методикам относятся тимпанопластика, мирингопластика, стапедопластика, оссикулопластика, шунтирование барабанной полости и кохлеарная имплантация [13, 16, 21, 149, 156].

Необходимо отметить, что санация очага гнойной инфекции при деструктивном процессе затрагивает аттико-антральную область, фистулу лабиринта, холестеатому в полостях среднего уха. При определённых условиях возможно использование симультанных методов лечения больных ХГСО, повышающих эффективность лечения в 1,5-2 раза. При этом одномоментно выполняются тимпанопластика и ринохирургическое вмешательство [26]. Однако в случаях неудачного выбора способы операций и/или недостаточного объёма рецидив заболевания неизбежен [72].

При хирургическом лечении ХГСО любой отоларинголог сталкивается с проблемой, связанной с сохранением функционально активных слуховых косточек и воздухоносной системой носоглоточного отростка и одновременной необходимостью тщательной санации гнойно-деструктивных процессов в среднем ухе. Универсального решения этой проблемы не существует и именно по этой причине конкретные решения основываются на принципах персонализированной медицины. Эти же принципы являются основой разработки персонализированных прогностических факторов клинических исходов хирургического лечения ХГСО, что явилось предметом настоящей работы.

Распространёнными вариантами saniрующих хирургических вмешательств при ХГСО являются радикальные операции, выполняемые по «открытому» (wall down) или «закрытому способу» (wall up).

При «открытом способе» создаётся общая воздушная трепанационная полость, открытая в наружный слуховой проход. При этом удаляется задняя стенка наружного слухового прохода и создаётся единая послеоперационная полость, состоящая из мастоидального и тимпанального отделов с формированием «малой тимпанальной полости» [16, 78, 115]. «Открытый способ», может быть первым этапом и являться предпосылкой для выполнения второго, реконструктивного, этапа хирургического лечения ХГСО. Преимуществами «открытого способа» является отсутствие необходимости ревизии, низкий уровень остаточной холестеатомы (7%) и рецидива холестеатомы (5%) [44].

К существенным недостаткам радикальных операций, выполняемых по «открытому способу», относят нарушение архитектоники наружного и среднего уха, наличие самой открытой мастоидальной полости, отсутствие механизма самоочищения, что создаёт условия для скопления слушечного эпидермиса, серных масс. Эти факторы в дальнейшем приводят к воспалению тканей, покрывающих костные стенки полости, оторее, рецидиву воспалительного процесса, а в ряде случаев и холестеатомы [16, 58]. Кроме того, возможно формирование «болезни оперированного уха», связанного с неполной эпидермизацией трепанационной полости с сопутствующей отореей и рецидивом холестеатомы, персистенцией бактериальной и грибковой инфекции [78, 108, 115].

Наличие послеоперационной полости представляет собой значительную проблему как для врача, так и для пациента. При наличии полости функциональный результат является худшим. По этой причине обозначилась тенденция к сочетанию открытой и закрытой методик, т.е. к выполнению аттико-антро-мастоидотомии с облитерацией паратимпанальных пространств. «Закрытый способ» объединяет санацию с

реконструкцией в один этап. При этом применяются, в частности, отдельная аттико-антротомия с тимпанопластикой, интактная канальная мастоидэктомия и др. [108, 115]. При «закрытых способах» операций при ХГСО сохраняется задняя стенка наружного слухового прохода, а мастоидальная полость дренируется через адитус в барабанную полость. По такому способу оперируется около 70-80% случаев. К таким способам можно отнести остеопластическую аттикотомию и аттико-адитотомию. При этом дефект стенки надбарабанного углубления вследствие хирургического вмешательства реставрируется, что способствует стабилизации барабанной перепонки [69].

К недостаткам «закрытых способов» операций при ХГСО относят невозможность полноценного визуального контроля за санацией сосцевидного отростка, высокую частоту резидуальной и рецидивной холестеатомы, отсутствие гарантии избавления от отореи. Этому также способствует блок адитуса, приводящий к разобщению мастоидальной и барабанной полостей, обуславливающий латентное течение воспалительно-деструктивного процесса в среднем ухе [61].

Необходимо более подробно остановиться на «болезни оперированного уха», поскольку эта болезнь является актуальной проблемой отиатрии. Этим термином объединяется симптомокомплекс, включающий продолжающийся хронический воспалительный процесс в послеоперационной полости височной кости, оторею, сниженный слух и неприятные ощущения в оперированном ухе. Частота развития «болезни оперированного уха» в послеоперационном периоде у больных ХГСО составляет в среднем 30% случаев. При проведении операции по «открытому» типу недостаточная санация среднего уха, наличие углублений и неровностей костных стенок послеоперационной полости, затруднение эвакуации слущенного эпидермиса, продолжающийся воспалительный процесс, активация микрофлоры создают предпосылки для развития «болезни оперированного уха» [7, 16].

Весьма актуальным является рецидив холестеатомы в послеоперационном периоде. Важным качеством холестеатомы является её прогрессирующий рост и связанная с этим деструкция подлежащих костных структур среднего уха. Единственный способ лечения холестеатомы - хирургический. Рецидивы могут быть резидуальными из-за неполной санации, когда в ходе операции часть матрикса холестеатомы не удалена, и рекуррентными, как следствие сохранения и создания условий для образования эпидермальных карманов. При «открытых» способах хирургического лечения ХГСО рецидив холестеатомы определяется от 6% до 21% случаев, при «закрытых» способах от 11% до 35% [43, 44]. В целом распространённость ХГСО с холестеатомой, составляет от 24 до 63% случаев [48].

В настоящее время при saniрующих операциях на среднем ухе чаще всего используется Canal-wall-upmastoidectomy (CWUM), т. е. мастоидэктомия с сохранением задней стенки слухового прохода. Она позволяет сократить послеоперационный период, достичь более высоких функциональных результатов и лучшего косметического эффекта. Эта операция совмещается с тимпанопластикой и реконструкцией цепи слуховых косточек [78].

Как указывалось выше, важной задачей хирургии ХГСО является реконструкция системы звукопроводения с максимальным сохранением её функциональной полноценности. Влияние ХГСО на слух в основном проявляется в виде легкой и умеренной кондуктивной тугоухости, а также тяжелой смешанной тугоухости. Основными причинами потери слуха на ранней стадии ХГСО являются перфорация барабанной перепонки, поражение костной цепи и склероз барабанной перепонки, которые влияют на подвижность овальных и круглых окон, вызывая кондуктивную потерю слуха [127]. В работе [82] при изучении 151 пациентов с ХСО показано, что все формы среднего отита имели значительно более высокие пороги костной проводимости (500-4000 Гц). по сравнению с контрольной группой.

Кондуктивная тугоухость встречалась в 60% случаев. Однако число пациентов со смешанной потерей слуха также было значимым - 39% случаев.

В 1952 г. в Германии Н.Wullstein опубликовал статью [149], в которой обосновал метод закрытия перфорации барабанной перепонки расщеплённым кожным лоскутом, взятым из заушной области. Эту операцию Н.Wullstein назвал тимпанопластикой. Целью тимпанопластики являются:

- закрытие перфораций барабанной перепонки;
- реконструкция барабанной перепонки при тотальном дефекте;
- транспозиция сохранившихся слуховых косточек и использование аутотрансплантатов и протезов для их восстановления;
- реконструкция костных стенок и объёма барабанной полости [69].

В связи с тем, что у большинства больных ХГСО определяется комплексность поражения звеньев звукопроводящей системы стало очевидным, что при проведении реконструктивных операций в целях полноценного восстановления слуха необходимо учитывать выраженность патологических изменений в среднем ухе. По этим причинам в 1956 году Н.Wullstein [150], а также F. Zöllner [156] предложили пять типов тимпанопластики, которые обеспечивали безопасное и практичное хирургическое вмешательство при заболеваниях среднего уха. Процент успешных операций при этом варьировал от 64% до 98%.

Тип 1: реконструкция барабанной перепонки с полностью интактной цепочкой слуховых косточек; ревизию барабанной полости завершают мирингопластикой. Этот тип является наиболее результативным, поскольку при нём сохраняется объём барабанной полости и звукопроводящая система среднего уха.

Тип 2: восстановление барабанной перепонки при дефекте рукоятки молоточка, но при сохранном наковально-стременном сочленении. В этом случае неотимпанальную мембрану укладывают на длинный отросток наковальни.

Тип 3: включает в себя удаление косточек и барабанной перепонки при наличии больших дефектов молоточка и наковальни. Неотимпанальная мембрана непосредственно соединяется с головкой стремечка.

Тип 4: реконструкция полностью отсутствующей цепочки косточек с неповрежденной пластинкой ножки стремени. В результате среднее ухо будет состоять только из евстахиевой трубы и гипотимпанума.

Тип 5: реконструкция полностью отсутствующей цепочки косточек с фиксированной пластинкой ножки стремени. При этом типе тимпанопластики производят фенестрацию латерального полукружного канала. Этот тип тимпаноластики используют крайне редко [16, 86, 150].

Важным вопросом при тимпанопластике является способ укладки неотимпанальной мембраны. Дело в том, что при перфорациях барабанной перепонки площадь контакта трансплантата с ложем крайне мала и представлена лишь остатками перепонки по краям дефекта. В передних отделах барабанного кольца васкуляризация намного меньше и поэтому контакт трансплантата с питающим ложем должен быть надежен в течение всего периода его приживления. По этим причинам укладка трансплантата может быть осуществлена тремя способами:

- латеральный способ укладки трансплантата, или метод Overlay, когда трансплантат укладывается сверху на деэпидермизированный собственный слой барабанной перепонки;
- медиальный способ укладки трансплантата, или метод Underlay, когда трансплантат укладывается под остатки барабанной перепонки;
- метод Inlay, когда трансплантат укладывается между слоями остатков барабанной перепонки (возможен лишь при небольших центральных перфорациях, если сохранен фиброзный слой) [9].

Сравнительный анализ указанных способов укладки трансплантата не выявили существенных различий, однако техника «overlay» при заушном доступе дает лучшие результаты. Тем не менее при использовании техники overlay и трансмеатального доступа наблюдался гораздо более высокий

процент реперфорации тимпанальной мембраны. Общая приживляемость всех трансплантатов при любом способе укладки составляет около 90% [3, 4, 6,31,32]. В 11-29% случаев отмечаются неудовлетворительные морфофункциональные результаты тимпаноластики при тотальных и субтотальных дефектах барабанной перепонки. Неудовлетворительные результаты обусловлены западением трансплантата, латерализацией неотимпанальной мембраны, образованием повторных перфораций и в отдалённом периоде развитием адгезивных процессов в неотимпанальной мембране [56].

По данным Гарова Е.В. с соавт. [19] анатомо-морфологическая эффективность тимпаноластики I—III типа у больных ХГСО интрамеатальным подходом достигает 92,4%. Мастоидэктомия при тимпаноластике обоснована только при длительном вялотекущем процессе в среднем ухе. Основными причинами возникновения реперфораций являлись обширный дефект барабанной перепонки, мукозит барабанной полости с нарушением функций слуховой трубы, врастание эпидермиса в структуры барабанной полости или их сочетание, а также технические сложности проведения операции.

О положительной стороне тимпаноластики свидетельствуют факты послеоперационной трансформации измененной утолщенной слизистой оболочки в нормально функционирующий эпителий в созданной неотимпанальной полости. Этому способствует послеоперационное улучшение функций слуховой трубы, восстановления аэрации и внутреннего дренирования полостей среднего уха. Тимпаноластика, совмещающая этапы санации и реконструкции, выполняется у 80% пациентов с ХГСО [79].

Наиболее оптимальным материалом для тимпаноластики являются аутокани, поскольку в этих случаях минимизируется риск отторжения трансплантата. Наиболее распространёнными материалами для этого являются хрящ, мышца, надкостница, фасция, надхрящница аутологичного происхождения. Наибольшую популярность приобретает пластика хрящевым

трансплантатом, так как она позволяет избежать послеоперационные осложнения [7, 16, 78].

Важной проблемой отохирургии является этапность saniрующих и реконструктивных операций при ХГСО. При первичной тимпанопластике реконструктивная операция проводится сразу после saniрующего этапа. При вторичной тимпанопластике проводится раздельное выполнение saniрующего этапа и этапа реконструкции звукопроводения. Первичная тимпанопластика применяется при доброкачественно протекающем воспалительном процессе без выраженных деструктивных процессов в среднем ухе. При вторичной тимпанопластике этап реконструкции выполняется после ликвидации воспаления в результате предшествующего saniрующего вмешательства. Таким образом, ossикулопластика и мирингопластика являются целью второго этапа.

В настоящее время большое внимание уделяется реконструкции цепи слуховых косточек. Целью ossикулопластики является восстановление или улучшение механизма звукопроводения от барабанной полости к внутреннему уху. Выбор варианта ossикулопластики зависит от степени сохранности слуховых косточек, их подвижности и определяется, в основном, сохранностью стремени и, в меньшей степени, молоточка [69]. Отметим, что при массивном поражении цепи слуховых косточек применяют частичные (PORP) или тотальные (TORP) протезы из гидроксилапатита или титана [136]. При ХГСО поражение слуховых косточек встречаются в 60% случаев. Чаще всего определяется кариоз наковальни, соответственно, необходимость её удаления и, как следствие, нарушение системы звукопроводения. Стойкий saniрующий эффект достигается только у 65-66% пациентов [3, 116, 121, 126].

1.3. Иммунопатогенез хронических гнойных средних отитов, связь патогенного микробиома с иммунным статусом и местным иммунитетом, значение иммуногенетических факторов

Как указывалось выше, ХГСО можно отнести к мультифакториальным заболеваниям, при этом иммунологические факторы играют немаловажную роль. Известно, что рецидивирующий хронический гнойный воспалительный процесс в среднем ухе является клиническим маркером первичных и вторичных иммунодефицитных состояний (ИДС) [11, 112, 122, 144, 145, 148]. Вторичные ИДС не являются самостоятельными нозологическими формами, а лишь сопутствуют основному заболеванию или действию иммунотоксических факторов.

ХГСО называют “ушной инфекцией” и именно инфекционные агенты относятся к индукторным воздействиям при воспалении среднего уха. Слизистая оболочка носоглотки является местом колонизации отопатогенных бактерий и вирусов. К отопатогенной микробиоте относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus Pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus warneri*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, неферментирующие грамотрицательные бактерии *Pseudomonas aeruginosae*, *Acinetobacter baumannii*. Патогенетически значимая вирусная инфекция, идентифицированная при ХГСО, представлена аденовирусом, респираторно-синцитиальный вирусом (РСВ), вирусом гриппа А и гриппа В, вирусом парагриппа, коронавирусом, энтеровирусом и риновирусом [14, 23, 50, 125].

Состояние местного врожденного и адаптивного иммунитета имеет решающее значение для ограничения инвазивного распространения бактерий в другие анатомические области среднего уха. Недостаточность иммунного ответа на вышеуказанные инфекционные агенты 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 [48].

Определяется весьма интересная особенность “распределения” отопатогенной микрофлоры. В частности, показано, что микробный пейзаж слизистой оболочки среднего уха при мукозите не всегда соответствует микрофлоре глоточного устья слуховой трубы. В условиях «открытой» барабанной полости он лишь частично совпадает с микрофлорой носоглотки и зачастую определяется бактериальной флорой наружного слухового прохода [54].

Важно отметить, что ко всем указанным представителям отопатогенной микробиоты индуцируется протективный анти-инфекционный клеточный и гуморальный иммунный ответ и этот ответ во многом будет определять клиническое течение и исход хирургического лечения ХГСО [50, 83, 125].

В литературе имеется множество работ, подтверждающих активное участие врождённого и адаптивного, клеточного и гуморального иммунитета в патогенезе ХГСО. Показано, что в послеоперационном периоде при ХГСО снижается общее количество Т-лимфоцитов, Т-хелперов и В-лимфоцитов в крови, в то время как уровень сывороточных цитокинов (ИЛ-1-β, ИЛ-6, TNF-α) повышался. В экссудате из среднего уха при экссудативных отитах находят CD3+Т-лимфоциты (общая популяция Т-лимфоцитов), CD4+Т-лимфоциты (субпопуляция Т-хелперных клеток) и CD8+Т-лимфоцитов (субпопуляция Т-цитотоксических клеток) [60].

Провоспалительные цитокины играют центральную роль в качестве инициаторов и регуляторов воспаления среднего уха и последующих патоморфологических изменений в слизистой оболочке. При экссудативных отитах в воспалительном выпоте практически в 100% случаев определяется высокий уровень ИЛ-1β, TNF-α ИЛ-6 и ИЛ-8 [142]. Однако в носоглоточных секретах при отитах уровень указанных цитокинов снижается. Показана существенная роль противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в патогенезе бактериального среднего отита. Рецидивирующий хронический отит сопровождается повышением сывороточной концентрации

иммуновоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-5, продуцирующихся CD4+ Т-хелперами [143].

Наличие вторичного иммунодефицита при ХГСО является обоснованием применения иммуотропной терапии при ХГСО [11]. Коррекция вторичного иммунодефицита в послеоперационном периоде существенно улучшает исход тимпанопластики, поскольку хорошо известно активное участие системы иммунитета в процессах регенерации и приживления трансплантата. Очевидно, что коррекция изменений иммунного статуса окажет существенное влияние на клинический исход операций при ХГСО. В частности, применение дерината (средство, стимулирующее местный иммунитет) и высокомолекулярного полипептида полиоксидония показало высокую иммунологическую и клиническую эффективность комбинированного лечения. Авторами сделан вывод, что включение этих препаратов в комбинированную терапию ХГСО позволяет сократить продолжительность госпитализации пациентов [35]. Аналогичные данные были получены в отношении иммунофана [77] и др.

В своей работе мы применили в послеоперационном периоде при тимпанопластике иммуотропный препарат полиоксидоний® (азоксимера бромид). Иммуотропные эффекты азоксимера бромида определяются прямым воздействием препарата на фагоциты и естественные киллеры, стимуляцией антителообразования, а также синтеза ИНФ- α и ИНФ- γ . Азоксимера бромид увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекционных процессов бактериальной, грибковой и вирусной этиологии, восстанавливает иммунитет при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных различными инфекциями, травмами, осложнениями после хирургических операций, интенсифицирует регенераторные процессы [20, 22]. Эффективность применения азоксимера бромида, сопровождающаяся улучшением клинического состояния пациентов и нормализацией показателей системного иммунитета [49, 55].

Исход хирургического лечения ХГСО также во многом зависит от состояния врождённого и адаптивного системного иммунитета и местного иммунитета полости среднего уха. Это обусловлено тем, что хронический гнойный процесс в среднем ухе, как указывалось выше, является клиническим признаком вторичного иммунодефицита.

Иммунный ответ на инфекционный антигенный стимул, активность инфекционного воспаления, степень распространения патологического процесса, регенерации и фиброза *in situ* и, соответственно, клинического исхода, а также предрасположенность к ХГСО генетически детерминированы. В этом отношении наиболее важной является система генов главного комплекса гистосовместимости человека (*HLA*). Система *HLA* осуществляет генетический контроль взаимодействия всех иммунокомпетентных клеток, участвует в адаптивном иммунном ответе на инфекционные агенты, а также в распознавании своих (в т. ч. измененных своих) и чужеродных клеток. Указанные свойства *HLA* системы определяют предрасположенность индивидуумов к инфекционной заболеваемости, в частности, к ХГСО.

Аллельные варианты генов *HLA* вовлечены в восприимчивость или резистентность хозяина к отопатогенной микрофлоре и, соответственно, к клиническому течению ХГСО. Молекулы *HLA* II класса (*DR*, *DQ*, *DP*) участвуют в процессах презентации бактериальных и вирусных пептидов, а также индукции адаптивного иммунного ответа. Аллельные варианты этих молекул экспрессируются на антигенпрезентирующих клетках, таких как макрофаги, дендритные клетки, В-лимфоциты. Все эти клетки находятся в составе воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке среднего уха при ХГСО. Немаловажной особенностью *HLA* системы является ассоциации распределения *HLA*-антигенов с региональной и этнической принадлежностью. В работах O.Kalm et al. показано, что при рецидивирующем остром среднем отите (ОСО), определяемым как шесть и более эпизодов ОСО в течение 12-месячного периода, антиген *HLA-A2*

встречался в 80,0% случаев ОСО, по сравнению с 56% в контрольной группе ($p < 0,01$), в то время как в этой же группе больных ОСО антиген *HLA-A3* встречался только в 11% случаев, в контрольной группе этот антиген встречался в 28% случаев ($p < 0,05$). Эти результаты указывают на существование связи между рецидивирующим острым средним отитом и локусом *HLA-A*, что позволило авторам предположить участие генетических факторов в развитии болезни [103, 104, 105].

Норвежское исследование, в котором приняли участие 2750 пар близнецов, показало, что распространенность рецидивирующих ушных инфекций в указанной выборке составила 8,9% со значительным преобладанием случаев женского пола. При этом наследуемость предрасположенности к среднему отиту составила 74% среди девочек и 45% среди мальчиков. Среди многих генетических факторов выделялся антиген *HLA-A2* статистически значимо ассоциированный с ОСО [113]. С учётом указанных результатов в своей работе мы изучили ассоциации генетических вариантов системы *HLA* с ХГСО у жителей Республики Дагестан и оценили прогностическую мощность этих показателей в исходах хирургического лечения ХГСО.

Значимость генетических факторов при ХГСО определена и в отношении полиморфизмов генов провоспалительных цитокинов. Показано, что анализ полиморфных вариантов генов ИЛ-1 β , ИЛ-10 и их связь с концентрацией ИЛ-1 β , ИЛ-10 в сыворотке крови позволил выявить разные процентные соотношения указанных показателей у больных с мезотимпанитами и эптитимпанитами [10].

Комбинации полиморфных вариантов гена ИЛ-1 β таких как 511T/C и 31C/C и гена ИЛ-10, таких как 1082A/A и 819C/C, встречалась у 57,8 % пациентов с эптитимпанитом, а в 35,7 % случаев выявлено носительство полиморфного варианта 511T/T гена ИЛ-1 β и 1082A/A гена ИЛ-10. При мезотимпанитах в 46% случаев наблюдалось сочетание полиморфного варианта 511T/T гена ИЛ-1 β и 1082G/A гена ИЛ-10 [143, 145].

Таким образом, изменения реактивности как местного, так и системного иммунитета лежат в основе исхода воспалительного процесса при ХГСО. Необходимо отметить, что функциональный статус местного иммунитета среднего уха определяется состоянием системного иммунитета, поскольку взаимосвязь реактивности системного и местного иммунитета является фундаментальным качеством функционирования иммунной системы в целом. Именно эти качества обуславливают зависимость клинического течения, а также исходы хирургического лечения ХГСО от состояния системы иммунитета [139].

Влияние функциональной взаимозависимости системного и местного иммунитета иллюстрируются результатами работы Darouassi Y. et.al. [88]. Авторами показано, что при операциях тимпаноластики при ХГСО закрытие в 89,5% наблюдалось только в тех случаях, когда контралатеральное ухо было нормальным. В случаях, когда в контралатеральном ухе определялся воспалительный процесс, положительный исход тимпаноластики на больном ухе определялся в 62% случаев. Очевидно, что воспаление и ассоциированные с воспалением процессы иммуногенеза в контралатеральном ухе влияют на исход тимпаноластики на больном ухе. Подобные ассоциации отмечены и в других работах [102, 130].

1.4. Местный иммунитет при хронических гнойных средних отитах

Местный иммунитет среднего уха включает в себя физико-химические факторы слизи и эпителиальных клеток слизистой оболочки, реакции врожденного иммунитета, такие как воспаление, клеточная инфильтрация, выпот и секреция антимикробных белков и пептидов в дополнение к адаптивным иммунным реакциям хозяина. Среднее ухо — уникальная полость, которая считается «стерильной» средой. Относительная стерильность среднего уха поддерживается постоянным мукоцилиарным очищением полости среднего уха в сочетании с врожденными и адаптивными иммунными реакциями хозяина [117,120]. Необходимо

уточнить, что указанные реакции врождённого иммунитета при ХГСО преследуют двойную цель - уничтожение отопатогенов и стимуляцию адаптивной иммунной системы для предотвращения последующего инфицирования теми же патогенами.

Инфекционное воспаление при туботимпанальной форме ХГСО (мезотимпанит) и при эптитимпаноантральной форме ХГСО (эпитимпанит) сопровождается нарастающими патоморфологическими изменениями в слизистой оболочке барабанной полости, отражением которых является различная степень лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации выстилки барабанной полости, наличия *in situ* активированных макрофагов, фибробластов, эозинофилов, значительному увеличению гранулоцитов, умеренному увеличению Т- и В-лимфоцитов, в первую очередь CD4+Т-хелперных клеток и IgG+ и IgM+ В-лимфоцитов, а также NK-клеток, выраженности отёка, капиллярной сети, фиброза [145].

Однако указанные клинические формы среднего отита имеют определённую патогенетическую автономию, касающуюся состояния мукозального иммунитета. Так, при эптитимпаните наиболее выраженные проявления воспаления представлены в аттикоантральной области, сопровождающиеся, в частности, такими изменениями слизистой оболочки мезо- и гипотимпанума, как воспалительная инфильтрация собственной пластинки клетками макрофагально-моноцитарного и лимфоидного гистогенеза с сопутствующим отёком, полнокровием и усилением секреции покровного эпителия слизистой оболочки этих отделов барабанной полости. При мезотимпаните гнойный воспалительный процесс локализуется преимущественно в области тимпанальной мембраны, где также находят лимфоцитарно-плазмоцитарную инфильтрацию, отёк, гиперсекрецию покровного эпителия, густое слизистое отделяемое. Особенностью лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации при мезотимпаните является её сосредоточение вокруг капилляров и венул *in situ* [59, 151].

Часто встречаются в составе клеточного воспалительного инфильтрата тучные клетки и макрофаги. Тучные клетки распределены преимущественно в хорошо васкуляризированной слизистой оболочке или реснитчатом эпителиальном слое слизистой оболочки барабанной полости. В условиях воспаления *in situ* активированные тучные клетки продуцируют провоспалительные цитокины и медиаторы - гистамин, TNF- α , ИЛ-6 и ИЛ-8. Эти биологически активные молекулы влияют на миграцию, созревание или дифференцировку дендритных клеток (ДК), Т-клеток и В-клеток соответственно [137]. Присутствие ДК, относящихся к классу антиген-презентирующих клеток (АПК), в барабанной полости предполагает механизм локальной инициации первичного иммунного ответа. ДК и повышение секреции цитокинов являются элементами локальной иммунной реакции барабанной полости при ХГСО [138]. Тучные клетки также могут модулировать реакции адаптивной иммунной системы.

Плоский эпителий эпитимпанальной области, а также плоские и реснитчатые столбчатые клетки мезотимпанума экспрессируют рецепторы врождённого иммунитета - PRR-рецепторы, к которым относятся TLR- и NLR-рецепторы. Эти рецепторы распознают консервативные молекулярные структуры, находящихся в отопатогенной микробиоте и определяются, как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP). Показано, в частности, что TLR2 и TLR4-рецепторы играют важную роль в распознавании бактериальных отопатогенов и реагировании на них [119, 138]. NLR экспрессировались на эпителии в связи с бактериальной инфекцией, влияя на развитие, тяжесть, хронизацию, рецидивы и связанные с ними осложнения при ХГСО [153].

Помимо эпителиальных клеток PRR-рецепторы экспрессируются на ДК и клетках макрофагально-моноцитарного ряда, которые обладают антиген-презентирующими свойствами. Взаимодействие PRR-рецепторов на упомянутых клетках с PAMP отопатогенной микробиоты индуцирует антиген-специфический адаптивный иммунный ответ, имеющий

фундаментальное значение в системе местного иммунитета среднего уха [95, 118, 142].

Показано, что степень лимфоидной инфильтрации слизистой оболочки барабанной полости и выраженность секреции слизи ее эпителием коррелирует с реактивными изменениями слизистой оболочки глоточного устья слуховой трубы и гиперплазией лимфоидной ткани тубарных миндалин. Эти изменения отражают иммунный ответ по гуморальному типу с наличием зон лимфоэпителиального симбиоза [54].

Локальный иммунный ответ в полости среднего уха на отопатогенную микробиоту, зависит от образования секреторного иммуноглобулина А (sIgA), который может минимизировать бактериальную колонизацию носоглотки и улучшить санацию полости посредством опсонизации и фагоцитоза [109, 112].

Помимо sIgA крайне важную роль в системе местного иммунитета среднего уха играют антимикробные белки и пептиды такие как лизоцим, лактоферрин и β -дефензины, которые действуют независимо и вместе, подавляя бактериальную колонизацию и стимулируя адаптивные иммунные реакции. Также важным компонентом ранней защиты слизистой оболочки среднего уха является система комплемента. Комплемент является важным компонентом ранней защиты слизистой оболочки среднего уха, а дефицит белков комплемента связывают с нарушенной опсонизацией отопатогенных бактерий [117, 145, 148].

С учётом изложенного уместно представить иллюстрацию некоторых аспектов местного иммунитета среднего уха, поскольку активированные клетки местного иммунитета стимулируют локальную секрецию антител и обуславливают протективный антиген-специфический анти-инфекционный иммунный ответ *in situ*.

На рисунке 1 представлена принципиальная схема структурно-функциональной организации местного иммунитета среднего уха. Покровный эпителий барабанной полости, экспрессирующий PRR-

рецепторы, обеспечивает немедленную реакцию врождённого местного иммунитета на контакт с отопатогенной микробиотой. Активное участие в этом процессе принимают sIgA и антимикробные пептиды - лизоцим, лактоферрин и β -дефензины.

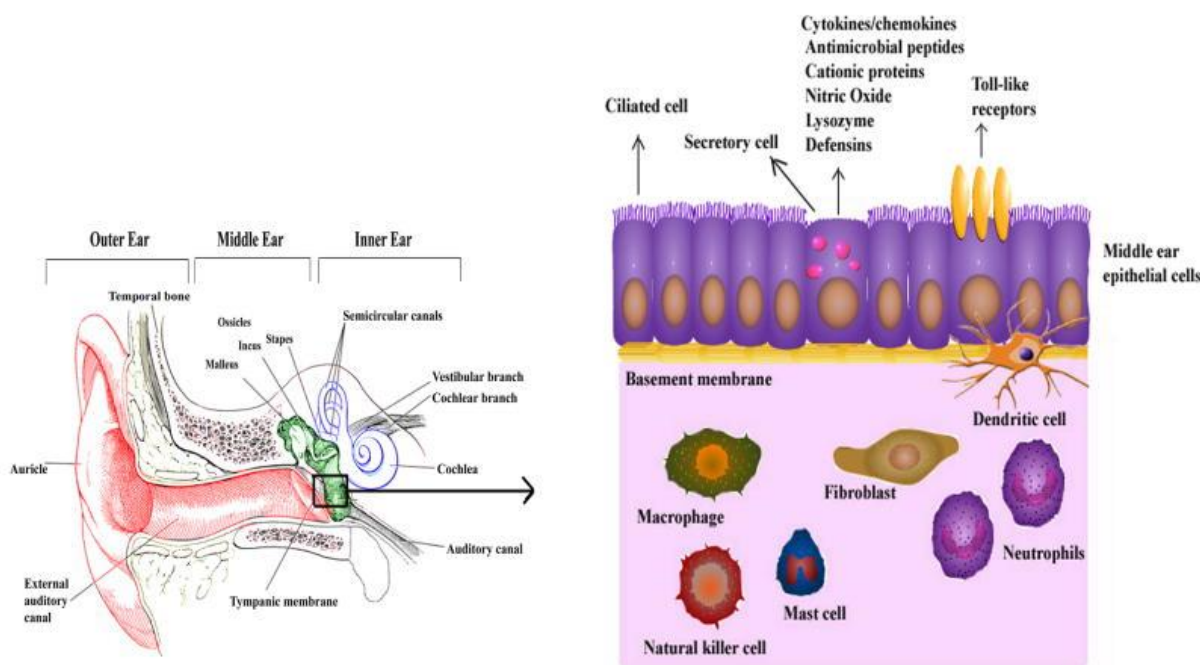


Рисунок 1. Схема местного иммунитета среднего уха.

Пояснения. Среднее ухо выстлано эпителиальными клетками, которые могут обеспечивать защиту, секретируя антимикробные молекулы или через TLR-рецепторы. Среднее ухо также имеет врожденные иммунные клетки, такие как нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки и естественные клетки-киллеры, обеспечивающие защиту от вторгающихся отопатогенов, по материалам [120].

Затем в протективный анти-инфекционный иммунный ответ *in situ* вступают клетки врождённой иммунной системы - нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, тучные клетки и естественные клетки-киллеры. В свою очередь, активация местного врождённого иммунитета влечёт за собой усиление адаптивного “лимфоцитарного” антиген-специфического иммунного ответа, поскольку в составе клеточного воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке при ХГСО находят Т- и В-лимфоциты. Все эти процессы предназначены для эффективной элиминации

отопатогенной микрофлоры. Очевидно, что нарушение взаимосвязанных иммунологических процессов в полости среднего уха служат “триггером” инфекционного воспаления с последующей трансформацией в ХГСО.

В долгосрочной перспективе иммунные реакции в полости среднего уха, вызывают изменения в слизистой оболочке барабанной полости, включающие увеличение количества слизистых желез, бокаловидных клеток и лимфоидных фолликулов, содержащих зародышевые центры. Утолщенная слизистая оболочка также демонстрирует повышенную секрецию слизи, возникающую из-за гиперплазии слизистой оболочки в евстахиевой трубе. У 50% пациентов с ХГСО наблюдается вялотекущее катаральное воспаление слизистой оболочки среднего уха (мукозит), патоморфологически проявляющийся гиперпластическими процессами в ее собственной пластинке и гиперсекрецией покровного эпителия [76, 120, 122].

1.5. Прогностические факторы исходов хирургического лечения хронических гнойных средних отитов

Несмотря на последние достижения в области микрохирургических saniрующих и слухоулучшающих операций, изучение прогностических факторов клинических исходов тимпаноластики при ХГСО не теряет своей актуальности до настоящего времени. Знание прогностической ценности показателей status localis, а также систем, патогенетически связанных с ХГСО, прежде всего иммунной системы, позволяет оптимизировать предоперационную подготовку пациента относительно успеха любого предлагаемого вмешательства.

Частота неудовлетворительных исходов saniрующих и реконструктивных вмешательств при ХГСО остаётся ещё достаточно высокой и составляют, по одним данным от 2 до 5 % [72], по другим данным от 18 до 30% [30]. Анатомические и технические факторы по-разному влияют на функциональный исход тимпаноластики при ХГСО.

Неудовлетворительным исходам тимпаноластики является реперфорация неотимпанальной мембраны, рецидив воспалительного

процесса, а также рецидив холестеатомы. Кроме этого к неудовлетворительным исходам относится отторжение неотимпанальной мембраны. Как отмечают Дубинец И.Д. и др. [30], Пальчун В.Т. и др. [59] причинами подобных исходов являются:

- недостаточная фиксация неотимпанального трансплантата;
- сокращение или постепенный лизис трансплантата;
- нарушение трофики подлежащего ложа и трофики трансплантата;
- смещение, западение, латерализация трансплантата;
- нагноение, некроз, отторжение трансплантата.

Приживление неотимпанального трансплантата начинается с воспалительно-регенеративной реакции слизистой оболочки барабанной полости, характеризующиеся фазами воспаления, регенерации и фиброза *in situ*. Эти процессы напрямую зависят от состояния системы местного иммунитета и экспрессии аллельных вариантов HLA системы, отражением которых является степень лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации выстилки барабанной полости, наличия *in situ* активированных макрофагов, фибробластов, эозинофилов, выраженности отёка, капиллярной сети, фиброза, продукции sIgA и IgM *in situ*. Очевидно, что учёт состояния местного иммунитета среднего уха при прогнозировании клинических исходов реконструктивно-санирующих операций на среднем ухе крайне актуален.

Не менее важно состояние системного иммунитета (уровни CD-позитивных клеток, TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и др.), поскольку хорошо известно, что хронические гнойные процессы в среднем ухе является важнейшим признаком вторичного иммунодефицита. Коррекция вторичного иммунодефицита в послеоперационном периоде существенно улучшает клиническое течение и исходы ХГСО [11].

Одним из исходов воспалительного процесса слизистой оболочки среднего уха является тимпаносклероз, сопровождающийся гиперплазией соединительной ткани с последующим отложением гиалина и кальцинозом.

На основании результатов HLA-типирования показана ассоциация склерозирующего процесса среднего уха с антигенами HLA-B35 и HLA-DR3. Склонность к развитию тимпаносклероза может иметь наследственный характер и передаваться из поколения в поколение. Взаимосвязь экспрессии аллельных вариантов системы HLA с клиническими исходами реконструктивно-санирующих операций при ХГСО на дагестанской популяции не изучена. Актуальность подобных исследований очевидна.

Отохирургов всегда интересовали вопросы разработки конкретных прогностических факторов исходов реконструктивно-санирующих операций при ХГСО и оценки их прогностической мощности [150]. В частности, прогнозируя результат оперативного лечения ХГСО, многие отохирурги уделяют большое внимание предоперационному состоянию слизистой оболочки среднего уха, включающему в себя, прежде всего, состояние местного иммунитета. Состав клеточного воспалительного инфильтрата достаточно информативен в отношении прогноза течения воспалительного процесса в среднем ухе [30, 68].

Воспаление слизистой оболочки среднего уха сопровождается нарастающими патоморфологическими изменениями в слизистой оболочке барабанной полости, отражающими состояние местного иммунитета среднего уха в очаге инфекции. При этом в течение короткого времени (около 4-6 недель) наступает хронизация острого воспаления, когда слизистая оболочка утрачивает физиологическую структурно-функциональную организацию, что является основой перехода острого воспаления в хроническое. Многие отохирурги в качестве прогностических факторов исходов оперативного лечения больных с ХГСО используют предоперационное состояние слизистой оболочки среднего уха, включающее в себя весь спектр патоморфологических изменений. Авторы приходят к заключению, что при определении тактики лечения необходимо учитывать эти факты [1, 24, 47, 54, 65].

По данным [47] признаки мукозита у больных ХГСО, поступающих для тимпаноластики, выявляются в 44,6% случаев, что необходимо в обязательном порядке учитывать при планировании операции, так как они значительно влияют на эффективность тимпаноластики и определяют методику ее выполнения.

Однако использование патоморфологических изменений в качестве прогностических факторов клинических исходов реконструктивно-санирующих операций на среднем ухе в практике отохирургов ограничено.

Возможно, это обусловлено тем, что, по данным [66] явления серозного мукозита в виде отёка слизистой оболочки барабанной полости и серозно-слизистого отделяемого не оказывает существенного влияния на морфологические и функциональные результаты тимпаноластики с туботимпанальной формой хронического отита. Также ряд зарубежных авторов делают вывод, что состояние слизистой оболочки не влияет на исход миринопластики [123, 124, 131, 134].

Другие авторы отмечают различия в результатах приживления неотимпанальной мембраны и динамики слуха в условиях «сухого» и «секретирующего» уха, утверждая, что приживление трансплантата в «секретирующем» ухе более благоприятно в связи с повышенной васкуляризацией остатков воспаленной барабанной перепонки. Есть исследования, в которых авторы чаще наблюдали неудовлетворительные результаты восстановления целостности барабанной перепонки в «сухих» ушах, в отличие от хронического среднего отита с мукозитом. Это объяснялось атрофией слизистой оболочки барабанной перепонки, особенно по ее краю, что отрицательно отражается на приживлении трансплантата [134, 146].

Состояние сухого среднего уха менее двух месяцев на момент операции является независимым прогностическим фактором. Однако в некоторых исследованиях активный средний отит с воспаленной слизистой не влиял на результаты [88, 133].

В работе Yuan Y. et al. [154] на основании многомерного логистического регрессионного анализа показано, что тип предоперационного нарушения слуха и состояние цепи слуховых косточек до операции были единственными достоверными прогностическими факторами, связанными с послеоперационным улучшением слуха у пациентов с ХГСО. Смешанная тугоухость и фиксированные слуховые косточки существенно ухудшали прогноз. С использованием того же анализа показано, что в функциональном исходе тимпано-оссикулопластики определённой прогностической ценностью обладают такие показатели, как наличие или отсутствие ручки молоточка и состояния слизистой оболочки среднего уха [90].

Нормализация функции евстахиевой трубы является не менее важным прогностическим фактором положительного результата после тимпаноластики.

В работе [94] ретроспективный анализ 607 пациентов показал, что мужской пол, молодой возраст, перфорации меньшего размера и опыт хирурга были указаны как статистически значимые прогностические факторы успешности тимпаноластики 1-го типа. По результатам другой работы к числу прогностических факторов рецидива холестеатомы после тимпаноластики при эпитимпанитах отнесены предоперационные грануляции среднего уха, смещение или перфорация барабанной перепонки [96].

Анализ прогностических факторов 231 пациента, которым была проведена операция тимпаноластики, показал, что размер перфорации (>50%), здоровое противоположное ухо, отсутствие мирингосклероза, сухой период более 3 месяцев и низкий индекс риска развития среднего уха являются значимыми, независимыми прогностическими факторами [127].

С учётом актуальности прогностических факторов исходов хирургического лечения ХГСО, усилия многих отиатров были направлены на разработку соответствующих схем, шкал и критериев, которые можно было

бы использовать в практической деятельности. В 1994 г. Kartush J.M. [106] и затем в 2001 г. Vesvarovski Z. и Kartush J.M. [84] предложили числовую систему стратификации тяжести заболевания, индекса риска развития заболеваний среднего уха и оценки прогноза клинического исхода тимпанопластики при ХГСО – шкалу MERI (Middle Ear Risk-Index).

В таблице 1 представлены прогностические критерии шкалы MERI.

Фактор риска	Баллы
Оторрея	
Сухое	0
Иногда влажное	1
Постоянно влажное	2
Влажное волчье небо	3
Перфорация	
Отсутствует	0
Присутствует	1
Холестеатома	
Есть	1
Нет	0
Состояние слуховых косточек	
M+I+S+	0
M+S+	1
M+S-	2
M-S+	3
M-S-	4
Фиксация костной головки	2
Фиксация стремечка	3
Грануляции/выпот в среднем ухе	
Есть	2
Нет	0
Предшествующие хирургические вмешательства	
Не были	0
Были	1
Ревизии	2
Курение	
Да	2
Нет	0

Таблица 1. Прогностические критерии шкалы MERI.

В эту шкалу были включены следующие факторы риска: оторрея, наличие перфорации, холестеатома, состояние слуховых косточек, грануляции или выпот в среднем ухе, предыдущие операции. В шкалу MERI было также включено и курение в качестве фактора риска. Курение влияет на

мукоцилиарный клиренс слизистой оболочки среднего уха. Это вызывает сужение сосудов и способствует тромбозу, а также снижает способность крови переносить кислород, что приводит к нарушению кровоснабжения трансплантата. Это также вызывает дисфункцию евстахиевой трубы и повышает восприимчивость к инфекции [113].

В соответствии с наличием указанных факторов, каждому пациенту присваивается числовая оценка, основанная на наличии указанных факторов риска. Количество баллов варьировало от 0 до 12. На основании оценки по шкале MERI пациенты разделяются на группы низкого (0-3), среднего (4-6) и высокого (7-12) риска [114].

В работе [130] было проведено проспективное наблюдательное исследование у 50 пациентов в течение 1 года, включающее все случаи ХГСО в возрастной группе 18-55 лет с кондуктивной тугоухостью, которым была проведена тимпаноластика с кортикальной мастоидэктомией или без нее, и была проанализирована роль MERI в исходе операции. Успешное приживление трансплантата наблюдалось в 46 случаях (92%), в то время как в 4 случаях (8%) трансплантат был отторгнут. Из этих 46 случаев у 32 пациентов была легкая степень по шкале MERI, у 10 - умеренная степень по шкале MERI и у 4 - тяжелая степень по шкале MERI. По другим данным [110, 116] отмечено, что чем выше показатель MERI, тем ниже приживаемость трансплантата, в то время как чем ниже балл MERI, тем выше было приживление трансплантата. На основании этих данных авторы делают вывод о том, что шкала MERI при ХГСО является эффективной численной системой оценки, помогающая прогнозировать исход тимпаноластики. Также было отмечено, что у пациентов с умеренной перфорацией приживление трансплантата составило 100%. У пациентов с субтотальной перфорацией (67%) было успешное приживление трансплантата, в то время как у 33% наблюдалась неудача. Таким образом, при увеличении размера перфорации наблюдались более низкие показатели успешности приживления трансплантата.

Однако результаты прогнозирования исхода тимпаноластики по шкале MERI оказались противоречивыми. Одни авторы продемонстрировали, что пациенты с высоким риском по MERI имели более низкий показатель успешности трансплантации, чем группа низкого/промежуточного риска [132]. Другие авторы не обнаружили какой-либо существенной разницы между различными группами риска [135].

Ретроспективный анализ 526 случаев тимпано-оссикулоластики по шкале MERI с целью прогнозирования хирургического лечения пациентов с ХГСО показал, что наиболее информативными показателями успешного исхода тимпано-оссикулоластики являлись такие факторы, как оторрея, состояние слуховых косточек и состояние слизистой оболочки барабанной полости, а также вариант мастоидэктомии [101].

К числу прогностических факторов рецидива холестеатомы после тимпаноластики при эпитимпанитах относят предоперационную грануляцию среднего уха, ателектаз или перфорацию барабанной перепонки [96]. Наличие грануляционной ткани является неблагоприятным прогностическим фактором для улучшения воздушной и костной проводимости [147].

Результаты многофакторного анализа показали, что обструкция передней барабанной полости была независимым прогностическим фактором несостоятельности трансплантата. Более того, обструкция адитуса и антрума также были независимыми предикторами нарушений слуха, MERI >3 [156]. Размер перфорации влиял на вероятность успеха тимпаноластики [89]

При ХГСО вероятность успеха тимпаноластики может варьировать от 35% до 92% и зависит от таких факторов, как возраст пациента, размер и место перфорации, состояние уха, косточек и хирургическая техника, но их реальное значение в качестве прогностических факторов до конца не ясно. Вероятность успеха тимпаноластики может варьировать от 35% до 92% [80, 85, 152].

Успех тимпанопластики зависит от хирургических принципов наряду с патологическими факторами, связанными с заболеванием [81]. Имеются работы по применению систем искусственного интеллекта (ИИ) и нейронных сетей при прогнозировании исходов лечения пациентов с ХГСО [92, 141]. Были оценены несколько потенциальных прогностических факторов: наличие или отсутствие холестеатомы; тип хирургического вмешательства, состояние слизистой оболочки среднего уха, состояние костной цепи, тип протеза. Наличие надстройки стремени (*stapes superstructure*) и нормальной слизистой оболочки были значимыми прогностическими факторами для успешных результатов слухопротезирования после оссикулопластики [87]. Значения эпитимпанического объема существенно не различались между пациентами с ХГСО и здоровыми людьми, поэтому эпитимпанический объем не был признан предрасполагающим фактором [98].

Таким образом, как видно из представленных литературных данных, в качестве прогностических факторов исходов тимпаноластики при ХГСО использовались, в основном, показатели *status localis*. Однако, известно, что основным этиологическим фактором развития ХГСО является бактериальная и вирусная инфекция. Состояние протективного, антиген-специфического, анти-инфекционного иммунного ответа является важным патогенетическим звеном течения ХГСО и исхода хирургического лечения. Очевидно, что показатели состояния как системного, так и местного иммунитета будут нести достаточную прогностическую мощь в отношении исхода тимпаноластики и воспалительного процесса *in situ*. В литературе мы встретили одну работу, посвящённую изучению прогнозирования течения ХГСО по иммунологическим показателям. Показана прогностическая ценность полиморфных вариантов генов ИЛ-1 β , ИЛ-10 и уровней ИЛ-1 β , ИЛ-10 в сыворотке крови у больных мезотимпанитами и эпитимпанитами [10].

Глава 2

Материалы и методы исследования

2.1. Характеристика обследованных больных и методология исследования

Методологическим базисом настоящей работы явилось использование принципов доказательной медицины. Материал был собран, проанализирован и обобщён на базе ЛОР отделения Республиканской клинической больницы им. А.В. Вишневого 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. Таким образом, в работу вошло 60 клинических случаев. 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.

Информация, представленная в индивидуальных картах больных, вносилась в базу данных в программе Microsoft Excel 3, с последующей статистической обработкой полученного материала.

Работа относится к *выборочным контролируемым прогностическим* исследованиям, поскольку в ней оценивалась прогностическая мощность клинико-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 по показателям клинического состояния больных и показателям системы иммунитета и созданная на этой основе клинико-иммунологическая таблица персонифицированного прогноза исходов тимпаноластики. Величина ОР рассчитывалась по отношению к изучаемым 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 показатели ОР.

Критерии включения в исследование:

- клинический диагноз “мезотимпанит” у больных, поступивших в ЛОР отделение Республиканской клинической больницы им. А.В. Вишневского 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.

2.2. Дизайн исследования

I этап



- отбор больных с мезотимпанитом, поступивших в ЛОР отделение Республиканской клинической больницы им. А.В. Вишневого и ООО “Медицинский центр ”ЭОС” г. Махачкалы;
- общеклиническое обследование, включающее сбор анамнеза, жалоб, осмотр ЛОР органов, включающие отоскопию, отомикроскопию;
- заполнение индивидуальных карт больных.

II этап



- в отобранной группе больных мезотимпанитом проведение необходимых общеклинических лабораторно-инструментальных методов исследования и анализов;
- аудиологическое, акуметрическое, вестибулометрическое, камертональное обследование;
- лучевое исследование височных костей;
- исследование показателей клеточного иммунитета по CD-маркерам лимфоцитов методом проточной цитометрии;
- исследование уровня сывороточных IgA, sIgA, IgG, IgM провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИФН- γ , ФНО- α , С-реактивного белка, ЦИК, С3 и С4 компонентов системы комплемента методом ИФА и иммунотурбидиметрии;
- исследование иммуногенетических маркеров больных мезотимпанитом методом ПЦР;
- в случаях, когда больные отвечали всем требованиям критериев включения, исключения и выхода из исследования, выбор способа и проведение операции тимпанопластики с последующим послеоперационным наблюдением больных;
- патоморфологические исследования операционного материала и оценка состояния местного иммунитета;
- проведение иммуностропной терапии больным ХГСО азоксимером бромидом в послеоперационном периоде.

III этап



- по истечении 1-3 месяцев после операции при повторных осмотрах регистрация клинических исходов тимпанопластики;

- анализ и обобщение полученных данных, составление клинико-иммунологической таблицы персонифицированного прогноза исходов тимпаноластики при мезотимпаните с формулировкой выводов и практических рекомендаций.

2.3. Методы обследования

2.3.1. Общеклиническое обследование.

При обследовании больных мезотимпанитом проводилось исследование соматического статуса, проводился общий анализ крови, анализ мочи, анализ крови на свёртывающую и противосвёртывающую системы, биохимический анализ крови на глюкозу, мочевины, общий белок, билирубин, АЛТ, АСТ, флюорография грудной клетки, электрокардиография. При необходимости больные перед хирургическим вмешательством были проконсультированы профильными специалистами.

2.3.2. Оториноларингологическое обследование.

Помимо рино-фаринго-ларингоскопии, применялась отоскопия и отомикроскопия. Отомикроскопию среднего уха проводили с помощью хирургического микроскопа ATMOS I VIEW31 (Германия) с 12-и и 24-х кратным увеличением (в среднем с увеличением в 12,5 раз), что позволяло установить наличие и характер отделяемого из барабанной полости, наличие перфорации барабанной перепонки, размеры перфорации, локализацию перфорации, состоянию ее остатков, наличие или отсутствие холестеатомы, грануляций, кариеза, состояние слуховых косточек и слизистой оболочки барабанной полости.

2.3.3. Аудиологическое обследование.

Основным методом оценки степени потери слуха и типа тугоухости по состоянию воздушной и костной проводимости слухового анализатора была тональная пороговая аудиометрия с последующим графическим изображением результатов аудиометрии для сигналов различной частоты – аудиограммы. Аудиометрия проводилась по стандартным методикам на аппарате Interacoustics AD 226 (Дания) с вычислением костно-воздушного

интервала. Пороги слуха по воздушной проводимости оценивали на частотах от 125 Гц до 8000 Гц, по костной проводимости – на частотах от 250 Гц до 4000 Гц.

Степень тугоухости (от I по IV) по данным аудиометрии выставлялась в соответствии с критериями международной классификации степени тугоухости (ВОЗ): I степень 26-40 дБ - легкое нарушение слуха, II степень 40-55 дБ -среднее нарушение слуха, III степень 56-70 дБ - средне-тяжелое нарушение слуха, IV степень 71-90 дБ - тяжелое нарушение слуха и глухота >91 дБ.

Результаты аудиометрии (аудиограммы) с соответствующим заключением врача-сурдолога вносились в индивидуальные карты наблюдения больных.

Следующим методом оценки степени потери слуха были акуметрические исследования. Акуметрия слуха с использованием разговорной и шёпотной речи проводили посредством определения максимального расстояния распознавания слов, произносимых шепотом, голосом разговорной громкости и громким голосом. При этом состояние звуковосприятия оценивали по следующим критериям:

Норма – восприятие разговорной речи > 10 м, шепотной речи – 6 м; 1 степень тугоухости – разговорная речь 6-3 м, шепотная речь – 2 м или у уха; 2 степень тугоухости – разговорная речь 3 м или у уха, шепотная речь – abc; 3 степень тугоухости – громкая речь у уха, шепотная речь – abc; 4 степень тугоухости – крик у уха, шепотная речь – abc и глухота – полное отсутствие восприятия разговорной и шепотной речи.

Камертональное исследование включало в себя определение длительности восприятия звучания камертонов (С-128 и С-512) через кость и воздух, а также тесты Ринне, Вебера и Федериче.

Результаты акуметрии и камертональных тестов заносятся в слуховой паспорт больного, таблица 2.

Таблица 2

Форма слухового паспорта

Правое ухо (AD)	Тесты	Левое ухо (AS)
	Восприятие шепотной речи (ШР)	
	Восприятие разговорной речи (РР)	
	Наличие субъективного шума в голове	
	Камертональные тесты (тест Рине, тест Вебера, тест Федериче)	

2.3.4. Вестибулометрическое обследование.

Включало в себя выполнение пациентами координационных проб: поза Ромберга, простая и усложненная, фланговая походка, походка по прямой линии, указательные пробы (пальце-носовая и пальце-пальцевая), а также определение наличия адиадохокинеза, спонтанного и фистульного нистагма и анализ полученных результатов.

2.3.5. Рентгенологическое обследование.

С целью получения более достоверной и детализированной информации о состоянии среднего уха при мезотимпаните, а также с целью определения объёма предстоящего оперативного вмешательства, выполнялась компьютерная томография (КТ) височных костей на компьютерном томографе фирмы Siemens, толщина среза 2 мм, шаг стола 1 мм. КТ позволяла оценить анатомические особенности и выявить патологические изменения структур и полостей среднего уха. При этом определяли степень пневматизации сосцевидного отростка, состояние слуховых косточек, лабиринта, фациального и тимпанального синусов. Информация по КТ височных костей позволяла определить способ и объем предстоящего хирургического лечения.

2.3.6. Хирургическое лечение больных мезотимпанитом.

Больным мезотимпанитом были проведены операции тимпанопластики по методике Underlay, в качестве пластического материала применялись аутофасция и аутохрящ. Использовался операционный микроскоп ОРМІ Sensera S 7 - Karl Zeiss.

2.3.7. Послеоперационное ведение пациентов.

Всем пациентам в послеоперационном периоде в течение 5-7 суток назначалась антибактериальная терапия препаратами цефалоспоринового ряда (цефтриаксон 1,0 гр. 2 раза в сутки, внутримышечно), также анальгин 50% - 2,0, димедрол 1% - 1,0 при болях и на ночь. Местно - капли сопрадекс по 2 капли 2 раза, в течение 10 дней, протаргол 2 % по 2 капли, 2 раза - 10 дней. перевязки проводились ежедневно. Удаление внутреннего тампона проводилось на 14 сутки. На 3 месяц после операции оценивалось состояние неотимпанальной мембраны по её васкуляризации, эпидермизации, отёчности и рецидива гнойного воспалительного процесса (если он имелся).

2.4. Иммунологические исследования

У всех пациентов перед операцией и в послеоперационном периоде было изучено состояние системного клеточного иммунитета по лимфоцитарным CD-маркёрам. Объектом исследования служила венозная кровь с антикоагулянтом ЭДТА. Фенотипирование популяций и субпопуляций лимфоцитов проводилось в ООО «Литех» методом проточной цитометрии на цитофлуориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) с использованием реагентов MULTITEST IMK KIT (Becton Dickinson, США). Показатели гуморального иммунитета включали в себя количественное определение IgG, IgA, sIgA, IgM, СРБ, С3 и С4 в сыворотке крови методом иммунотурбидиметрии на анализаторе AU5800 (Beckman Coulter, США) на реагентах того же производства.

2.5. Иммуногенетические исследования

Материалом для иммуногенетических исследований явились образцы ДНК больных мезотимпанитом и контрольной группы. Геномную ДНК

выделяли из замороженных собранных образцов цельной крови с антикоагулянтом ЭДТА с использованием комплекта реагентов для выделения ДНК «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА» компании ООО «НПО ДНК-Технология», Россия, в соответствии с инструкциями производителя. Амплификацию ДНК выполняли на приборе "ДТ-лайт" («НПО ДНК-Технология», Россия). Генотипирование по локусам *DQA1*, *DQB1* и *DRB1* на уровне аллелей и групп аллелей проводили на наборах реагентов для типирования генов гистосовместимости человека (*HLA*) II класса методом амплификации ДНК. С этой целью использовали комплект реагентов для типирования гена *DQB1*, выявляющий следующие группы аллелей гена *DQB1* (*DQB1**02, *0301, *0302, *0303, *0304, *0305, *0401/*0402, *0501, *0502/*0504, *0503, *0601, *0602-8), каталожный номер R1-H003-N3/5. Комплект реагентов для типирования гена *DQA1* для одновременного определения 8 аллелей (*DQA1**0201) и групп аллелей гена *DQA1* (*DQA1**0101, *0102, *0103, *0301, *0401, *0501, *0601), каталожный номер R1-H002-N3/5. Комплект реагентов для типирования гена *DRB1* для определения следующих групп аллелей гена *HLA-DRB1*: *01, *03, *04, *07, *08, *09, *10, *11, *12, *13, *14, *15, *16, каталожный номер R1-H001-S3/5. Все наборы реагентов производства компании ООО «НПО ДНК-Технология».

2.6. Исследования уровня сывороточных цитокинов

Для изучения уровня провоспалительных цитокинов в сыворотке крови использовали образцы венозной крови без антикоагулянтов. Уровень цитокинов в сыворотке крови определялся с использованием наборов для иммуноферментного анализа (ИФА) компании АО «Вектор Бест-Юг» в соответствии с инструкциями по применению. Использовались следующие наборы ИФА: для определения концентрации интерлейкина-1-β (ИЛ-1β), кат. № А-8766; интерлейкина-10 (ИЛ-10), кат. № А-8774; фактора некроза опухолей - α (ФНО-α), кат. № А-8756; интерферона-γ (ИФН-γ), кат. № А-8752; секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA), кат. № А-8668.

2.7. Патоморфологические исследования операционного материала

При проведении операции тимпанопластики проводился забор операционного материала с медиальной стенки барабанной полости. Операционный материал направлялся на патоморфологическое исследование в патологоанатомическое бюро при детской республиканской клинической больницы г. Махачкалы. Материал фиксировался в 10% нейтральном формалине. Серийные парафиновые срезы толщиной в 5 мкм. окрашивали гематоксилином и эозином. Наиболее демонстративные препараты сканировались в световом микроскопе “Leica DMLB” со встроенной видеокамерой по программе “Leica QWin Colour (GB) for Image Analysis”. Видеоизображения переносились на флеш-карту и воспроизводились в тексте работы. Все препараты были подвергнуты морфометрии. Морфометрические показатели определяли путем подсчета плотности лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов в нескольких полях зрения при ув.400. с выведением средней арифметической. Для подсчета выбирались наиболее типичные для данного препарата поля зрения.

2.8. Микробиологические исследования отделяемого из среднего уха

Микробиологическое исследование отделяемого из полости среднего уха проводилось в лаборатории клинической микробиологии Республиканской клинической больницы им. А.В. Вишневского. Во время начала операции через перфорацию барабанной перепонки стерильным зондом с ватной навивкой проводился забор материала. Материал затем переносился на питательные среды и на этапе формирования колоний идентификация вида микроорганизмов осуществлялась методом масс-спектрометрии на аппарате Vivek MS, версия 3.1 компании BIOMERIEUX, Франция.

2.9. Статистический анализ данных

Для статистического анализа 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 тимпаноластики 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 тимпаноластики. При обработке иммуногенетических данных для определения статистической значимости различий частот исследованных аллельных вариантов генов *HLA* в основной и контрольной группах 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 ХГСО 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 (прямая связь), ОР равный 1 – носительство соответствующего аллеля не влияет на вероятность развития ХГСО.

Глава 3

Результаты исследований и их обсуждение

3.1. Общая характеристика обследованных больных

В соответствии с задачами настоящей работы и с первым этапом дизайна исследования нами обследовано 60 больных мезотимпанитом. У всех больных размер перфорации составлял до 50 % от площади натянутой части барабанной перепонки. У этих больных в анамнезе регистрировалось минимум 4-5 эпизодов гноетечений в год. По данным патоморфологических исследований операционного материала у всех больных присутствовали признаки мукозита, а также признаки фиброза. Пациенты с тимпаносклеротическими очагами были исключены из исследования.

Патология другого уха была выявлена у 11 (18%) больных. В целом, воспалительные изменения и снижение слуха на другом ухе носили менее выраженный характер, имело место сохранение большей части барабанной перепонки, слуховых косточек, слизистая оболочка была либо нормального вида, либо отмечался ее отек с небольшими участками гиперплазии. Соответственно, всем этим больным в различные сроки после хирургического лечения первого уха было выполнено оперативное вмешательство на другом ухе.

Распределение больных по полу представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение больных мезотимпанитом по полу

	абс.(%)
Муж.	25 (42%)
Жен.	35 (58%)
Итого	60 (100%)

В группе больных мезотимпанитами преобладали женщины - 35 (58%) от общего количества больных.

Распределение больных мезотимпанитом по возрасту представлено в таблице 4.

Таблица 4

Распределение больных мезотимпанитом по возрасту

	абс.(%)
До 20 лет	7 (12%)
21-30 лет	22 (36%)
31-40 лет	22 (36%)
41-50 лет	2 (4%)
Свыше 50 лет	7 (12%)
Итого	60 (100%)

Большинство больных мезотимпанитами – 44 (72%) были в трудоспособном возрасте, от 21 до 40 лет, что подчёркивает социальную значимость ХГСО, поскольку тугоухость является одним из важнейших факторов снижения трудоспособности и адаптивных возможностей организма.

По данным анамнеза распределение больных мезотимпанитом по длительности заболевания представлено в таблице 5.

Таблица 5

Распределение больных мезотимпанитом по длительности заболевания

	абс.(%)
До 10 лет	54 (90%)
От 11 до 20 лет	6 (10%)
Всего	60 (100%)

Видно, что длительность заболевания до 10 лет является преобладающей – 90%. Эти факты могут свидетельствовать о несвоевременной диагностике ХГСО, плохой обращаемости к ЛОР врачам и опасениями пациентов в отношении хирургического лечения ХГСО. Как

правило, в наших случаях, ХГСО являлся следствием острого гнойного среднего отита, перешедшего с течением времени в хроническую форму.

В исследование были взяты пациенты без сопутствующей патологии ЛОР органов и других систем и органов. Обращает на себя внимание тот факт, что по данным анамнеза до момента поступления больных в ЛОР отделение Республиканской клинической больницы им. А.В. Вишневского, все они неоднократно обращались к ЛОР-врачу в момент обострения процесса. Все пациенты получали сосудосуживающие капли в нос в течение нескольких дней. В барабанную полость, чаще всего, назначался Комбинил, Нормакс и др. Промывание барабанной полости проводилось относительно редко и, в основном, в условиях стационара. Практически всем больным неоднократно назначались антибиотики внутрь. Кроме того, многие больные воспалительными заболеваниями среднего уха получали различные физиопроцедуры - УВЧ или микроволновую терапию. Таким образом, значительная часть больных получала необоснованную терапию, что способствовало хронизации процесса.

По результатам микробиологического исследования отделяемого из барабанной полости причиной воспаления среднего уха при мезотимпаните в 45% случаев явились *Staphylococcus haemolyticus*, грамм-положительные кокки и грибы *Candida Albicans*.

Клиническая картина мезотимпанита была достаточно гетерогенной. При обследовании больного особое положение занимают жалобы, поскольку именно они привели его на осмотр к ЛОР врачу. Частота встречаемости основных, наиболее типичных жалоб обследованных нами больных мезотимпанитом представлена в таблице 6.

Таблица 6

Частота встречаемости основных жалоб у больных мезотимпанитом

Жалобы	Частота встречаемости, абс.(%)
Снижение слуха	60 (100%)
Одностороннее снижение слуха	49 (82%)

Двустороннее снижение слуха	10 (18%)
Глухота	0
Прогрессирующее снижение слуха	54 (90%)
Оторея	60 (100%)
Шум в ушах, чувство полноты в ухе	15 (25%)
Головокружения	1 (2%)
Головные боли	52 (88%)
Операции на ухе	0
Сопутствующая ЛОР патология	0
Слабость и общее недомогание	34 (57%)
Гиперчувствительность к лекарствам	3 (6%)

Как видно из представленных данных, жалобы на снижение слуха определялись у всех без исключения обследованных больных мезотимпанитом. При этом превалировало одностороннее снижение слуха - 82% случаев, двустороннее снижение слуха встречалось в 18% случаев, пациентов с глухотой не было. В 90% случаев отмечалось постепенно прогрессирующее снижение слуха. Также на незначительное снижение слуха жаловались 10% больных, умеренно пониженный слух отметили 48% пациентов, на значительное снижение слуха жаловались 42% больных (по субъективным ощущениям).

Жалобы на слизисто-гнойное или гнойное отделяемое из уха предъявляли более 95% больных. В большинстве случаев оторея была доминирующей жалобой и поводом для госпитализации. умеренные выделения встречались в 6 (10%) случаев и выраженные выделения в 54 (90%) случаев. На запах из уха указали 18 (30%) пациентов.

Головная боль различной степени выраженности беспокоила 52 (88%) больных мезотимпанитом. Из них 30 (58%) пациентов не могли четко указать ее локализацию и расценивали данную жалобу как общую головную боль. Сильную головную боль отметили 13 (25%) больных, умеренную 23 (45%) больных, незначительная головная боль отмечалась у 16 (30%) больных. Локальная боль в проекции больного уха беспокоила 22(42%) обследованных больных.

Следующим по частоте симптомом был периодически возникающий незначительный или умеренной степени выраженности субъективный шум в ушах, отмечавшийся у 15 (25%) больных. Чем старше пациенты, тем чаще были жалобы на шум в ушах, поскольку у этих пациентов имелась сопутствующая патология.

Из всех обследованных нами больных мезотимпанитом жалобы на периодические головокружения предъявлял 1 (2%) пациент.

Сопутствующая ЛОР патология (риниты, гаймориты, тонзиллиты, синуситы и др.) не встречалась.

Слабость и общее недомогание, влияющие на трудоспособность, отметили 34 (57%) больных.

Функциональное состояние слуховых труб является важным фактором в развитии хронического воспаления в среднем ухе и его рецидивирования в послеоперационном периоде. Поэтому возникает необходимость оценки функционального состояния слуховой трубы в дооперационном периоде. Поскольку среднее ухо сообщается с внешней средой только через слуховую трубу, сохранённая вентиляционная и дренажная функции слуховой трубы являются важными факторами, обеспечивающими нормальное состояние системы среднего уха в послеоперационном периоде. По этим причинам у всех больных мезотимпанитом оценивалось функциональное состояние слуховых труб с применением стандартных методик.

Результаты оценки степени проходимости слуховых труб с использованием проб Тойнби, Вальсальва, Политцера и катетеризации слуховых труб представлены в таблице 7.

Таблица 7

Степень проходимости слуховых труб у больных мезотимпанитом

Степень проходимости слуховой трубы	абс.(%)
I-II	17 (29%)
III	21 (36%)
IV	14 (24%)
V	6 (11%)
Всего	60 (100%)

По результатам указанных проб можно косвенно судить о вентиляционной функции. Эту функцию мы оценивали по 5 степеням: I-II степень - при положительной пробе Тойнби и/или Вальсальва; III степень - проходимость трубы определяется при интенсивной пробе Вальсальва или при продувании с помощью баллона Политцера; IV степень - слуховая труба продувается только через катетер; V степень - слуховую трубу не удается продуть через катетер. I и II степень проходимости слуховой трубы мы рассматривали, как «хорошее» состояние; III степень, как «удовлетворительное» состояние; IV степень, как «плохое» состояние и V степень, как «очень плохое» состояние.

Как видно из таблицы 7, у большинства пациентов степень проходимости слуховой трубы была нарушена и соответствовала III или IV степеням, 21 (36%) и 14 (24 %) соответственно. «Хорошее» состояние проходимости слуховых труб отмечено у 17 (29%) больных. «Очень плохое» состояние проходимости слуховых труб встречалось у минимального количества больных - у 6 (11%) больных.

3.2. Результаты аудиометрических, акуметрических, вестибулометрических исследований и камертональных тестов до операции

При аудиологическом исследовании больных мезотимпанитом до операции анализировались пороги слуха по воздушной проводимости на частотах от 125 Гц до 8000 Гц, по костной проводимости на частотах от 250 Гц до 4000 Гц и величина костно-воздушного интервала (КВИ).

В таблице 8 представлены пороги воздушной проводимости по результатам тональной пороговой аудиометрии в общей группе больных мезотимпанитом.

Таблица 8

Показатели тональной пороговой аудиометрии у больных мезотимпанитом до операции, Me [25;75]

	Пороги воздушной проводимости, дБ	Пороги костной проводимости, дБ	КВИ, дБ
Мезотимпаниты, n=60	35 [30;47]*	15 [10;20]*	20 [15;25]*
Контроль, n=15	10 [8;10]	5 [4;6]	5 [4;7]

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

Из данных таблицы 8 видно, что в общей группе больных мезотимпанитом (n=50) усреднённые значения порога воздушной проводимости превышали порог слуха в норме - 25 дБ. Значения порогов воздушной и костной проводимости, а также КВИ, имели статистически значимое увеличение по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$. Характер изменений аудиометрических показателей свидетельствовал о наличии кондуктивной. При этом у 36 (60%) больных определялась I степень кондуктивной тугоухости, у 24 (40%) больных – II степень кондуктивной тугоухости.

Результаты акуметрических исследований в общей группе больных мезотимпанитом до операции представлены в таблице 9.

Таблица 9

Результаты акуметрии у больных мезотимпанитом до операции

Восприятие разговорной речи в м.	Количество больных, абс.(%)	Восприятие шепотной речи в м.	Количество больных, абс.(%)
Возле уха	0	Отсутствие восприятия	0
от 0.1 до 3 м	24 (40%)	Возле уха	13 (22%)
от 3.1 до 6 м	36 (60%)	от 0.1 до 1 м	18 (30%)
		от 1.1 до 2 м	29 (48%)

Видно, что 36 (60%) больных мезотимпанитом воспринимали разговорную речь от 3.1 до 6 м., причём в этой подгруппе 24 больных

воспринимали шепотную речь от 1.1 до 2 м. и 15 больных воспринимали шепотную речь от 0.1 до 1 м. Представленные данные позволяют сделать вывод о том, что у этих больных присутствует I степень тугоухости.

В другой подгруппе 24 (40%) больных воспринимали разговорную речь от 0.1 до 3 м., из них 9 больных воспринимали шепотную речь от 0.1 до 1 м, 11 больных воспринимали шепотную речь возле уха. Таким образом акуметрические данные позволяют констатировать у них II степень тугоухости.

Исследование вестибулярного аппарата проводилось посредством пальце-носовых и пальце-указательных проб, фланговой походкой больного, устойчивостью в позе Ромберга. Возбудимость рецепторов полукружных каналов оценивалась по длительности (в секундах) и выраженности поствращательного нистагма, а также степени соматических и вегетативных реакций. За норму принимали длительность поствращательного нистагма 20-30 секунд и вегетативные реакции I степени.

Результаты вестибулометрических исследований следующие. У всех пациентов мезотимпанитом походка по прямой была в норме, в положении Ромберга 98 % пациентов сохраняли устойчивость, у 2 % отмечалось легкое пошатывание. Пальце-носовую и пальце-указательную пробу 98 % пациентов выполняли без промахивания, у 2 % отмечалось промахивание. Проба на адиадохокинез у всех пациентов отрицательная. Спонтанный нистагм отсутствовал. Фистульная проба отрицательная. Таким образом у некоторых пациентов отмечено не значительное нарушение функций вестибулярной системы.

Камертональное исследование включало в себя определение длительности восприятия звучания камертонов (С-128 и С-512) через кость и воздух, а также тесты Ринне, Федериче и Вебера. Оценка тестов проводилась по общепринятым в аудиологии признакам. У всех больных мезотимпанитами до операции тесты Ринне и Федериче были отрицательными. У 98% этих же больных определялась латерализация звука

в хуже-слышащее ухо. Таким образом, у всех пациентов преобладал кондуктивный компонент тугоухости.

3.3. Хирургическое лечение больных туботимпанальным хроническим гнойным средним отитом и клинические исходы тимпаноластики

При отоскопии больных мезотимпанитом особое внимание уделяли состоянию кожи слухового прохода, локализации дефекта барабанной перепонки и состоянию ее остатков, наличию и характеру отделяемого, изменениям слизистой оболочки среднего уха, слуховых косточек и других костных структур.

Отделяемое из уха в основном имело слизистый характер в 48 (80%) случаев. Слизисто-гнойный характер отделяемого определялся в 12 (20%) случаев.

Распределение больных с мезотимпанитом в соответствии с отоскопической картиной барабанной перепонки представлено в таблице 10.

Таблица 10

Распределение больных мезотимпанитом по состоянию барабанной перепонки до операции

Состояние барабанной перепонки	Дефект в передних квадрантах	Дефект в задних квадрантах	Субтотальный дефект
Мезотимпаниты, абс.(%)	39 (65%)	15(25%)	6 (10%)

В большинстве случаев мезотимпанитов преобладали дефекты в передних квадрантах натянутой части барабанной перепонки с сохранением фиброзного кольца – у 39 (65%) пациентов, а также дефект в задних квадрантах барабанной перепонки с остатками барабанной перепонки по её периметру- в 15 (25%) случаев. Субтотальный дефект натянутой части барабанной перепонки встречался у 6 (10%) больных.

Практически у всех обследованных нами больных мезотимпанитом мы отметили изменение слизистой оболочки в той или иной степени. Степень

выраженности зависела от длительности воспалительного процесса и частоты рецидива гнойного воспаления. Мы выделили три степени изменений слизистой оболочки барабанной полости: I степень – слизистая оболочка отечная, сухая; II степень – слизистая оболочка отечная, гиперемированная, влажная; III степень – слизистая оболочка гипертрофированная, «подушкообразная», определяется слизистое отделяемое, встречаются грануляции и полипы.

В таблице 11 представлено распределение больных мезотимпанитом в соответствии с представленной градацией.

Таблица 11

Распределение больных мезотимпанитом по состоянию слизистой оболочки барабанной полости до операции

Состояние слизистой оболочки	абс.(%)
I степень	23 (38%)
II степень	31 (52%)
III степень	6 (10%)
Всего	60 (100%)

У наибольшего числа больных выявлена II степень изменений слизистой оболочки барабанной полости – 31 (52%) случаев. I степень изменений выявлена в 23 (38%) случаев. III степень встречалась в 5 случаях.

При компьютерной томографии височных костей у большинства больных (80%) выявлен пневматический тип строения сосцевидного отростка, склеротический или смешанный – у 20%. У всех пациентов с мезотимпанитами не выявлено костных деструкций ячеек сосцевидного отростка.

Хирургическое лечение.

Всем больным мезотимпанитом были проведены операции тимпанопластики с использованием методики Underlay. В качестве пластического материала были использованы аутофасция и аутохрящ.

Протокол операций при мезотимпаните.

Проводилась обработка операционного поля в заушной области спиртовым кожным антисептиком. В условиях эндотрахеального наркоза и местной инфильтрации тканей sol. Lidocaini 2% - 10.0 + sol. NaCL 0.9% - 10.0 под контролем микрохирургической техники (операционный микроскоп OPMI Sensera S 7 - Karl Zeiss), в заушной области, отступя от заушной складки на 0.5 см., проводился дугообразный разрез кожи и подкожной клетчатки. Далее производился разрез мягких тканей и надкостницы параллельно первому разрезу. Распатором проводилась отсепаровка мягких тканей и надкостницы, ранорасширителем мягкие ткани разводились в стороны. Визуализировался шип Генле и височная линия. Через операционный доступ производился забор фасции височной мышцы и аутохряща ушной раковины для реконструктивного этапа операции. Производилась отсепаровка мезотимпанального лоскута. Выполнялась задняя, нижняя и верхняя тимпанотомия. Проводилась ревизия всех отделов барабанной полости с целью определения степени сохранности анатомических структур и звукопроводящей системы среднего уха. Выполнялись все saniрующие этапы операции. Восстанавливалась звукопроводящая система с использованием аутоканей, мирингопластика аутохрящом и аутофасциальным лоскутом техникой underlay. Поверх неотимпанальной мембраны проводилась укладка полосок латексной резины. Выполнялась мезотимпанопластика. Рыхлая тампонада слухового прохода ватными тампонами с вазелиновым маслом и порошком йодоформа проводилась на 14 суток. Послеоперационная рана послойно ушивалась внутрикожным швом Vicril-3/0. Накладывалась асептическая повязка на заушную область.

Через 3 месяца после операции верифицировались клинические исходы тимпанопластики. В соответствии с клиническим состоянием больных и отоскопической картиной клинические исходы были разделены на две группы: группа с удовлетворительным (исход1) и неудовлетворительным (исход 2) исходами.

Критериями отнесения больных мезотимпанитом с *удовлетворительным исходом* (исход 1) тимпаноластики служили: полное закрытие дефекта барабанной перепонки и ее нормальное расположение, без сопутствующего гнойного воспаления.

Критериями отнесения больных мезотимпанитом с *неудовлетворительным исходом* (исход 2) тимпаноластики служили: рецидив гнойного воспаления и его последствия в виде неполного заживления неотимпанальной мембраны, реперфорации, щелевого дефекта, латерализации или ретракции неотимпанальной мембраны, снижение слуха.

Отметим, что у всех прооперированных больных в предоперационном периоде регистрировались изменения в системе иммунитета, представленные в гл.3.4.

В соответствии с представленными критериями в группе больных мезотимпанитом удовлетворительный исход определялся в 51 случаев (86%), неудовлетворительный исход определялся в 9 случаях (15%). В таблице 12 отражена частота встречаемости признаков неудовлетворительного исхода тимпаноластики при мезотимпанитах.

Таблица 12

Частота встречаемости признаков неудовлетворительного исхода тимпаноластики при мезотимпанитах

Рецидив гнойного воспаления	Реперфорация	Щелевой дефект	Латерализация неотимпанальной мембраны	Ретракция неотимпанальной мембраны	Снижение слуха
9 случаев	7 случаев	2 случая	2 случая	2 случая	3 пациента

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 встречались в 2 случаях. Снижение слуха наблюдалось у 3 пациентов.

Акуметрические исследования.

Результаты сравнительного анализа акуметрии у больных с мезотимпанитом при удовлетворительном исходе тимпаноластики до и после операции представлены в таблице 13. Видно, что после операции количество пациентов по данным восприятия разговорной речи с улучшением восприятия звука от 3.1 до 6 м. возросло с 30 (60 %) случаев до 43 (86%) случаев. Оценка восприятия шепотной речи показала увеличение количества пациентов с восприятием звука до 4 метров с 20(40%) случаев до 31 (62%) случаев.

Таблица 13

Сравнительные результаты акуметрии у больных мезотимпанитом при удовлетворительном исходе тимпаноластики до и после операции

Восприятие разговорной речи в м.	Количество больных, абс.(%)	Восприятие шепотной речи в м.	Количество больных, абс.(%)
До операции			
Возле уха	0	Отсутствие восприятия	0
от 0.1 до 3 м.	20 (40%)	Возле уха	11(22%)
от 3.1 до 6 м.	31 (60%)	от 0.1 до 1 м.	15 (30%)
		от 1.1 до 4 м.	25(48%)
После операции			
Возле уха	0	Отсутствие восприятия	0
от 0.1 до 3 м.	7 (12%)	Возле уха	7(14%)
от 3.1 до 6 м.	44 (86%)	от 0.1 до 1 м.	11 (22%)
		от 1.1 до 4 м.	33(64%)

Аналогичный анализ, но только по отношению к больным мезотимпанитом с неудовлетворительным исходом тимпаноластики до и после операции представлены в таблице 14.

Таблица 14

Сравнительные результаты акуметрии у больных мезотимпанитом при неудовлетворительном исходе тимпаноластики до и после операции

Восприятие разговорной речи в м.	Количество больных, абс.(%)	Восприятие шепотной речи в м.	Количество больных, абс.(%)
До операции			
Возле уха	0	Отсутствие восприятия	0
от 0.1 до 3 м.	4 (40%)	Возле уха	3(29%)
от 3.1 до 6 м.	5 (60%)	от 0.1 до 1 м.	2 (29%)
		от 1.1 до 4 м.	4 (42%)
После операции			
Возле уха	0	Отсутствие восприятия	0
от 0.1 до 3 м.	6 (72%)	Возле уха	4(43%)
от 3.1 до 6 м.	3 (28%)	от 0.1 до 1 м.	4 (43%)
		от 1.1 до 4 м.	1 (14%)

Видно, что после операции количество пациентов, воспринимающих разговорную речь от 0.1 до 3 м., возросло с 4 до 6 пациентов. Количество пациентов, воспринимающих шепотную речь возле уха, возросло с 3 до 4.

В целом, результаты акуметрических исследований клинических исходов указанных операций свидетельствуют о несомненном слухоулучшающем эффекте тимпаноластики при мезотимпаните.

Аудиологические исследования.

Ниже представлены результаты тональной пороговой аудиометрии обследованных больных мезотимпанитом.

Усреднённые аудиометрические данные костной проводимости больных мезотимпанитом при удовлетворительном исходе тимпаноластики до и после операции отражены в таблице 15.

Таблица 15

Показатели тональной пороговой аудиометрии костной проводимости у больных мезотимпанитом при удовлетворительном исходе тимпаноластики до и после операции, Ме [25;75]

Показатель слуховой функции, дБ	Костная проводимость до операции	Костная проводимость через 14 дней после операции	Костная проводимость через 3 месяца после операции
---------------------------------	----------------------------------	---	--

Мезотимпаниты, n= 51	15 [10;20]*	15 [10;17]*	15 [10;15]*
Контроль, n=15	5 [4;6]	5 [4;6]	5 [4;6]

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

Прежде всего отметим, что у всех больных мезотимпанитом до и после операции констатировано статистически значимое увеличение порога костной проводимости по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$. У больных с удовлетворительным исходом операции при мезотимпаните усреднённые значения порога костной проводимости до операции были 15 [10;20] дБ, после хирургического лечения, по истечении 3 месяцев, они остались на том же уровне. Аудиометрические данные позволяют констатировать у больных начальные стадии нарушения звуковосприятия.

Пороги воздушной проводимости больных мезотимпанитом при удовлетворительном исходе тимпаноластики до и после операции отражены в таблице 16.

Таблица 16

Показатели тональной пороговой аудиометрии воздушной проводимости у больных мезотимпанитом при удовлетворительном исходе тимпаноластики до и после операции, Me [25;75]

Показатель слуховой функции, дБ	Воздушная проводимость до операции	Воздушная проводимость через 14 дней после операции	Воздушная проводимость через 3 месяца после операции
Мезотимпаниты, n= 51	35 [30;46]*	35 [27;45]*	25 [20;28]*
Контроль, n=15	5 [4;6]	5 [4;6]	5 [4;6]

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

Показатели воздушной проводимости до и после операции претерпевали статистически значимое увеличение порога по сравнению с контрольной группой, $p < 0,05$. Также видно, что у больных мезотимпанитом с удовлетворительным исходом тимпаноластики среднее значение порога

воздушной проводимости до операции было 35 [30;46] дБ, что позволяло констатировать у них I степень кондуктивной тугоухости. После хирургического лечения, по истечении 3 месяцев, этот показатель уменьшился до 25 [20;28] дБ, что говорит об улучшении слуха до нормальных значений.

Значения костно-воздушного интервала у больных мезотимпанитом при удовлетворительном исходе тимпаноластики до и после операции отражены в таблице 17.

Таблица 17

Костно-воздушный интервал у больных мезотимпанитом при удовлетворительном исходе тимпаноластики до и после операции, Me [25;75]

Показатель слуховой функции, дБ	Костно-воздушный интервал до операции	Костно-воздушный интервал через 14 дней после операции	Костно-воздушный интервал через 3 месяца после операции
Мезотимпаниты, n= 51	20 [15;25]	20 [15;25]	10 [10;15]
Контроль, n=15	0	0	0

Видно, что у больных с удовлетворительным исходом операций при мезотимпаните среднее значение КВИ через 3 месяца после операции уменьшилось с 20 [15;25] дБ до 10 [10;15] дБ, что свидетельствует об улучшении слуха.

Аналогичный анализ был проведен в случаях неудовлетворительного исхода оперативного вмешательства при мезотимпаните.

В таблице 18 представлены усреднённые результаты костной проводимости больных мезотимпанитом при неудовлетворительном исходе тимпаноластики до и после операции.

Таблица 18

Показатели тональной пороговой аудиометрии костной проводимости у больных мезотимпанитом при неудовлетворительном исходе тимпаноластики до и после операции, *Me* [25;75]

Показатель слуховой функции, дБ	Костная проводимость до операции	Костная проводимость через 14 дней после операции	Костная проводимость через 3 месяца после операции
Мезотимпаниты, n= 9	19 [17;22]*	19 [17;23]*	19 [16;20]*
Контроль, n=15	5 [4;6]	5 [4;6]	5 [4;6]

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

Видно, что у больных с неудовлетворительным исходом тимпаноластики при мезотимпаните медиана костной проводимости до операции составила 19 [17;22] дБ, а через 3 месяца после хирургического лечения осталась на том же уровне, что говорит о том об отсутствие отрицательной динамики процесса звукопроводимости. Отметим, что показатели порогов костной проводимости до и после операции статистически значимо превышали аналогичные данные контрольной группы, $p < 0,05$.

Что же касается порогов воздушной проводимости при неудовлетворительных исходах тимпаноластики при мезотимпаните, то результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19

Показатели тональной пороговой аудиометрии воздушной проводимости у больных мезотимпанитом при неудовлетворительном исходе тимпаноластики до и после операции, *Me* [25;75]

Показатель слуховой функции, дБ	Воздушная проводимость до операции	Воздушная проводимость через 14 дней после операции	Воздушная проводимость через 3 месяца после операции
Мезотимпаниты, n= 9	36 [33;35]*	40 [35;42]*	42 [39;41]*
Контроль, n=15	5 [4;6]	5 [4;6]	5 [4;6]

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

Видно, что у больных с неудовлетворительным исходом операций при мезотимпаните медиана воздушной проводимости до операции составила 36 [33;35] дБ, что позволяют констатировать у них I степень кондуктивной тугоухости. После хирургического лечения значение медианы увеличилось до 42 [39;41] дБ, что свидетельствует об ухудшении слуха, с переходом во II степень кондуктивной тугоухости.

Результаты оценки костно-воздушного интервала при неудовлетворительном исходе тимпаноластики представлены в таблице 20.

Таблица 20

Костно-воздушный интервал у больных мезотимпанитом при неудовлетворительном исходе тимпаноластики до и после операции, Me [25;75]

Показатель слуховой функции, дБ	Костно-воздушный интервал до операции	Костно-воздушный интервал через 14 дней после операции	Костно-воздушный интервал через 3 месяца после операции
Мезотимпаниты, n= 9	20 [15;25]	20 [15;25]	25 [21;26]
Контроль, n=15	0	0	0

КВИ у больных с неудовлетворительным исходом тимпаноластики при мезотимпаните до операции составил 20 [15;25] дБ, через 3 месяца после тимпаноластики КВИ составил - 25 [21;26] дБ, что свидетельствует об ухудшении слуха.

Проиллюстрируем полученные результаты клинических и инструментальных исследований отоскопической картиной на конкретных клинических примерах.

Клинические примеры неудовлетворительных исходов (исход 2) тимпаноластики при мезотимпанитах.

Случай 1. Б-ой М-ов, 42 г. Клинический диагноз: хронический левосторонний туботимпанальный гнойный средний отит. Операция тимпаноластика слева.



Рисунок 2



Рисунок 3

Рисунок 2. До операции. Субтотальный дефект натянутой части барабанной перепонки, края оmozолелые, видимая слизистая оболочка промоториальной стенки влажная, не утолщена.

Рисунок 3. Через 14 дней после операции. Неотимпанальная мембрана отечна, на естественном месте, состоятельна.

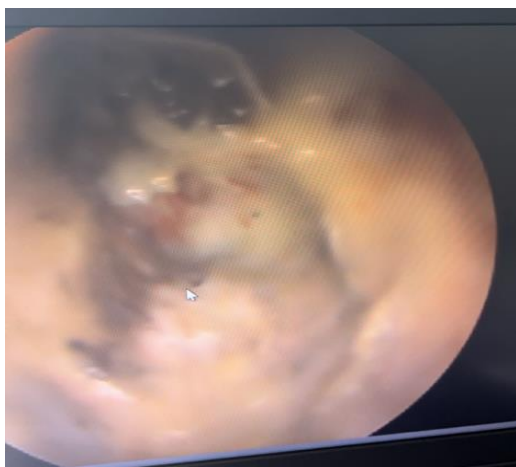


Рисунок 4



Рисунок 5

Рисунок 4. Через 1 месяц после операции. Отмечается рецидив гнойного воспаления, в слуховом проходе обильное гнойное отделяемое, кожа отечна.

Рисунок 5. 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.

Случай 2. Б-ая И-ва, 40 л. Клинический диагноз: хронический правосторонний туботимпанальный гнойный средний отит. Операция тимпанопластика справа.

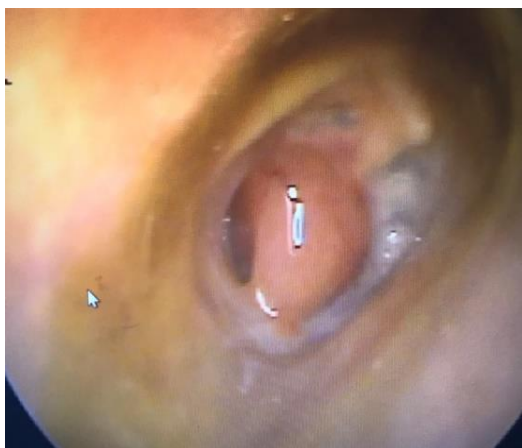


Рисунок 6

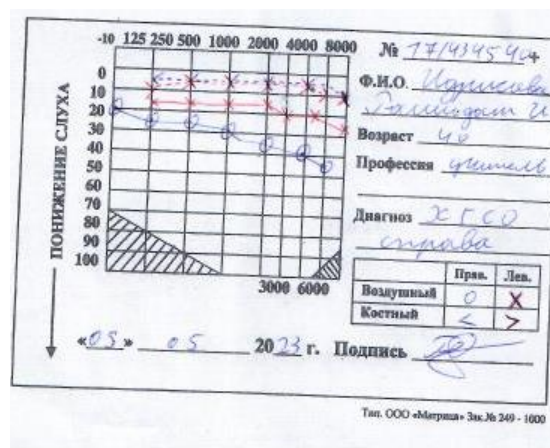


Рисунок 7

Рисунок 6. 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 7. Аудиометрия до операции: правосторонняя кондуктивная тугоухость 1 ст. Слева норма слуха.

Слуховой паспорт до операции

Правое ухо (AD)	Тесты	Левое ухо (AS)
-	Наличие субъективного шума в голове	-
2 м.	Восприятие шепотной речи (ШР)	6 м.
3 м.	Восприятие разговорной речи (РР)	6 м.
-	Камертональный тест Рине	+
<	тест Вебера	
-	тест Федериче	+

У больной до операции снижение восприятия разговорной речи до 3 метров, шепотной до 2 метров справ. Камертональный тест Рине и Федериче

отрицательные, тест Вебера - латерализация вправо, выраженный кондуктивный компонент снижения слуха справа.



Рисунок 8

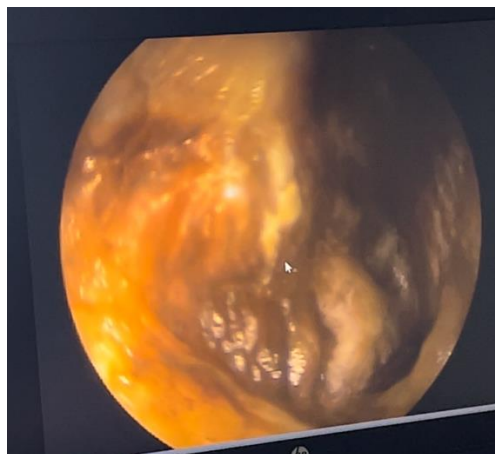


Рисунок 9

Рисунок 8. Через 14 дней после операции. Неотимпанальная мембрана состоятельна, в естественном положении, отечна, передний тимпано-меатальный угол острый, отделяемого нет.

Рисунок 9. Через 1 месяц после операции. Неотимпанальная мембрана отечна, темно-коричневой окраски, слизисто-гнойное отделяемое, выбухание в нижних квадрантах.



Рисунок 10



Рисунок 11

Рисунок 10. Через 3 месяца после операции. Отмечается субтотальная реперфорация, остатки неотимпанальной мембраны отечны, видимая слизистая среднего уха отечна, слизистое отделяемое.

Рисунок 11. Аудиограмма: без изменений. Правосторонняя кондуктивная тугоухость 1 ст. Слева норма слуха.

Слуховой паспорт через 3 месяца после операции

Правое ухо (AD)	Тесты	Левое ухо (AS)
-	Наличие субъективного шума в голове	-
2 м.	Восприятие шепотной речи (ШР)	6 м.
3 м.	Восприятие разговорной речи (РР)	6м.
-	Камертональный тест Рине	+
<	тест Вебера	
-	тест Федериче	+

Через 3 месяца после тимпаноластики слуховой паспорт без изменений. Снижение восприятия разговорной речи до 3 метров, шепотной до 2 метров справа. Камертональный тест Рине и Федериче отрицательные, тест Вебера - латерализация вправо, выраженный кондуктивный компонент снижения слуха справа.

Случай 3. Б-ая А-ва, 31 л. Клинический диагноз: хронический левосторонний туботимпанальный гнойный средний отит. Операция тимпаноластика слева.



Рисунок 12



Рисунок 13

Рисунок 12. До операции. Субтотальная перфорация натянутой части барабанной перепонки, края орозоленные, отмечается миринго-инкудопексия, видимая слизистая среднего уха отечна, слизистое отделяемое.

Рисунок 13. Через 14 дней поле операции. Неотимпанальная мембрана состоятельна, в естественном положении, отечна, передний тимпано-меатальный угол острый, отделяемое слизистое.

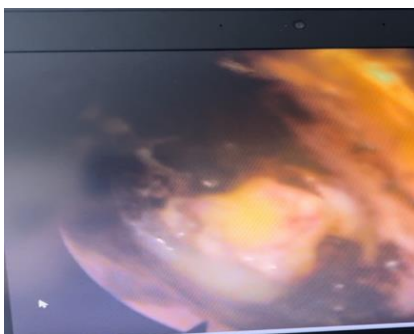


Рисунок 14



Рисунок 15

Рисунок 14. Через 1 месяц после операции. Неотимпанальная мембрана состоятельна, отечна, слизистое отделяемое, передний тимпано-меатальный угол острый.

Рисунок 15. Через 3 месяца после операции. Точечная перфорация в передне-верхнем квадранте натянутой части, неотимпанальная мембрана слегка отечна, васкуляризирована, эпидермизирована, передний тимпано-меатальный угол острый.

Клинические примеры удовлетворительных исходов (исход1) тимпаноластики при мезотимпанитах.

Случай1. Б-ая Ю-ва, 28 л. Клинический диагноз: хронический правосторонний туботимпанальный гнойный средний отит. Операция тимпаноластика справа.



Рисунок 16



Рисунок 17



Рисунок 18

Рисунок 16. До операции. Перфорация в задних квадрантах натянутой части барабанной перепонки, края оmozолелые, видимая слизистая слегка отечна. Слизистое отделяемое.

Рисунок 17. Через 1 месяц после операции. Неотимпанальная мембрана состоятельна, в естественном положении, отечна, небольшое слизистое отделяемое, передний тимпано-меатальный угол острый.

Рисунок 18. Через 3 месяца после операции. Неотимпанальная мембрана состоятельна, в естественном положении, виднеется аутохрящевая пластинка, передний тимпано-меатальный угол острый.

Случай 2. Б-ой А-ев, 37 л. Клинический диагноз: хронический левосторонний туботимпанальный гнойный средний отит. Операция тимпаноластика слева.

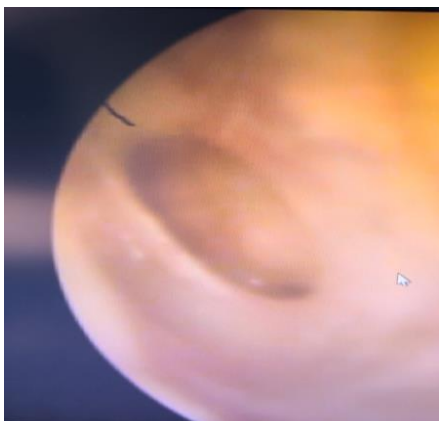


Рисунок 19

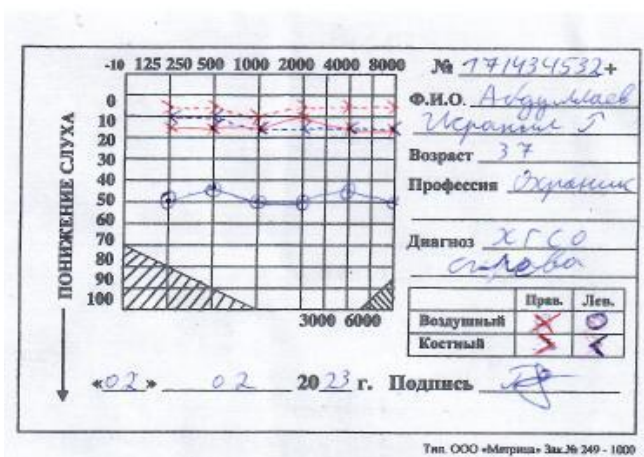


Рисунок 20

Рисунок 19. До операции. Перфорация в задних квадрантах натянутой части барабанной перепонки, края оmozолелые, видимая слизистая слегка отечна, слизистое отделяемое.

Рисунок 20. Аудиограмма: левосторонняя кондуктивная тугоухость 2 ст. Справа норма слуха.

Слуховой паспорт до операции

Правое ухо (AD)	Тесты	Левое ухо (AS)
-	Наличие субъективного шума в голове	+
6 м.	Восприятие шепотной речи (ШР)	2 м.

6 м.	Восприятие разговорной речи (РР)	3 м.
+	Камертональный тест Рине	-
	тест Вебера	>
+	тест Федериче)	-

До операции: снижение восприятия разговорной речи до 3 метров, шепотной до 2 метров слева. Камертональный тест Рине и Федериче отрицательный, тест Вебера - латерализация влево, выраженный кондуктивный компонент снижения слуха слева.

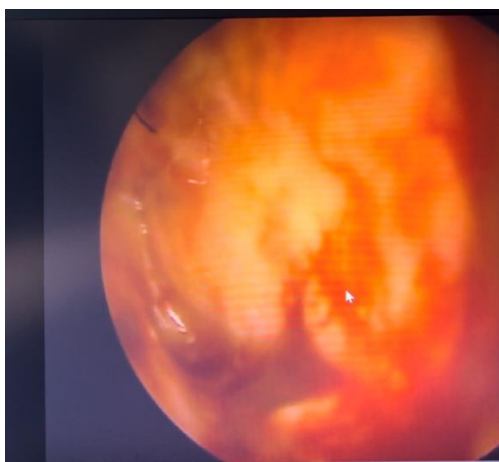


Рисунок 21

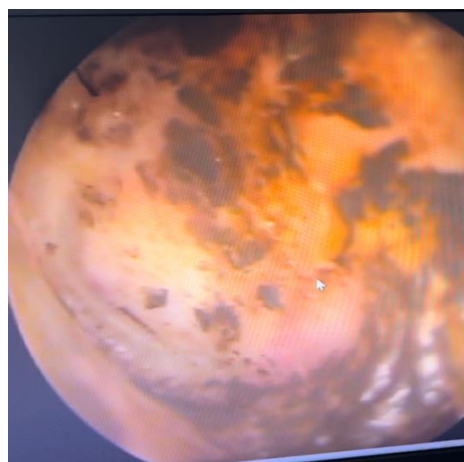


Рисунок 22

Рисунок 21. Через 14 дней после операции. Неотимпанальная мембрана состоятельна, отечна, гемморагическое отделяемое, передний тимпано-меатальный угол острый.

Рисунок 22. Через 1 месяц после операции. Неотимпанальная мембрана состоятельна, в естественном положении, слегка отечна, неполная эпидермизация в задних квадрантах, передний тимпано-меатальный угол острый.

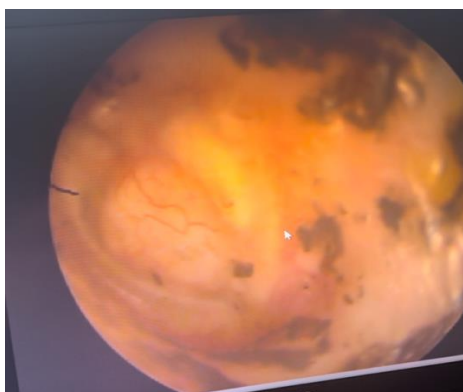


Рисунок 23



Рисунок 24

Рисунок 23. Через 3 месяца после операции. Неотимпанальная мембрана состоятельна, в естественном положении, виднеется аутохрящевая пластинка, отмечается васкуляризация, полная эпидермизация трансплантата.

Рисунок 24. Аудиограмма: справа - норма слуха. Слева - норма слуха.

Слуховой паспорт через 3 месяца после операции

Правое ухо (AD)	Тесты	Левое ухо (AS)
-	Наличие субъективного шума в голове	+
6 м.	Восприятие шепотной речи (ШР)	6 м.
6 м.	Восприятие разговорной речи (РР)	6 м.
+	Камертональный тест Рине	+
	тест Вебера	
+	тест Федериче	+

Через 3 месяца после тимпаноластики отмечено улучшение восприятия разговорной речи с 3 метров до 6 метров и восприятие шепотной речи с 2 до 6 метров, тест Рине и Федериче справа стали положительными и тест Вебера по середине, что говорит об устранении кондуктивного компонента тугоухости.

Случай 3. Б-ой А-ов, 34 г. Клинический диагноз: хронический левосторонний туботимпанальный гнойный средний отит. Операция тимпаноластика слева.



Рисунок 25

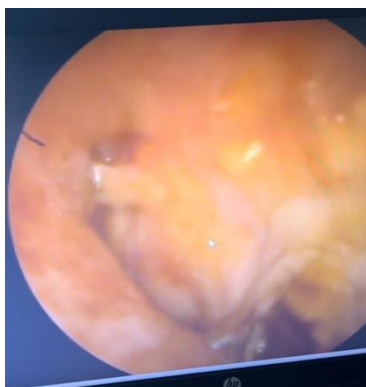


Рисунок 26

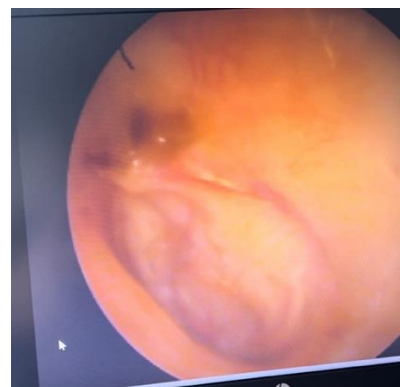


Рисунок 27

Рисунок 25. До операции. Перфорация в передних квадрантах натянутой части барабанной перепонки, края оmozолелые, в задних квадрантах очаги мирингосклероза, видимая слизистая слегка отечна. Слизистое отделяемое.

Рисунок 26. Через 1 месяц после операции. Неотимпанальная мембрана состоятельна, отечна, небольшое раневое отделяемое, передний тимпано-меатальный угол острый.

Рисунок 27. Через 3 месяца после операции. Неотимпанальная мембрана состоятельна, в естественном положении, слегка отечна, отмечается васкуляризация трансплатната, передний тимпано-меатальный угол острый.

Случай 4. Б-ая К-ва, 42 г. Клинический диагноз: хронический правосторонний туботимпанальный гнойный средний отит. Операция тимпаноластика справа.

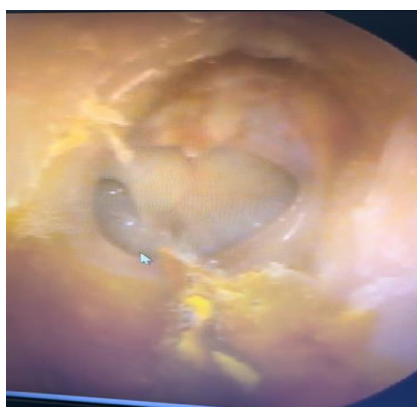


Рисунок 28



Рисунок 29

Рисунок 28. До операции. Субтотальная перфорация натянутой части барабанной перепонки, края оmozолелые, подвёрнуты, видимая слизистая сухая.

Рисунок 29. Через 3 месяца после операции. Неотимпанальная мембрана состоятельна, в естественном положении. Отмечается васкуляризация и эпидермизация трансплантата.

Случай 5. Б-ая И-ва, 26 л. Клинический диагноз: хронический левосторонний туботимпанальный гнойный средний отит. Операция тимпанопластика слева.



Рисунок 30.

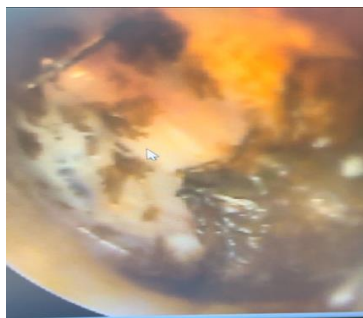


Рисунок 31



Рисунок 32

Рисунок 30. До операции. Перфорация в передних квадрантах натянутой части барабанной перепонки, края ороговевшие, в передних квадрантах участки миringосклероза, видимая слизистая барабанной полости слегка отечна.

Рисунок 31. Через 1 месяц после операции. Неотимпанальная мембрана состоятельна, в естественном положении, слегка отечна, корковое отделяемое, передний тимпано-меатальный угол острый.

Рисунок 32. Через 3 месяца после операции. Неотимпанальная мембрана состоятельна, в естественном положении, полностью васкуляризирована, эпидермизация полная, передний тимпано-меатальный угол острый.

Подводя итог представленным выше результатам клинического и инструментального обследования больных мезотимпанитом, проиллюстрированные клиническими случаями с удовлетворительным и неудовлетворительным исходами тимпанопластики, можно сказать, что, во-первых, во всех случаях мезотимпанитов определяется та или иная степень кондуктивной тугоухости, во-вторых, исход слухоулучшающих операций определяется комплексом факторов, включающих в т.ч. функциональное состояние местного и системного иммунитета и, в третьих,

очевидна прогностическая ценность иммунологических показателей в отношении клинических исходов тимпаноластики при ХГСО.

3.4. Результаты изучения клеточного и гуморального иммунитета, их прогностическое значение в отношении клинических исходов тимпаноластики при туботимпанальном хроническом гнойном среднем отите и оценка клинико-иммунологической эффективности азоксимера бромида в послеоперационном периоде

Течение инфекционного воспаления при ХГСО, а также исход хирургического лечения этого заболевания во многом зависят от функционального статуса системного и местного иммунитета. Иммунопатогенетический аспект клинического течения ХГСО, а также удовлетворительных исходов (исход 1) и неудовлетворительных исходов (исход 2) хирургического лечения больных ХГСО имеет исключительно важное значение. С учётом этих обстоятельств следующий этап нашей работы был посвящён изучению клеточного и гуморального иммунитета и оценке прогностической мощности иммунологических показателей в отношении клинических исходов тимпаноластики при мезотимпаните. Выбор больных мезотимпанитом был обусловлен наличием у этих больных мукозита и, соответственно, изменений местного иммунитета, без вовлечения в воспалительный процесс костных структур.

Результаты оценки состояния системного клеточного иммунитета при мезотимпаните, представлены в таблице 21.

Таблица 21

Показатели системного клеточного иммунитета при мезотимпаните,
Me [25;75]

CD-позитивные лимфоциты	Мезотимпаниты, n = 60	Контрольная группа, n = 15
CD3+, %	75 [71,5;78,8]	75 [73;81]
CD3+, абс.	1,6 [1,3;1,8]	1,6 [1,4;1,7]
CD3/4+, %	46 [41,6;49]	48 [39;52]

CD3/4+, абс.	1 [0,8;1,2]	1 [0,8;1,2]
CD3/8+, %	26 [19;28,5]*	23 [22,5;25]
CD3/8+, абс.	0,5 [0,4;0,6]	0,6 [0,5;0,6]
CD16/56+, %, (NK)	11 [8,7;15,6]*	8,3 [6,7;17,4]
CD16/56, абс., (NK)	0,3 [0,2;0,35]	0,2 [0,1;0,4]
CD3/16/56+, %, (T/NK)	6 [5;8,6]	5,8 [4,2;8,3]
CD3/16/56, абс.,(T/NK)	0,2 [0,1;0,2]	0,1 [0,1;0,1]
CD19+, %	12 [10;13,5]*	10 [9,3;15]
CD19+, абс.	0,3 [0,2;0,3]	0,2 [0,2;0,3]

Примечание: * $p < 0,05$, по сравнению с контрольной группой, U-критерий Манна-Уитни, абс. - абсолютное количество клеток в 1 мкл

При мезотимпаните регистрировалось статистически значимое повышение процента CD3/8+лимфоцитов (цитотоксических Т-лимфоцитов) 26[19;28,5] против 23[22,5;25] в контроле, $p < 0,05$. В отношении относительного количества CD16/56+клеток (естественных киллеров) определялось статистически значимое повышение этих клеток: 11[8,7;15,6] и 13[9,6;13,7], соответственно, против 8,3[6,7;17,4] в контроле, $p < 0,05$. Аналогичная картина регистрировалась и в отношении процента CD19+клеток (В-лимфоцитов). Очевидно, что хронический воспалительный процесс в среднем ухе сопровождается активацией эффекторного звена системного клеточного иммунитета.

Изменения гуморального иммунитета при мезотимпаните, представлены в таблице 22.

Таблица 22

Показатели гуморального иммунитета при мезотимпаните, Me [25;75]

Показатели гуморального иммунитета	Мезотимпаниты, n = 60	Контрольная группа, n = 15
sIgA, мг/л	5,1 [2,6;7,4]**	6,6 [5,7;8,2]

смыв sIgA, мг/л	36,5 [21;50]	-
IgA, г/л	2 [1,5;2,3]	2 [1,5;2,5]
IgG, г/л	12 [10;13]	11,7 [10,3;12]
IgM, г/л	1,4 [1;1,8]	1,3 [0,8;1,6]
С3 компонент комплемента, г/л	1,3 [1,2;1,4]	1,2 [1,2;1,3]
С4 компонент комплемента, г/л	0,25 [0,2;0,3]	0,2 [0,2;0,2]
ЦИК, у.е.	36,5 [21;50]*	28 [23;37,6]
С-реактивный белок, мг/л	1,8 [0,9;3]*	0,9 [0,4;2,3]

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой, U-критерий Манна-Уитни, у.е. – условные единицы

Результаты весьма демонстративны. Прежде всего обращает на себя внимание снижение в сыворотке крови при мезотимпаните уровня sIgA: 5,1[2,6;7,4] против 6,6[5,7;8,2] в контроле, $p < 0,01$. Напомним, что основным фактором местного иммунитета среднего уха является sIgA, концентрация которого *in situ* зависит от уровня сывороточного sIgA. Очевидно, что снижение sIgA в сыворотке крови будет сопровождаться сопряжённым снижением этого белка и в слизистой оболочке барабанной полости, вызывая иммунодефицит *in situ*.

Что же касается уровня С-реактивного белка, одного из важнейших биомаркеров процесса воспаления, то эти показатели претерпевают диаметрально противоположные изменения по сравнению с уровнем sIgA – при мезотимпаните определялось их значимое увеличение: 1,8 [0,9;3] против 0,9 [0,4;2,3] в контроле, $p < 0,05$. Аналогичная картина и в отношении другого показателя активности воспалительного процесса - уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Здесь также определяются статистически значимое увеличение ЦИК - 36,5 [21;50] против 28 [23;37,6] в контроле, $p < 0,05$. Увеличение уровня sIgA в смывах из барабанной полости обусловлены наличием воспалительного экссудата, клеток и тканевого детрита.

Не менее демонстративны изменения другого важнейшего аспекта состояния иммунной системы, а именно - сывороточных уровней провоспалительных цитокинов. В таблице 23 представлены результаты оценки уровней наиболее важных и информативных провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФН- γ и ИЛ-10 при мезотимпаните.

Таблица 23

Уровни ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-10 в сыворотке крови при мезотимпаните, Me [25;75]

	ИЛ-1 β , пг/мл	ФНО- α , пг/мл	ИФН- γ , пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
Мезотимпаниты, n = 60	2 [1,5;2,5]*	1,8 [0,7;3,5]**	19 [16;43]*	3 [2,7;10]
Контрольная группа, n =15	0,5 [0,5;0,8]	0,8 [0,6;1,1]	39 [30;45]	2,6 [2,5;3]

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

Прежде всего обращает на себя внимание факт статистически значимых изменений уровней провоспалительных цитокинов, в отличие от незначительного колебания уровня противовоспалительного цитокина - ИЛ-10. Видно, что статистически значимому повышению подвергаются концентрации ИЛ-1 β и ФНО- α при мезотимпаните: 2 [1,5;2,5] и 1,8 [0,7;3,5] против 0,5 [0,5;0,8] и 0,8 [0,6;1,1] в контроле, $p < 0,05$, $p < 0,01$, соответственно. Напротив, уровень другого важнейшего цитокина - ИФН- γ подвергается статистически значимому снижению: 19[16;43] против 39 [30;45] в контроле, $p < 0,05$. Изменения уровня противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 носили статистически незначимый характер.

Взаимоотношения показателей системного клеточного и гуморального иммунитета и уровня провоспалительных цитокинов можно интерпретировать как функционально сопряжённые, поскольку очевидно, что активация клеток иммунной системы при воспалении среднего уха будет

сопровождаться изменением продукции иммуноглобулинов, ЦИК, цитокинов, патогенетически значимых при ХГСО.

Функциональная сопряжённость показателей клеточного и гуморального системного иммунитета находит своё отражение в расчёте соответствующих индексов, что существенно повышает информативную и прогностическую мощность параметров иммунитета. Речь идёт об расчёте соотношения относительного количества CD4/CD8 клеток, носящего название иммунорегуляторного индекса, CD8/NK клеток - индекса цитотоксичности и соотношения количества цитокинов ИФН- γ /ИЛ-10 в сыворотке крови - индекса иммунорегуляторных цитокинов. Расчёт указанных индексов при хроническом гнойном среднем отите представлен в таблице 24.

Таблица 24

Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8), индекс цитотоксичности (CD8/NK), индекс иммунорегуляторных цитокинов (ИФН- γ /ИЛ-10) при мезотимпаните, Me [25;75]

	CD4/CD8	CD8/NK	ИФН- γ /ИЛ-10
Мезотимпаниты, n = 60	1,8 [1,5;2,5]*	2,3 [1,4;3]	10 [2;13]*
Контрольная группа, n =15	2,1 [1,5;2,2]	2,7 [1,3;3,4]	13 [11,5;8]

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

Видно, что при мезотимпаните определяется статистически значимое снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 по сравнению с контролем - 1,8[1,5;2,5] против 2,1[1,5;2,2] соответственно, $p < 0,05$. Этот индекс отражает важный аспект функционирования иммунной системы, а именно — соотношения активационных и супрессорных влияний на иммунокомпетентные клетки. При мезотимпаните снижение индекса CD4/CD8 отражает превалирование количества CD8+клеток над количеством

CD4+клеток, что свидетельствует о преобладании супрессорных влияний над активационными в функционировании иммунной системы. Этот факт одновременно может являться признаком иммунологической недостаточности.

Цитотоксический индекс CD8/NK при мезотимпаните испытывал тенденцию к снижению, но статистически незначимую. Отметим, что CD8+цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры (NK-клетки) ответственны за элиминацию вирус-инфицированных клеток, а также внутриклеточной бактериальной инфекции.

Что же касается индекса иммунорегуляторных цитокинов - ИФН- γ /ИЛ-10, то видно статистически значимое снижение этого индекса при мезотимпаните: 10[2;13] против 13[11,5;8] в контроле, $p < 0,05$. Уменьшение индекса ИФН- γ /ИЛ-10 свидетельствует о преобладании продукции противовоспалительного цитокина – ИЛ-10 над провоспалительным цитокином ИФН- γ .

Очевидно, что представленные изменения иммунного статуса при мезотимпаните определяют возможность применения иммуотропной терапии в лечении этих больных, имея в виду прямое влияние иммунной системы на послеоперационные репаративные процессы. Анализ представленных изменений показателей системы иммунитета при мезотимпаните позволил выделить наиболее информативные параметры в отношении оценки эффективности применения азоксимера бромид (полиоксидония) в послеоперационном периоде после тимпаноластики. Ими оказались все изученные иммунологические индексы, а также уровень С-реактивного белка в сыворотке крови. Известно, что азоксимера бромид увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекционных процессов бактериальной, грибковой и вирусной этиологии, восстанавливает иммунитет при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных различными инфекциями, травмами, осложнениями после хирургических операций.

Все больные мезотимпанитом, которым была проведена операция тимпаноластики, были разделены на две группы. Первая группа получала стандартную послеоперационную терапию, вторая группа, наряду со стандартной послеоперационной терапией, получала дополнительную терапию азоксимера бромидом в дозе 12 мг 2 раза в день в течение 10 дней. По окончании курса азоксимером бромидом в первой и во второй группе больных измерялись все показатели системы иммунитета, как описано выше, а также изучалась картина status localis. Результаты сравнительного анализа иммунологических индексов представлены в таблице 25.

Таблица 25

Показатели иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), индекса цитотоксичности (CD8/NK), индекса иммунорегуляторных цитокинов (ИФН- γ /ИЛ-10) и С-реактивного белка (СРБ) в зависимости от включения в схему лечения азоксимера бромида при мезотимпаните, Ме [25;75]

	CD4/CD8	CD8/NK	ИФН- γ /ИЛ-10	СРБ, мг/л
После операции без включения в схему лечения азоксимера бромида, n = 19	1,7 [1,8;2,9]*	2,5 [1,6;36,8]	10 [5;18]*	1,8 [0,9;3]*
После операции с включением в схему лечения азоксимера бромида, n = 21	1,9 [1,4;3,4]	2,3 [1,9;5,5]	12 [3,8;5,2]	1,4 [1;3]
Контрольная группа, n = 15	2,1 [1,5;2,2]	2,7 [1,3;3,4]	13 [11,5;8]	0,9 [0,4;2,3]

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

Видно, что применение азоксимера бромида при мезотимпаните в послеоперационном периоде сопровождается повышением значения иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 и повышение этой величины сопровождается утратой статистической значимости по сравнению с контролем: без применения - 1,7[1,8;2,9]*, с применением - 1,9[1,4;3,4], в контроле - 2,1[1,5;2,2].

Противоположная картина наблюдается в отношении индекса цитотоксичности CD8/NK. При мезотимпаните применение азоксимера бромида в послеоперационном периоде не оказало существенного влияния на значения этого индекса.

Индекс иммунорегуляторных цитокинов ИФН-γ/ИЛ-10 при применении азоксимера бромида при мезотимпаните в послеоперационном периоде повышался, утрачивая статистическую значимость по сравнению с контролем: без применения -10[5;18]*, с применением - 12[3,8;5,2], в контроле - 13[11,5;8].

Что же касается С-реактивного белка, то сывороточный уровень этого белка в послеоперационном периоде был устойчиво высоким. Применение азоксимера бромида в послеоперационном периоде сопровождалось тенденцией к снижению его уровня с утратой статистической значимости: без применения -1,8 [0,9;3]*, с применением - 1,4 [1;3], в контроле - 0,9 [0,4;2,3].

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 тимпаноластики.

Прогностические факторы клинических исходов тимпаноластики при мезотимпаните

Изучение прогностических факторов клинических исходов тимпаноластики при ХГСО является актуальной проблемой в отоларингологии. Знание прогностической ценности показателей status localis, а также показателей систем, патогенетически связанных с ХГСО, позволяет оптимизировать предоперационную подготовку больного относительно успеха оперативного вмешательства. Имея в виду указанные обстоятельства, мы изучили прогностическую мощь изученных показателей иммунной системы в отношении клинических исходов тимпаноластики при мезотимпаните.

Для оценки вероятности развития неудовлетворительных исходов тимпаноластики по иммунологическим показателям рассчитывалась величина относительного риска (ОР) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Расчёт ОР проводился по двум группам больных. Первая группа – больные мезотимпанитом с удовлетворительными исходами тимпаноластики (исход 1) и вторая группа больных - с неудовлетворительными исходами тимпаноластики (исход 2). Величина ОР касалась второй группы больных с исходом 2 по отношению к первой группе больных с исходом 1. При расчёте ОР неудовлетворительных исходов (исход 2) тимпаноластики по иммунологическим показателям выбирались только те показатели иммунного статуса, которые исходно (см. табл. 21) имели статистически значимые изменения по сравнению с контрольной группой здоровых доноров крови. Показатель ОР неудовлетворительных

исходов тимпаноластики (исход 2) считался статистически значимым, если ДИ не включал единицу. Величина ОР более 1 соответствовала увеличению риска развития неудовлетворительного клинического исхода тимпаноластики.

Результаты сравнительного анализа количества CD-позитивных клеток в группах пациентов с удовлетворительными (исход 1) и неудовлетворительными (исход 2) исходами тимпаноластики при мезотимпаните представлены в таблице 26. Напомним, что в расчёт брались только те показатели, которые исходно имели статистически значимые изменения по сравнению с контрольной группой здоровых доноров.

Таблица 26

CD3/8+, CD16/56+ и CD19+ клетки при удовлетворительных (исход 1) и неудовлетворительных (исход 2) исходах тимпаноластики при мезотимпаните, *Me* [25;75]

	CD3/8+, %	CD16/56+, %	CD19+, %
Исход 1, n = 51	23,5 [17;30]	12,4 [10;18]*	12 [9;12]*
Исход 2, n = 9	21,3 [21;30,5]	15,5 [12;17]	10,7 [9,7;11]

Примечание: * $p < 0,05$, при сравнении исхода 1 с исходом 2, U-критерий Манна-Уитни

Видно, что при сравнении групп больных мезотимпанитами с исходом 1 и исходом 2 статистически значимые различия касаются относительного количества CD16/56+клеток: 12,4 [10;18] при исходе 1 против 15,5 [12;17] при исходе 2, $p < 0,05$ и CD19+ клеток: 12 [9;12] при исходе 1 против 10,7 [9,7;11] при исходе 2, $p < 0,05$. Очевидно, что неудовлетворительные исходы (исход 2) по сравнению с удовлетворительными исходами (исход 1) сопровождалось повышением количества CD16/56+клеток и снижением количества CD19+ клеток.

Значения ОР неудовлетворительных исходов (исход 2) операций тимпаноластики при мезотимпаните по уровню CD16/56+клеток и CD19+клеток представлены в таблице 27.

Таблица 27

Относительный риск (ОР) неудовлетворительного исхода (исход 2) операций при мезотимпаните по уровню CD16/56+клеток и CD19+клеток

	CD16/56+клетки выше 16 %	CD19+клетки ниже 10 %
ОР (95%ДИ)	3,2 (1,3-26,7)	2,1 (1,1-9,1)

Примечание: в скобках указаны нижняя и верхняя границы 95% доверительного интервала ОР

Интерпретация результатов, представленных в табл.27 следующая. В случаях, когда у больного мезотимпанитом относительное количество CD16/56+клеток выше 16%, ОР неудовлетворительного исхода (исход 2) тимпанопластики составляет 3,2 (1,3-26,7). Аналогично в отношении CD19+клеток. В случаях, когда у больного мезотимпанитом относительное количество CD19+клеток ниже 10%, ОР неудовлетворительного исхода (исход 2) тимпанопластики составляет 2,1(1,1-9,1). Во всех случаях величины ОР статистически значимые, поскольку 95% ДИ не включал единицу. Этот факт позволяет учитывать относительное количество CD16/56+клеток выше 16% и относительное количество CD19+клеток ниже 10% в качестве персонифицированных прогностических факторов неудовлетворительного исхода (исход 2) тимпанопластики при мезотимпаните. Напомним, что CD16/56+клетки, или естественные киллеры, относятся к категории цитотоксических клеток иммунной системы, ответственных за элиминацию вирус-инфицированных клеток-мишеней, а также внутриклеточной бактериальной инфекции. CD19+клетки, или В-лимфоциты, являются предшественниками плазматических клеток – продуцентов антиген-специфических противоифекционных Ig классов М, G и А. sIgA является важнейшим фактором местного иммунитета барабанной полости. Плазматические клетки, В-лимфоциты и sIgA всегда находятся в составе клеточного воспалительного инфильтрата и в секрете слизистой оболочки барабанной полости при мезотимпаните.

Показатели гуморального системного иммунитета, включающего в себя и цитокиновый аспект, в группах пациентов с удовлетворительными (исход 1) и с неудовлетворительными (исход 2) исходами тимпанопластики при мезотимпаните представлены в таблице 28. Напомним, что из всех показателей гуморального иммунитета в таблицу были включены только такие показатели, которые исходно (см. табл. 22,23) имели статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой здоровых доноров крови.

Таблица 28

Уровни ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-10, sIgA, ЦИК и СРБ в сыворотке крови при удовлетворительном (исход 1) и неудовлетворительном (исход 2) исходах операций при мезотимпаните, *Me* [25;75]

	ИЛ-1 β , пг/мл	ФНО- α , пг/мл	ИФН- γ , пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	sIgA, мг/л	ЦИК, у.е.	СРБ, мг/л
Исход 1, n =51	2,7 [1,4;16]*	0,95 [0,7;0,1]*	11 [5,3;13]*	3 [3;12,7]	5,7 [2,3;6,3]*	28 [19;39]*	1,5 [1,2;2]*
Исход 2, n = 9	0,65 [0,5;0,8]	0,6 [0,3;1,6]	7,4 [3,35;8,6]	5,1 [2,6;7,6]	3,8 [3,2;5,8]	52 [46;56]	2,8 [2,3;3,2]

Примечание: * $p < 0,05$, при сравнении исхода 1 с исходом 2, U-критерий Манна-Уитни

Видно, что при мезотимпаните неудовлетворительные исходы (исход 2) тимпанопластики сопровождались статистически значимым снижением сывороточных уровней провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФН- γ , а также sIgA, по сравнению с группой пациентов с мезотимпанитами с удовлетворительными исходами (исход 1), $p < 0,05$. Уровень противовоспалительного цитокина - ИЛ-10 в сыворотке крови претерпевал противоположные изменения – определялась тенденция к повышению этого показателя. Результаты достаточно интересны с точки зрения патогенетической оценки воспаления при мезотимпаните. Известно, что воспалительный процесс одновременно является важным фактором формирования анти-инфекционного иммунного ответа *in situ*, а также

стимуляции репаративных процессов в послеоперационном периоде. Снижение сывороточных уровней провоспалительных цитокинов, а также важнейшего гуморального противоинфекционного фактора местного иммунитета – sIgA, свидетельствует об ослаблении благоприятного звена процесса воспаления и, как следствие, снижению анти-инфекционного иммунного ответа *in situ* и репаративных процессов в барабанной полости. Следствием подобного состояния местного иммунитета является возможность рецидива гнойного воспаления в среднем ухе в послеоперационном периоде и неудовлетворительный исход (исход 2) тимпаноластики.

Подтверждением патофизиологического контекста указанных процессов является также уровень С-реактивного белка. При мезотимпаните при неудовлетворительных исходах (исход 2) тимпаноластики уровень сывороточного СРБ статистически значимо повышался по сравнению с группой больных с удовлетворительными исходами (исход 1) тимпаноластики, $p < 0,05$. Уровень СРБ, как известно, является наиболее информативным маркёром степени системного и местного воспаления. Уровень ЦИК, также отражающий степень воспаления, статистически значимо повышался только при неудовлетворительных исходах (исход 2) тимпаноластики, $p < 0,05$.

Описанные явления отражает значения ОР неудовлетворительных исходов (исход 2) операций при мезотимпаните по уровню ИЛ-1 β , ИФН- γ , ФНО- α , sIgA, ЦИК и СРБ в сыворотке крови, представленные в таблице 29.

Таблица 29

Относительный риск (ОР) неудовлетворительного исхода (исход 2) операций при мезотимпаните по уровню ИЛ-1 β , ИФН- γ , ФНО- α , sIgA, ЦИК и СРБ в сыворотке крови

	Снижение уровня ИЛ-1 β ниже 0,5 пг/мл	Снижение уровня ИФН- γ ниже 7,4 пг/мл	Снижение уровня ФНО- α ниже 0,5 пг/мл	ЦИК выше 52 у. е.	sIgA, ниже 3 мг/л	СРБ выше 2,8 мг/л
--	---	--	--	-------------------------	-------------------------	-------------------------

ОР (95%ДИ)	4,3 (1,6-11,7)	4,5 (0,6-33,7)	1,3 (0,7-13,5)	8 (1,3-50)	3,3 (1,7-16,5)	2 (0,5-7,9)
---------------	-------------------	-------------------	-------------------	---------------	-------------------	----------------

Примечание: в скобках указаны нижняя и верхняя границы 95% доверительного интервала ОР

Видно, что статистически значимые значения ОР неудовлетворительных исходов тимпаноластики (исход 2) касались уровня ИЛ-1 β в сыворотке крови ниже 0,5 пг/мл, ОР составил 4,3 (1,6-11,7). Аналогичную картину продемонстрировал сывороточный уровень sIgA ниже 3 мг/л, ОР составил 3,3 (1,7-16,5), а также уровень ЦИК выше 52 у. е., ОР составил 8 (1,3-50).

Имея в виду, что система иммунитета состоит из динамично меняющихся, в функциональном смысле, и взаимодействующих клеток иммунной системы, а также растворимых иммунных факторов, наибольшую информативность приобретают не просто количественные показатели иммунной системы, а их соотношения. Эти соотношения являются наиболее чувствительными, поскольку отражают динамическую перестройку системы иммунитета при патологических процессах и, соответственно, именно они должны иметь наибольшую прогностическую мощь.

Значения иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), индекса цитотоксичности (CD8/NK) и индекса иммунорегуляторных цитокинов (ИФН- γ /ИЛ-10) при удовлетворительных (исход 1) и неудовлетворительных (исход 2) исходах тимпаноластики отражены в таблице 30.

Таблица 30

Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8), индекс цитотоксичности (CD8/NK), индекс иммунорегуляторных цитокинов (ИФН- γ /ИЛ-10) при удовлетворительных (исход 1) и неудовлетворительных (исход 2) исходах тимпаноластики при мезотимпанитах, *Me* [25;75]

	CD4/CD8	CD8/NK	ИФН- γ /ИЛ-10
Исход 1, n = 51	2,1 [1,5;2,6]	1,9 [1,7;2,7]*	0,4 [0;5,7]*
Исход 2, n = 9	1,7 [1,65;2,1]	2,6 [2,3;2,9]	1,65 [3,5;3,5]

Примечание: * $p < 0,05$, при сравнении исхода 1 с исходом 2, U-критерий Манна-Уитни

Из таблицы видно, что статистически значимые различия касаются индекса цитотоксичности - CD8/NK: 1,9[1,7;2,7] при исходе 1 против 2,6[2,3;2,9] при исходе 2, $p < 0,05$. Иммунорегуляторный индекс (CD4/CD8) испытывает противоположные изменения: при исходе 2 он снижается - 1,7 [1,65;2,1] против 2,1 [1,5;2,6].

Показатель индекса цитотоксичности - CD8/NK выше 2,6 был положен в основу расчёта значений ОР(95%ДИ) при неудовлетворительных исходах (исход 2) операций тимпаноластики, ОР(95%ДИ) при этом составил 3,4 (1,2-9,5).

Таким образом, изменения этих индексов можно учитывать при персонифицированной оценке вероятности неудовлетворительного исхода (исход 2) тимпаноластики и отражают состояние клеточного и гуморального звеньев иммунной системы при мезотимпаните.

Представленные показатели ОР были положены в основу построения персонифицированной прогностической таблицы неудовлетворительных исходов (исход 2) тимпаноластики при мезотимпаните (см 3.7. настоящей главы).

3.5. Патоморфология слизистой оболочки барабанной полости и взаимосвязь с местным иммунитетом при туботимпанальном хроническом гнойном среднем отите

Тесная взаимосвязь и взаимозависимость системного иммунитета и иммунитета барабанной полости среднего уха обуславливают формирование протективного, анти-инфекционного иммунного ответа *in situ* при ХГСО, с соответствующим влиянием на течение послеоперационного периода после тимпаноластики. Кроме этого, крайне важным является участие клеток местного иммунитета в регенераторных процессах в послеоперационном периоде. Влияние активированных клеток местного иммунитета на интенсификацию процессов регенерации хорошо известна.

Состав клеточного воспалительного инфильтрата слизистой оболочки барабанной полости при мезотимпаните отражает характер воспалительного процесса *in situ* (мукозит), но одновременно определяет и состояние местного иммунитета. Иными словами, патоморфологическая картина операционного материала является отражением в т. ч. активности клеток местного иммунитета, речь идёт о клеточной плотности активированных лимфоцитов (лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация), нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов и фибробластов *in situ*. Указанные клетки воспалительного инфильтрата должны осуществлять в барабанной полости не только функции протективного анти-инфекционного иммунитета, но и участвовать в процессах регенерации слизистой оболочки в послеоперационном периоде. С учётом указанных обстоятельств интерпретация патоморфологической картины операционного материала проведена нами именно с этих позиций. Напомним, что плотность клеток в составе воспалительного инфильтрата определялась путём подсчёта в трёх полях зрения (п/з) при ув. 400 количества соответствующих клеток с выведением средней.

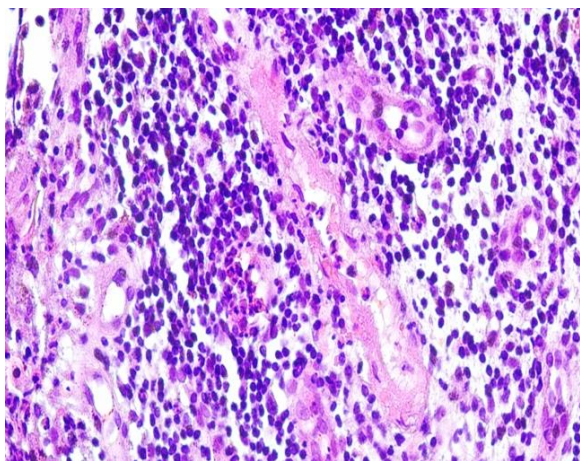


Рисунок 33

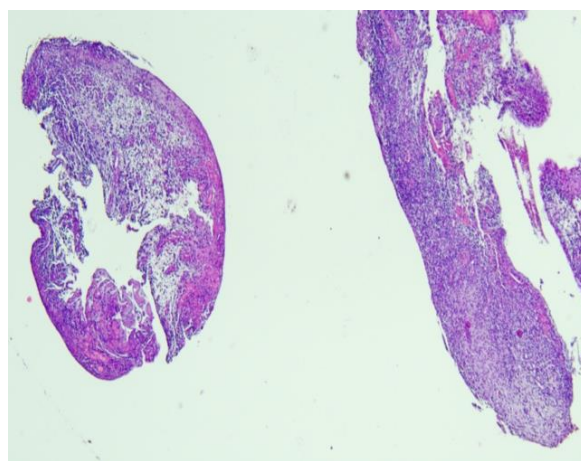


Рисунок 34

На рисунке 33 представлен операционный материал слизистой оболочки барабанной полости при мезотимпаните. При ув. 400 определяется фрагмент грануляционной ткани, густо инфильтрированный нейтрофилами, с формированием абсцессов, определяется лейкостаз, лейкодиapedез и очаги обширных кровоизлияний. На рисунке 34 общий вид этого же фрагмента

ткани при ув. 40. Плотность лимфоцитов составила 275 в п/з, нейтрофилов 30 в п/з, а в очаге абсцедирования 190 в п/з, макрофагов 13 в п/з.

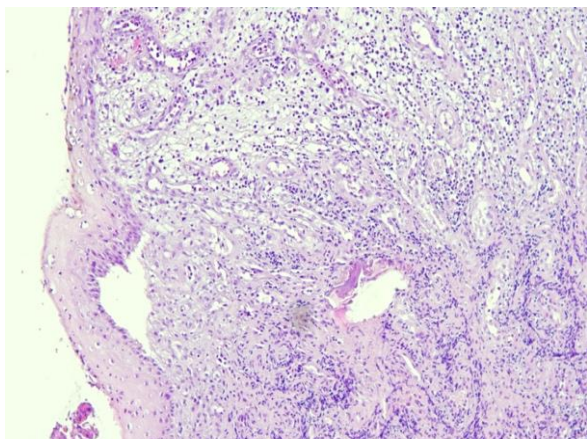


Рисунок 35

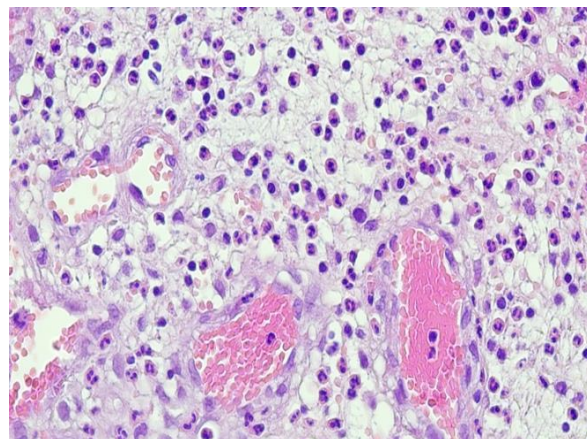


Рисунок 36

На рисунке 35 представлена патоморфологическая картина при мезотимпаните при ув. 100, а на рисунке 36 при ув. 400. Определяется фрагмент слизистой оболочки, покрытый многослойным плоским эпителием, на большем протяжении слущенный и эрозированный. В подлежащей строме выраженная диффузная лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация с обилием нейтрофилов, формированием фибринозно-гнойного экссудата на поверхности. Визуализируются гемосидерофаги, разрастание грануляционной ткани, резкое полнокровие микроциркуляторного русла и обширные кровоизлияния. Плотность лимфоцитов 20 в п/з, нейтрофилов – 77 в п/з.

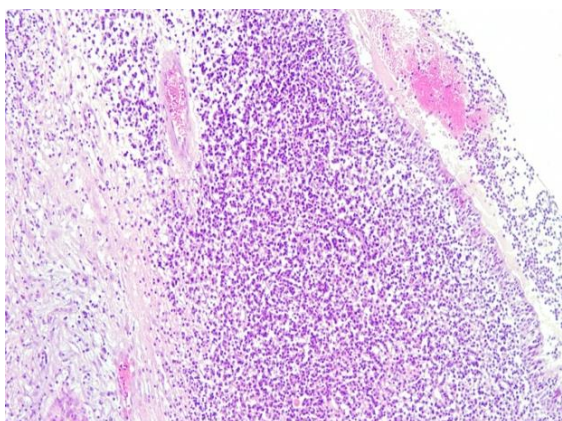


Рисунок 37

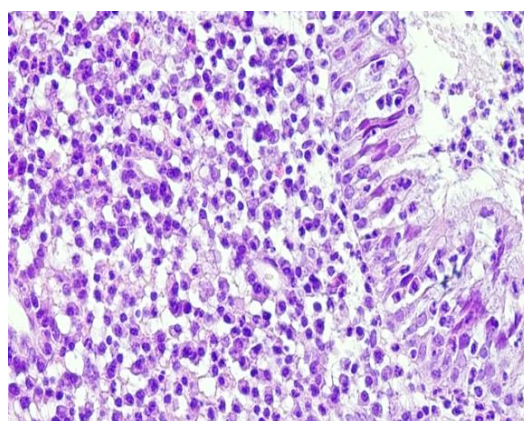


Рисунок 38

На рисунке 37 при ув. 100 и на рисунке 38 при ув. 400 также представлен случай мезотимпанита. Патоморфологическая картина весьма

демонстративна, отражающая процесс продуктивного воспаления с участием клеток местного иммунитета. Как видно, определяется фрагмент ткани, покрытый многослойным плоским и многорядным призматическим эпителием, частично эпителий слущен и эрозирован, в подлежащей строме также выраженная диффузная лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация с обилием нейтрофилов, формированием фибринозно-гнойного экссудата на поверхности, резкое полнокровие микроциркуляторного русла, обширные кровоизлияния. Согласно гистозаключению - воспалительный полип слухового прохода. Плотность лимфоцитов 115 в п/з, нейтрофилов – 172 в п/з.

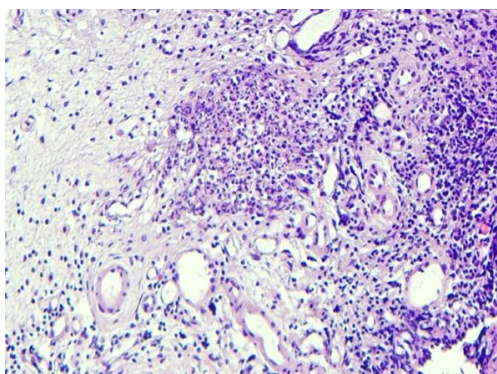


Рисунок 39

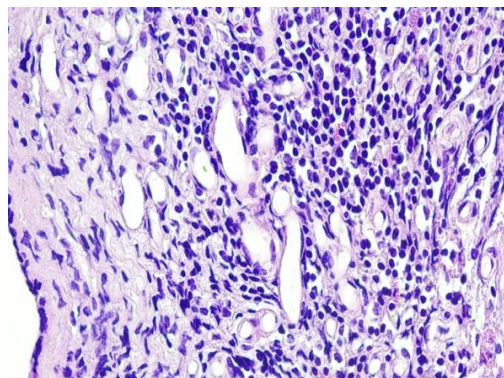


Рисунок 40

На рисунке 39 при ув. 200 представлен фрагмент слизистой оболочки барабанной полости при мезотимпаните с разрастанием грануляционной ткани, в которой определяется выраженная диффузная и очаговая лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, выраженная очаговая нейтрофильная и неравномерная эозинофильная инфильтрация, тучные клетки, лейкостаз и лейкодиapedез. Плотность лимфоцитов 284 в п/з, нейтрофилов – 23 в п/з, а в очаге абсцедирования-123 п/з.

На рисунке 40 при ув. 400 представлен другой случай мезотимпанита. Определяется выраженная диффузная и очаговая лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация с примесью нейтрофилов и эозинофилов, лейкостаз и лейкодиapedез. Плотность лимфоцитов 201 в п/з, нейтрофилов – 10- в п/з.

Как следует из представленных результатов, в составе клеточного воспалительного инфильтрата при мезотимпаните преобладают лимфоциты, плотность которых варьировала от 20 до 300 (min-max) в п/з, затем следуют нейтрофилы, плотность которых варьировала от 10 до 200 (min-max) в п/з и макрофаги, плотность которых варьировала от единичных до 30 в п/з. Преобладание лимфоцитов в составе клеточного воспалительного инфильтрата и формирование очагов лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации свидетельствует как об активности воспаления при мезотимпаните, наличия мукозита, так и об изменениях системы местного иммунитета при мезотимпаните и участии этой системы в развитии продуктивного воспаления *in situ*. При этом активированные нейтрофилы в очаге воспаления формируют фибринозно-гнойный экссудат. Конечно, не во всех изученных нами случаях определялась картина продуктивного воспаления, поскольку длительность процесса может снижать плотность воспалительного инфильтрата и интенсифицировать фибротические процессы. Таким образом модуляция активности клеток местного иммунитета может существенно повлиять на течение послеоперационного периода, клинических исходов тимпаноластики и стимулирования процессов регенерации в барабанной полости. Также очевидно, что констатация степени и характера воспаления по морфометрическим показателям местного иммунитета может быть независимым прогностическим фактором течения, а также исхода тимпаноластики при мезотимпаните.

3.6. Иммуногенетические биомаркёры и их прогностическое значение исходов тимпаноластики при туботимпанальном хроническом гнойном среднем отите у жителей Республики Дагестан

Иммунный ответ на инфекционный антигенный стимул, активность инфекционного воспаления, степень инвазивного распространения бактерий в другие анатомические области среднего уха, регенерации и фиброза *in situ* и, соответственно, исхода хирургического лечения ХГСО, а также

предрасположенность к ХГСО генетически детерминированы. В этом отношении наиболее важной является система генов главного комплекса гистосовместимости человека (*HLA*). Система *HLA* осуществляет генетический контроль взаимодействия всех иммунокомпетентных клеток, участвует в адаптивном иммунном ответе на инфекционные агенты, в формировании местного иммунитета, а также в распознавании своих (в т. ч. измененных своих) и чужеродных клеток. Указанные свойства *HLA* системы определяют *предрасположенность* индивидуумов к инфекционным болезням, в частности, к ХГСО. Недостаточность иммунного ответа на этиологически значимые при ХГСО инфекционные агенты 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.

Немаловажной особенностью *HLA* системы является ассоциации аллельных вариантов *HLA*-системы с этнической и региональной принадлежностью.

На основании вышеизложенного мы изучили ассоциации аллельных вариантов генов *HLA* с туботимпанальной формой хронического гнойного среднего отита, а также оценили прогностическую мощност аллельных вариантов генов *HLA* в клинических исходах тимпаноластики при мезотимпаните у жителей Республики Дагестан.

Генотипирование по локусам *DQA1*, *DQB1* и *DRB1* на уровне аллелей и групп аллелей проведено на наборах реагентов компании ООО «НПО ДНК-Технология» для типирования генов гистосовместимости человека (*HLA*) II класса методом амплификации ДНК на аппарате "ДТ-лайт".

Результаты генотипирования аллелей генов *DQA1*, *DQB1* и *DRB1* и распределения их частот при мезотимпаните у жителей Республики Дагестан представлены в таблице 31.

Таблица 31

Распределение частот аллелей генов *HLA* (локусы *DQA1*, *DQB1*, *DRB1*) при мезотимпаните у жителей Республики Дагестан

Аллели гена <i>DQA1</i>	Мезотимпаниты		Контрольная группа		ОР (95%ДИ)
	n=17	%	n=15	%	
*0201	4	23	1	9	0,15 (0,07-0,3)
*0101	3	18	1	9	
*0102	6	35	2	18	
*0103	1^	6	4	36	
*0301	4	23	3	27	
*0401	0	0	0	0	
*0501	7	41	7	64	
*0601	1	6	0	0	
Аллели гена <i>DQB1</i>					
*02	10^	58	1	9	9 (3,7-26)
*0301	6^	35	8	73	0,2 (0,08-0,6)
*0302	3	18	5	45	
*0303	3	18	1	9	
*0304	0	0	0	0	
*0305	0	0	0	0	
*0401/*0402	0	0	0	0	
*0501	2	12	2	18	
*0502/*0504	1	6	0	0	
*0503	1	6	0	0	
*0601	0	0	0	0	
*0602-8	7	41	4	36	
Аллели гена <i>DRB1</i>					
*01	2	12	1	9	
*03	4	23	1	9	
*04	5	29	5	45	
*07	8^	47	2	18	3 (1,3-8,8)
*08	1	9	0	0	
*09	1	9	1	9	
*10	1	9	0	0	
*11	3	18	5	45	
*12	1	9	0	0	
*13	4	23	5	45	
*14	1	9	0	0	

*15	3	18	1	9	
*16	0	0	0	0	

Примечание: n – количество аллелей в исследуемой группе;

$\chi^2 p < 0,05$ по сравнению с контролем, двусторонний точный критерий Фишера;

в скобках указаны нижняя и верхняя границы 95% доверительного интервала ОР

Сравнение распределения частот аллелей генов *DQA1*, *DQB1* и *DRB1* у больных мезотимпанитом и в группе контроля демонстрирует отсутствие различий в большинстве случаев. Однако при мезотимпаните у жителей Республики Дагестан отмечается статистически значимое повышение частот аллеля *02 гена *DQB1* и аллеля *07 гена *DRB1* по сравнению с контрольной группой: 10(58%) против 1(9%) и 8(47%) против 2(18%), $p < 0,05$, соответственно. При этом носители указанных аллелей имели статистически значимый риск развития мезотимпанита, ОР = 9,8 (3,69-25,9) и ОР = 3,4 (1,30-8,84) соответственно. Напротив, частоты аллеля *0103 гена *DQA1* и аллеля *0301 гена *DQB1* статистически значимо ниже по сравнению с контролем, 1(6%) против 4(36%) и 6(35%) против 8(73%), $p < 0,05$, соответственно. В этих случаях у носителей указанных аллелей риск развития ХГСО снижен, ОР=0,15 (0,07-0,32) и ОР=0,23 (0,08-0,63).

Таким образом при мезотимпаните у жителей Республики Дагестан отмечается статистически значимое повышение частоты аллеля *02 гена *DQB1* и аллеля *07 гена *DRB1*. При этом носители указанных аллелей имели статистически значимый повышенный относительный риск (ОР) развития мезотимпанита.

Выборочное сравнение распределения частот указанных аллелей генов HLA при удовлетворительных исходах (исход 1) и неудовлетворительных исходах (исход 2) тимпаноластики при мезотимпаните представлены в таблице 32.

Таблица 32

Выборочное сравнение распределения частот аллелей генов *HLA* при мезотимпаните и величины ОР неудовлетворительных исходов (исход 2) тимпаноластики у жителей Республики Дагестан

Исходы операций	Мезотимпаниты, аллель *02 гена <i>DQB1</i>	Мезотимпаниты, аллель *07 гена <i>DRB1</i>
Исход 1	в 26 % случаев	в 33% случаев
Исход 2	в 73 % случаев, ОР=9,8(3,7-25)	в 65% случаев, ОР =3,4(1,3-8)

Как видно из таблицы при мезотимпаните носители аллеля *02 гена *DQB1* и аллеля *07 гена *DRB1* имеют статистически значимый повышенный относительный риск (ОР) развития неудовлетворительных клинических исходов (исход 2) тимпаноластики. ОР=9,8 (3,69-25,9) в отношении аллеля *02 гена *DQB1* и ОР = 3,4 (1,30-8,84) в отношении аллеля *07 гена *DRB1*.

Таким образом, изучение иммуногенетических биомаркёров системы *HLA* дополняет патогенетические аспекты туботимпанальной формы хронического гнойного среднего отита, а полученные результаты дают основания для использования иммуногенетических биомаркеров в качестве одних из прогностических факторов клинических исходов тимпаноластики при мезотимпаните у жителей Республики Дагестан.

3.7. Прогностическая таблица неудовлетворительных клинических исходов тимпаноластики при туботимпанальном хроническом гнойном среднем отите

Комплексный анализ результатов клинического обследования больных мезотимпанитом, статистически значимых изменений параметров системы иммунитета и иммуногенетических биомаркёров, а также результатов расчётов величин относительного риска (ОР) неудовлетворительных клинических исходов (исход 2) тимпаноластики при мезотимпаните, отражённых в таблицах 21-24, 26-30 и 32, позволил сформировать клинко-иммунологическую таблицу персонифицированного прогноза неудовлетворительных исходов, представленную в таблице 33.

Таблица 33

Клинико-иммунологическая таблица персонифицированного прогноза неудовлетворительных клинических исходов тимпаноластики при мезотимпаните

Прогностические факторы неудовлетворительных клинических исходов тимпаноластики 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.

Как видно из таблицы 33 к прогностическим факторам неудовлетворительных клинических исходов тимпаноластики при мезотимпаните относятся:

- 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.

Представленные функциональные и морфологические показатели состояния слухового аппарата в данной группе больных дополняются параметрами системы иммунитета и иммуногенетических биомаркеров, которые также можно отнести к прогностическим факторам (факторам риска) неудовлетворительных клинических исходов тимпаноластики при мезотимпаните.

К таким факторам риска относятся:

- количество CD16/56+клеток выше 16 %;
- количество CD19+клеток ниже 10 %;
- снижение уровня ИЛ-1 β в сыворотке крови ниже 0,5 пг/мл;
- увеличение уровня ЦИК выше 52 у. е.;
- снижение уровня sIgA в сыворотке крови ниже 3 мг/л;
- индекс цитотоксичности (CD8/NK) выше 2,6;

- носители аллеля *02 гена *DQB1*;
- носители аллеля *07 гена *DRB*.

В случаях, когда клинико-иммунологические показатели конкретного больного соответствуют критериям прогностической таблицы, риск развития неудовлетворительных исходов тимпаноластики при мезотимпанитах существенно возрастает.

Очевидно, что определение в предоперационном периоде указанных прогностических факторов позволит принять меры с целью снижения риска развития неудовлетворительных исходов тимпаноластики (см. практические рекомендации).

Кроме этого, наличие обозначенных факторов риска обосновывает назначение в послеоперационном периоде, наряду со стандартной послеоперационной терапией, дополнительно азоксимера бромида (полиоксидония) в дозе 12 мг 2 раза в день в течение 10 дней.

Необходимо отметить, что представленная таблица отражает только клинико-иммунологические прогностические факторы исходов тимпаноластики при мезотимпаните. Этот прогноз касается, прежде всего, рецидива гнойного воспаления, влияющего на исход тимпаноластики.

Не менее важными являются способы хирургического вмешательства и др. факторы (см. гл. 1.5), а также степень инфильтрации слизистой оболочки барабанной полости лимфоцитами, макрофагами, нейтрофилами и др. клетками, отражающие напряжённость местного иммунитета. Согласно нашим данным, клеточная плотность мононуклеаров ~ 100 и выше в п/з может свидетельствовать об активации местного иммунитета и регенераторных процессов в барабанной полости в отношении удовлетворительного исхода операций. Логично предположить, что снижение клеточной плотности мононуклеаров ниже 100 в п/з будет сопутствовать неудовлетворительным исходам операций на среднем ухе.

Под активацией местного иммунитета мы понимаем индукцию протективного анти-инфекционного иммунного ответа *in situ*, усиление

регенераторных процессов в барабанной полости на основе достаточной клеточной плотности мононуклеаров в составе воспалительного инфильтрата. Состояние местного иммунитета сопряжено с воспалительным процессом *in situ* и степень воспалительной инфильтрации лимфоцитами, макрофагами, нейтрофилами слизистой оболочки барабанной полости при ХГСО можно одновременно интерпретировать и как степень напряжённости местного иммунитета.

Подчеркнём, что функциональный статус местного иммунитета барабанной полости тесно взаимосвязан с состоянием системного иммунитета, влияющего, в свою очередь, на клиническое течение мезотимпанита и исход тимпаноластики. Именно эту взаимосвязь отражает представленная прогностическая таблица.

Заключение

Уникальность проблемы ХГСО состоит в том, что воспалительный процесс *in situ*, помимо известных клинических, аудиометрических, акуметрических и др. особенностей, вбирает в себя характеристики мультифакториальных заболеваний, при которых значительную патогенетическую значимость приобретают иммунологические, микробиологические, генетические, экологические факторы. ХГСО остаётся ведущей причиной кондуктивной тугоухости у лиц трудоспособного возраста, что обуславливает актуальность социального и экономического характера этого заболевания.

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.

Состояние местного иммунитета имеет решающее значение для ограничения инвазивного распространения бактерий в другие анатомические области среднего уха. Важно отметить, что ко всем представителям отопатогенной микробиоты индуцируется протективный анти-инфекционный клеточный и гуморальный иммунный ответ и этот ответ во многом будет определять клиническое течение и исход хирургического лечения ХГСО [50, 83, 125].

Недостаточность иммунного ответа на отопатогенную микробиоту является одним из факторов риска трансформации туботимпанальной формы ХГСО (мезотимпанит) и эптитимпаноантральной формы ХГСО (эпитимпанит) в хроническую форму с прогрессированием гнойно-деструктивных процессов, захватывающих костную ткань аттикального и

ретротимпанального отделов среднего уха, формированием холестеатомы и вероятностью развития внутричерепных осложнений [48].

Известно, что хронические гнойные процессы в среднем ухе сопровождаются изменениями системы иммунитета, что влияет на процессы регенерации слизистой оболочки барабанной полости в послеоперационном периоде и приживления трансплантата.

В настоящее время “золотым стандартом” лечения ХГСО является ранняя хирургическая тактика [48]. 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. Тимпаноластика является основным видом лечения ХГСО [26,36].

Наиболее важным критерием успешности микрохирургических saniрующих и слухоулучшающих операций при ХГСО является улучшение слуха. Поэтому отохирургов всегда интересовали вопросы прогноза и повышения эффективности результатов реконструктивно-санирующей хирургии при ХГСО [149,150]. Знание прогностической мощности показателей status localis, а также показателей, патогенетически связанных с ХГСО, позволяет оптимизировать предоперационную подготовку пациента. Однако частота неудовлетворительных исходов saniрующих и реконструктивных вмешательств при ХГСО остаётся ещё достаточно высокой и колеблется от 5 до 30 % [30,72].

Многочисленные исследования прогностических факторов исходов тимпаноластики при ХГСО посвящены анамнестическим, клиническим, хирургическим и др. аспектам этой проблемы. Изучалась прогностическая мощность размера и локализации перфораций барабанной перепонки, состояния цепи слуховых косточек, функции евстахиевой трубы, способов тимпаноластики, наличия или отсутствия мирингосклероза, состояния слизистой оболочки барабанной полости, вариантов мастоидэктомии, опыта хирурга, длительности заболевания и др. Все указанные факторы риска

неудовлетворительных исходов тимпаноластики показали свою информативность в ограниченном диапазоне. Поэтому была предложена числовая шкала стратификации тяжести заболевания, индекса риска развития заболеваний среднего уха и оценки прогноза клинического исхода тимпаноластики при ХГСО – шкала MERI (Middle Ear Risk-Index) [84,106]. В эту шкалу комплексно вошли такие факторы риска, как оторея, наличие перфорации, холестеатомы, состояния слуховых косточек, грануляции или выпот в среднем ухе, предыдущие операции, курение. Тем не менее, как показывает практика, учёт факторов риска по MERI не гарантирует полную успешность прогноза операций при ХГСО.

Однако все известные прогностические шкалы, критерии, показатели исходов операций на среднем ухе, как это не удивительно, не включали в себя учёт параметров местного и системного иммунитета. Состояние протективного, антиген-специфического, анти-инфекционного иммунного ответа является важным патогенетическим звеном течения ХГСО и исхода хирургического лечения. Очевидно, что показатели состояния как системного, так и местного иммунитета будут нести достаточную прогностическую мощь в отношении исхода тимпаноластики и воспалительного процесса *in situ*.

На основании научной и практической значимости разработки прогностических факторов клинических исходов тимпаноластики при туботимпанальной форме хронического гнойного среднего отита были сформулированы цель и задачи настоящей работы (см. Введение). В соответствии с дизайном исследования (гл.2) на I этапе был проведен отбор пациентов с верифицированным диагнозом мезотимпанита, на II этапе больным мезотимпанитом была проведена тимпаноластика и на III этапе по истечении 1-3 месяцев после операции при повторных осмотрах, регистрировались клинические исходы тимпаноластики при мезотимпаните.

В клинической картине мезотимпанита превалировали жалобы на одностороннее снижение слуха (82%), слизисто-гнойное или гнойное

отделяемое из уха (более 97%), головную боль (88%), периодически возникающий субъективный шум в ушах (25%), головокружение (2%), слабость и общее недомогание (57%). У большинства больных степень проходимости слуховой трубы была нарушена и соответствовала II или III степеням.

Результаты аудиометрических, акуметрических, вестибулометрических исследований и камертональных тестов до операции свидетельствовали о превалировании I и II степени кондуктивной тугоухости. Отоскопически в большинстве случаев мезотимпанитов преобладали дефекты в передних квадрантах натянутой части барабанной перепонки с сохранением фиброзного кольца – у 39(65%) пациентов, а также дефект в задних квадрантах барабанной перепонки - в 15(25%) случаев. Субтотальные перфорации встречались у 6(10%) больных мезотимпанитами.

Отоскопически степень выраженности изменений слизистой оболочки барабанной полости зависела от длительности воспалительного процесса и частоты рецидива гнойного воспаления. У наибольшего числа больных выявлена II степень изменений слизистой оболочки барабанной полости - 31(52%) случаев, I степень изменений выявлена в 23(38%) случаев.

При компьютерной томографии височных костей у большинства больных (80%) выявлен пневматический тип строения сосцевидного отростка, склеротический или смешанный - у 20%. У всех больных мезотимпанитами не выявлено костных деструкций ячеек сосцевидного отростка.

Всем обследованным больным мезотимпанитами были проведены операции тимпаноластики с использованием методики методики Underlay. В качестве пластического материала были использованы и аутофасция, и аутохрящ.

Важной частью нашей работы была верификация клинических исходов тимпаноластики через 2-3 месяца после операции. В соответствии с клиническим состоянием больных и отоскопической картиной клинические

исходы были разделены на две группы: группа с удовлетворительным (исход 1) и группа с неудовлетворительным (исход 2) исходами.

Критериями отнесения больных к группе с *удовлетворительным исходом* (исход 1) служили: полное закрытие дефекта барабанной перепонки и ее нормальное расположение, без сопутствующего гнойного воспаления.

Критериями отнесения больных к группе с *неудовлетворительным исходом* (исход 2) служили: рецидив гнойного воспаления и его последствия в виде неполного заживления неотимпанальной мембраны, реперфорация, щелевой дефект, латерализация или ретракция неотимпанальной мембраны, снижение слуха.

В соответствии с представленными критериями у больных мезотимпанитами удовлетворительный исход (исход 1) определялся в 51 случае (85%), неудовлетворительный исход определялся в 9 случаях (15%).

При неудовлетворительных исходах (исход 2) тимпанопластики при мезотимпанитах во всех 9 случаях определялся рецидив гнойного воспаления, затем следовали реперфорация в 7 случаях, щелевой дефект в 2 случаях, латерализация неотимпанальной мембраны в 2 случаях, снижение слуха наблюдалось у 3 пациентов.

Результаты аудиологических, акуметрических исследований, а также камертональных проб при удовлетворительных исходах (исход 1) тимпанопластики при мезотимпанитах свидетельствовали о несомненном слухоулучшающем эффекте операций. При неудовлетворительных исходах (исход 2) тимпанопластики при мезотимпанитах улучшение слуха практически ни у одного больного не определялось (таблицы 8,9,13-20). Представленные в главе 3.3. клинические примеры (рисунки 2-32) иллюстрируют сказанное.

При патоморфологических исследованиях операционного материала (рисунки 33-40) особое внимание было уделено плотности клеток в составе воспалительного инфильтрата, поскольку эти показатели отражают состояние местного иммунитета. В составе клеточного воспалительного

инфильтрата при мезотимпанитах превалировали лимфоциты, плотность которых варьировала от 20 до 300 (min-max) в п/з, затем следовали нейтрофилы, плотность которых варьировала от 10 до 200 (min-max) в п/з и макрофаги, плотность которых варьировала от единичных до 30 в (min-max) п/з. Преобладание лимфоцитов в составе клеточного воспалительного инфильтрата и формирование очагов лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации свидетельствовало как об активности воспаления, мукозита, так и об изменениях системы местного иммунитета при мезотимпаните и участии этой системы в развитии продуктивного воспаления *in situ*.

Инфекционное воспаление при мезотимпаните сопровождается нарастающими патоморфологическими изменениями в слизистой оболочке барабанной полости, отражением которых является различная степень лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации, наличия *in situ* активированных макрофагов, фибробластов, эозинофилов, выраженности отёка, капиллярной сети, фиброза. При мезотимпаните гнойный воспалительный процесс локализуется преимущественно в области тимпанальной мембраны, где также находят лимфоцитарно-плазмоцитарную инфильтрацию, отёк, гиперсекрецию покровного эпителия, густое слизистое отделяемое. Особенностью лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрации при мезотимпаните является её сосредоточение вокруг капилляров и венул *in situ* [59,151].

Очевидно, что представленные изменения структурно-функциональной организации слизистой оболочки полости среднего уха связаны с изменениями реактивности как местного, так и системного иммунитета, от состояния которого во многом зависит исход воспалительного процесса при мезотимпаните. Необходимо отметить, что функциональный статус местного иммунитета определяется состоянием системного иммунитета, поскольку взаимосвязь реактивности системного и местного иммунитета является фундаментальным качеством функционирования иммунной системы в целом. Именно эти качества обуславливают зависимость клинического течения, а

также исходы тимпанопластики от состояния системы иммунитета. Отметим, что использование патоморфологических и иммунологических изменений в качестве прогностических факторов клинических исходов тимпанопластики при мезотимпаните в практике отоларингов отсутствует.

Основываясь на вышесказанном, следующая часть нашей работы была посвящена оценке состояния системного клеточного иммунитета при мезотимпаните. Показано (таблица 21) статистически значимое повышение процента CD3/8+лимфоцитов (цитотоксических Т-лимфоцитов) 26[19;28,5] против 23[22,5;25] в контроле, $p < 0,05$. В отношении относительного количества CD16/56+клеток (естественных киллеров) определялось статистически значимое повышение этих клеток 11[8,7;15,6] против 8,3[6,7;17,4] в контроле, $p < 0,05$. Аналогичная картина регистрировалась и в отношении процента CD19+клеток (В-лимфоцитов).

Изменения гуморального иммунитета при мезотимпанитах (таблица 22) сводились к снижению в сыворотке крови уровня sIgA: 5,1[2,6;7,4], против 6,6[5,7;8,2] в контроле, $p < 0,01$. Очевидно, что снижение sIgA (основного гуморального фактора местного иммунитета) в сыворотке крови будет сопровождаться сопряжённым снижением этого белка и в слизистой оболочке барабанной полости, вызывая иммунодефицит *in situ*. Уровень острофазного белка воспаления – СРБ претерпевал диаметрально противоположные изменения по сравнению с уровнем sIgA, определялось значимое увеличение этого белка - 1,8 [0,9;3] против 0,9 [0,4;2,3] в контроле, $p < 0,05$. Что же касается провоспалительных цитокинов - ИЛ-1 β , ФНО- α , ИФН- γ и противовоспалительного цитокина - ИЛ-10, то изменения касались повышения концентрации ИЛ-1 β и ФНО- α - 2 [1,5;2,5] и 1,8 [0,7;3,5] против 0,5 [0,5;0,8] и 0,8 [0,6;1,1] в контроле, $p < 0,05$, $p < 0,01$, соответственно. Напротив, уровень другого важнейшего цитокина - ИФН- γ подвергается статистически значимому снижению: 19[16;43] против 39 [30;45] в контроле, $p < 0,01$ (таблица 23).

Расчёт иммунологических индексов (таблица 24) показал следующие результаты. При мезотимпаните определяется статистически значимое снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 1,8[1,5;2,5] против 2,1[1,5;2,2], $p < 0,05$. Этот индекс отражает важный аспект функционирования иммунной системы, а именно – соотношения активационных и супрессорных влияний на иммунокомпетентные клетки.

Цитотоксический индекс CD8/NK при мезотимпанитах имел тенденцию к снижению. Отметим, что CD8+цитотоксические Т-лимфоциты и естественные киллеры (NK-клетки) ответственны за элиминацию вирус-инфицированных клеток, а также внутриклеточной бактериальной инфекции.

Что же касается индекса иммунорегуляторных цитокинов - ИФН- γ /ИЛ-10, то в этом случае определяется значимое снижение этого индекса - 10[2;13] против 13[11,5;8] в контроле, $p < 0,05$. Изменения индекса ИФН- γ /ИЛ-10 свидетельствует о дисбалансе продукции провоспалительного цитокина ИФН- γ и противовоспалительного цитокина - ИЛ-10.

На фоне представленных изменений показателей системы иммунитета в работе получены результаты, свидетельствующие об иммунокорригирующем влиянии азоксимера бромида (полиоксидония), применяемом в дозе 12 мг 2 раза в день в течение 10 дней в послеоперационном периоде при тимпанопластике при мезотимпаните, табл.25. В частности, констатировано повышение значения иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, повышение величины индекса цитотоксичности CD8/NK, увеличение индекса иммунорегуляторных цитокинов ИФН- γ /ИЛ-10 и снижение уровня С-реактивного белка.

Клинически это влияние выражалось в том, что у больных, получавших азоксимера бромид отмечена тенденция к улучшению васкуляризации и эпидермизации операционной полости, визуально уменьшалась степень отека, выраженность воспалительного процесса и ни в одном случае не наблюдался рецидив гнойного воспаления.

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 тимпаноластики.

Для оценки вероятности развития неудовлетворительных исходов (исход 2) операций тимпаноластики по показателям иммунного статуса, имеющим статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой, рассчитывалась величина относительного риска (ОР) с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Показано (таблица 27), что в случаях, когда больного мезотимпанитом относительное количество CD16/56+клеток выше 16%, ОР неудовлетворительного исхода (исход 2) тимпаноластики составляет 3,2 (1,3-26,7). Снижение CD19+ клеток ниже 10% сопровождается ОР неудовлетворительного исхода (исход 2) тимпаноластики в 2,1(1,1-9,1).

Со стороны гуморального иммунитета показано, что статистически значимые значения ОР (таблица 29) неудовлетворительных исходов тимпаноластики (исход 2) касались уровня ИЛ-1 β в сыворотке крови ниже 0,5 пг/мл, при мезотимпанитах ОР составил 4,3(1,6-11,7). Аналогичную картину продемонстрировал сывороточный уровень sIgA ниже 3 мг/л, ОР составил 3,3(1,7-16,5). Кроме этого, статистически значимые значения ОР неудовлетворительных исходов тимпаноластики (исход 2) зарегистрированы в отношении уровня ЦИК в сыворотке крови выше 52 у. е., ОР в этих случаях равен 8(1,3-50).

Расчёт ОР неудовлетворительных исходов (исход 2) тимпаноластики по иммунологическим индексам показал, что при мезотимпанитах значение ОР по индексу цитотоксичности - CD8/NK выше 2,6 статистически значим и составляет 3,4(1,2-9,5).

Таким образом, клинико-иммунологические показатели приобретают достаточную прогностическую мощьность при персонифицированной оценке вероятности неудовлетворительного исхода (исход 2) тимпаноластики при мезотимпаните.

Важной составной частью работы явилось изучение иммуногенетических биомаркёров, как прогностических факторов неудовлетворительных исходов (исход 2) тимпаноластики при мезотимпаните. Согласно данным табл.31 при мезотимпаните носители аллеля *02 гена *DQB1* и аллеля *07 гена *DRB1* имеют статистически значимый повышенный ОР развития неудовлетворительных клинических исходов (исход 2) тимпаноластики. ОР=9,8 (3,69-25,9) в отношении аллеля *02 гена *DQB1* и ОР = 3,4 (1,30-8,84) в отношении аллеля *07 гена *DRB1*. Подчеркнём, что полученные данные касаются жителей Республики Дагестан, поскольку распределение иммуногенетических биомаркёров имеет чёткую зависимость от региона проживания обследуемых и от их этнической принадлежности [103,104,105].

Комплексный анализ клинического состояния больных, статистически значимых изменений параметров системы иммунитета и иммуногенетических биомаркёров, а также результатов расчётов статистически значимых величин ОР неудовлетворительных клинических исходов (исход 2) тимпаноластики при мезотимпаните, позволил сформировать клинико-иммунологическую таблицу персонифицированного прогноза этих исходов, таблица 33.

В основе клинико-иммунологической таблицы неудовлетворительных исходов (исход 2) тимпаноластики при мезотимпаните лежит 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 маркёров.

Таблица персонифицированного прогноза неудовлетворительных клинических исходов тимпанопластики при мезотимпаните состоит из двух частей – клинической (*status localis*) и иммунологической. Клиническая часть таблицы включает в себя следующие прогностические факторы (факторы риска):

- 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.

Иммунологическая часть таблицы включает в себя следующие прогностические факторы (факторы риска):

- количество CD16/56+клеток выше 16 %;
- количество CD19+клеток ниже 10 %;
- снижение уровня ИЛ-1 β в сыворотке крови ниже 0,5 пг/мл;
- увеличение уровня ЦИК выше 52 у. е.;
- снижение уровня sIgA в сыворотке крови ниже 3 мг/л;
- индекс цитотоксичности (CD8/NK) выше 2,6;
- носители аллеля *02 гена *DQB1*;
- носители аллеля *07 гена *DRB*.

В случаях, когда клинико-иммунологические показатели конкретного больного соответствуют критериям таблицы, риск развития неудовлетворительных исходов тимпанопластики при мезотимпаните существенно возрастает.

Определение представленных клинических и иммунологических прогностических факторов неудовлетворительных клинических исходов

тимпаноластики в период предоперационной подготовки больного позволит принять соответствующие меры с целью снижения риска неудовлетворительных исходов тимпаноластики (см. практические рекомендации).

Кроме этого, наличие обозначенных факторов риска обосновывает назначение в послеоперационном периоде, наряду со стандартной послеоперационной терапией, дополнительно азоксимера бромида (полиоксидония) в дозе 12 мг 2 раза в день в течение 10 дней.

Представленная таблица отражает только клинико-иммунологические прогностические факторы неудовлетворительных исходов (исход 2) тимпаноластики при мезотимпаните. Этот прогноз касается, прежде всего, рецидива гнойного воспаления, влияющего на исход тимпаноластики.

В реальной практике отоларингов, безусловно, необходим комплексный подход в отношении прогноза исхода оперативного лечения ХГСО, при котором учёту подвергаются все факторы, описанные в главе 1.5, включая и критерии шкалы MERI. Важно подчеркнуть, использование представленных в настоящей работе прогностических факторов носит персонифицированный характер, что позволяет индивидуализированно определить вероятность удовлетворительных/неудовлетворительных исходов тимпаноластики при мезотимпаните.

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. Неудовлетворительные исходы тимпаноластики при мезотимпаните ассоциированы с носительством аллеля *02 гена *DQB1* и аллеля *07 гена *DRB1* у жителей Республики Дагестан.
6. Разработана клинико-иммунологическая таблица персонифицированного прогноза 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 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

ИЛ-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

Список литературы

1. Азаров П.В. Хирургическая тактика при хроническом среднем отите (мезотимпаните): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2014, 28с.
2. Аникин И.А., Астащенко С.В., Заварзин Б.А. Хирургическая тактика при повторных операциях на среднем ухе // Российская оториноларингология. - 2008. – Т. 35. - № 4. - С. 3 - 8.
3. Аникин И.А., Диаб Х.М., Астащенко С.В. и др.
Реконструктивная слухоулучшающая операция с различными вариантами оссикулопластики у больных, перенёсших консервативно-щадящие радикальные операции на среднем ухе // Российская оториноларингология. - 2012. – Т. 58. - №3. - С. 10 - 17.
<http://www.entru.org/files/preview/2012/03/10/>
4. Аникин М. И. Выбор оперативного доступа при мирингопластике в зависимости от особенностей клинической анатомии переднего меатотимпального угла //Российская оториноларингология.- 2011.-№ 4.- С. 19-21.
5. Аршинова С.С., Пинегин Б.В., Стаханов В.А. и др. Иммуномодулятор полиоксидоний в комплексной терапии больных туберкулезом легких // Иммунология. – 2017 - №3. - С.35-40.
6. Астащенко С. В., Аникин И.А., Ерёмин С.А., Аникин М.И. Способ устранения латерализации неотимпанальной мембраны у пациентов, перенесших тимпаноластику // Российская оториноларингология. - 2012. – Т. 57. - № 2. - С. 20-23.
7. Ахмедов Ш.М. Метод тимпаноластики у больных мезотимпанитами // Российская оториноларингология. - 2014. – Т.70. - №3. - С.6-10.
8. Бабаев С. Ю., Новожилов А. А., Абубакиров Т. Э. и др. Микробиота барабанной полости у пациентов с хроническим гнойным средним отитом // Российская оториноларингология.-2019.-Т.18. - №2. – С.22–26. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-22-26>

9. Багаутдинов А.А., Аникин М.И. Метод «overlay» и «underlay» при мирингопластике и современные способы устранения осложнений, возникающих при данных методиках (обзор литературы) // Оренбургский медицинский вестник. – 2017. – Т. V. -№ 1 (17), С. 11-15.
10. Байке Е.В. Прогнозирование течения хронического гнойного среднего отита методом анализа комбинаций полиморфизма генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.- 2017. - №2(1). – С.12-15.
11. Байке Е.В., Байке Е.Е. Современные представления о патогенезе хронического гнойного среднего отита (обзор литературы) // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник.- 2015. - № 1. – С.161–167.
12. Байке Е.В., Дутова А.А., Байке Е.Е. Иммуногенетические механизмы патогенеза хронического гнойного среднего отита // Сибирское медицинское обозрение. – 2018. - №1. – С. 36-43.
doi: 10.20333/2500136-2018-1-36-43
13. Богомильский М.Р., Иваничкин С.А. Слухулучшающие операции у детей: современное состояние проблемы. Часть I: тимпанопластика и мирингопластика // Вестник оториноларингологии.-2012.-№3.С.99-103.
14. Богомильский М.Р., Кульмаков С.А., Солдатский Ю.Л. и др. Особенности бактериальной микробиоты при остром гнойном среднем отите у детей // Вестник оториноларингологии – 2021.- Т.86. - №3. - С.4–8. <https://doi.org/10.17116/otorino2021860314>
15. Воробьева М.П., Карпова Е.П., Тулупов Д.А. и др. Факторы риска и клинические особенности течения рецидивирующего среднего отита у детей // Вестник оториноларингологии.- 2022. – Т.87. - №1. – С. 9–13.
<https://doi.org/10.17116/otorino2022870119>
16. Вульштейн Х.Л. Слухоулучшающие операции: пер. с нем. М.: Медицина, 1972. 423 с.
17. Гараев Т. Г., Рзаев Д. Х., Гельдыев А. А. Характеристика аллергического компонента воспалительных инфильтратов при

- хроническом среднем отите // Российская оториноларингология.- 2022. – Т.21. -№6. – С. 25–29. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-6-25-29>
- 18.Гаров Е.В., Гарова Е.Е. Современные принципы диагностики и лечения пациентов с хроническим гнойным средним отитом // Русский медицинский журнал. - 2012. - №27. - С.1355-1359.
- 19.Гаров Е.В., Сидорина Н.Г., Зеленкова В.Н. и др. Анализ эффективности тимпаноластики у больных хроническим перфоративным средним отитом // Вестник оториноларингологии. – 2014. - №6. – С. 8-11. doi: 10.17116/otorino201468-11
- 20.Гординская Н.А., Пылаева С.И., Сидоркин В.Г., Аминев В.А. Влияние полиоксидония на уровень интоксикации у ожоговых больных // Иммунология. - 2002. - № 6. - С.359-363.
- 21.Григорьев В.П. Патогенетические основы хирургического и консервативного лечения хронического гнойного среднего отита: автореф. дисс.... д-ра. мед. наук. Москва, 1983, 25 с.
- 22.Гришина Т.И., Ларина В.Н., Сускова В.С. Применение полиоксидония в комплексной терапии ревматоидного артрита // Иммунология. - 2002. - № 6. - С. 365-370.
- 23.Гуров А.В., Левина Ю.В., Гусева А.Л. Микробиологические и клинические особенности острого среднего отита // Вестник оториноларингологии. – 2018. – Т.83. - №1. – С. 36–39. <https://doi.org/10.17116/otorino201883136-39>
- 24.Гутиева Т. Х. Комплексный способ лечения больных хроническим мезотимпанитом с мукозитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2012, 29 с.
- 25.Дайхес Н.А., Диаб Х.М., Корвяков В.С., и др. Тактика ведения и результаты хирургического лечения пациентов с хроническим гнойным средним отитом // Альманах клинической медицины. – 2016. - Т.744. - № 7. - С. 814-820.

- 26.Дворянчиков В.В. Симультанная хирургия хронических гнойных средних отитов (одномоментная риноотохирургия): автореф. дис.....док. мед. наук. Санкт_Петербург, 2006, 33с.
- 27.Дворянчиков В.В., Янов Ю.К., Говорун М.И. и др. Комплексный подход к хирургическому лечению хронических гнойных средних отитов (сообщение I) // Российская оториноларингология.-2004.-№6. - С. 48-52.
- 28.Дворянчиков В.В., Янов Ю.К., Киреев П.В. и др. Применение многослойных ауто- и аллотрансплантатов при пластике дефектов барабанной перепонки// Российская оториноларингология. -2021. -№6. - С. 41-47.
- 29.Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Сеницкий А.И. и др. Изменение элементного состава височной кости у пациентов с хроническим гнойным средним отитом// Вестник оториноларингологии. – 2020. -Т. 85. - №5. – С.44–50. <https://doi.org/10.17116/otorino20208505144>
- 30.Дубинец И.Д., Куренков Е.Л., Кофанов Р.В. Влияние характера морфологических изменений слизистой оболочки среднего уха на течение репаративных процессов в неотимпанальной мембране при реконструктивно-санирующей операции у больного с хроническим средним отитом// Вестник оториноларингологии.- 2007. -№5. – С.11-14.
- 31.Дубинец И.Д., Куренков Е.Л. Регенеративное направление в отохирургии // Российская оториноларингология. - 2007. -№1. -С.65-70.
- 32.Дубинец И.Д. Современные тенденции и возможности при хирургическом лечении хронического среднего отита // Российская оториноларингология. -2006. - № 1. - С. 83-85.
- 33.Дударев И.В., Сизякина Л.П., Дюжиков А.А. Эффективность полиоксидония в экстракорпоральной терапии сепсиса у больных с врожденными пороками сердца // Иммунология.- 2002.-№ 6.-С.353-356.
- 34.Загорянская М.Е. Румянцева М.Г. Эпидемиология нарушений слуха у детей // Дефектология. - 2005. - №6. - С. 14-20.

35. Земсков А. М., Киселева А.В., Ковешников В.В. Иммунный статус больных с обострением хронического гнойного среднего отита и его коррекция // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 5. – С. 38–40.
36. Исаченко В.С., Дворянчиков В.В., Ильясов Д.М. и др. К вопросу эффективного приживления тканей при пластике барабанной полости // Медицинский совет. - 2022. - Т.20. - № 16. - С. 22-29.
37. Карапетян Р.В., Аникин М.И., Бокучава Т.А. Выбор тактики хирургического лечения пациентов с хроническим эпитимпанальным средним отитом с холестеатомой в зависимости от распространения патологического процесса // Российская оториноларингология. - 2013. - Т.63. - № 2. – С. 39 - 46.
38. Карпищенко С.А., Сопко О.Н., Бервинова А.Н. Консервативное лечение обострения хронического гнойного среднего отита // Вестник оториноларингологии. – 2020. - Т. 85. - № 2. – С. 41-44.
<https://doi.org/10.17116/otorino20208502141>
39. Конопля А.И., Шатохин М.Н., Серегин С.П. и др. Использование полиоксидония в комплексном лечении хронического простатита // Иммунология. – 2002. - № 6. - С.379-382.
40. Корвяков В.С. Современные аспекты хирургического лечения больных воспалительными заболеваниями среднего уха: автореф. дис.....док. мед. наук. Москва. 2006, 40с.
41. Корвяков В.С., Диаб Х.М., Михалевич А.Е., и др. К вопросу о терминологии и сути ревизионной тимпанотомии (ревизионных операций) // Российская оториноларингология. - 2016. -Т.85. - № 6. С.10 - 14.
42. Коровин П. А., Сыроежкин Ф. А., Дворянчиков В. В. и др. Профилактика адгезивного процесса в барабанной полости при операциях на среднем ухе // Российская оториноларингология. – 2019. – Т.18. - №2. С. 42–48. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-2-42-48>

- 43.Косяков С.Я. Хронический гнойный средний отит. Оториноларингология: национальное руководство (под ред. В.Т. Пальчуна). - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - С. 571-578.
- 44.Косяков С.Я., Пчеленок Е.В. Современные подходы к лечению хронического гнойного среднего отита с холестеатомой // Вестник оториноларингологии.-2014.-№ 6. - С.4-7. doi: 10.17116/otorino201464-7
- 45.Косяков С.Я., Пахилина Е.В. Отдаленные результаты после тимпанопластики // Российская оториноларингология. - 2008. - Приложение № 2. - С. 269 -273.
- 46.Кротов С. Ю., Поморгайло Е. Г., Кононов А. В., Кротов Ю. А. Морфологическая особенность слизистой оболочки барабанной полости при экссудативном среднем отите и ее изменения на фоне ультразвуковой региональной лимфотропной терапии // Российская оториноларингология. – 2022. - Т. 21. - №4. С. 46–51.
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-46-51>
- 47.Крюков А. И., Гаров Е. В., Зеликович Е. И. и др. Клинико-рентгенологическая диагностика степени мукозита у больных хроническим гнойным средним отитом //Вестник оториноларингологии. – 2014. - № 6. – С.12–16.
<https://doi.org/10.17116/otorino2014612-167>
- 48.Крюков А.И., Гаров Е.В., Сидорина Н.Г. и др. Санирующая хирургия при хроническом гнойном среднем отите с холестеатомой// Вестник оториноларингологии. - 2011. - № 1. С. 62—65.
- 49.Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Лучшева Ю.В., Мачулин А.И. Место иммуномодуляторов в лечении заболеваний ЛОР органов // Медицинский совет. – 2016. - № 6. - С. 68-72.
- 50.Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В. и др. Клиника и микробиологические особенности острого среднего отита // Вестник оториноларингологии. – 2015. - №4. – С.52-55.

- 51.Миниахметова Р.Р., Симбирцева А.С., Аникин И.А. и др. Остеотропные цитокины при хроническом среднем отите с тимпаносклерозом // Российская оториноларингология. – 2009. - № 2. - С. 56 - 62.
- 52.Миниахметова Р.Р. Клинико-иммунологические особенности и хирургическая тактика при тимпаносклерозе: автореф. дисс... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2010, 23 с.
- 53.Миронов А.А. Хронический гнойный средний отит // Вестник оториноларингологии. – 2011. - № 5. – С. 72 - 76.
- 54.Мосейкина Л. А. Реконструктивная хирургия при хроническом среднем отите с мукозитом (клинико-морфологическое исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2003, 28 с.
- 55.Мустафаев Д.М., Егоров В.И. Иммуномодулирующая терапия в ЛОР практике // Медицинский совет. – 2016. - № 18. - С. 94-100.
- 56.Мухамедов И.Т., Савин С.В. Особенности мирингопластики при тотальных и субтотальных дефектах барабанной перепонки // Российская оториноларингология. – 2014. – Т.69. - №2. - С. 117-121.
- 57.Овчинников А.Ю., Хон Е.М., Щербаков А.Ю. Инновационные хирургические технологии лечения хронического гнойного среднего отита // Вестник оториноларингологии. – 2018. - № 6. – С. 4-7.
- 58.Пальчун В Т. Оториноларингология: рук. для врачей. Москва. Гэотар-Медиа; 2013. 616 с.
- 59.Пальчун В.Т., Гуров А.В., Михалева Л.М., Гордиенко М.В. Современные подходы к оценке значимости хронического воспаления в слизистой оболочке среднего уха // Вестник оториноларингологии. – 2018. -Т.86. -№1. - С.75–81. <https://doi.org/10.17116/otorino201883175-80>
- 60.Полякова С. Д., Попова Е. А., Родинки Я. П. Оценка характера иммунологических нарушений у больных с различными формами хронического гнойного среднего отита в послеоперационном периоде // Вестник оториноларингологии. - 2010. - №5. - С.41–43.

- 61.Полякова С.Д. Функциональные результаты после «закрытых» и «открытых» типов операций на среднем ухе // Вестник оториноларингологии. – 2010. - №5. - С. 26-27.
- 62.Преображенский Ю.Б. Тимпанопластика. - М.: Медицина, 1973. - 263 с.
- 63.Романова А.В., Латышева Т.В., Применение полиоксидония в комплексной терапии больных с тяжелой формой бронхиальной астмы // Иммунология. – 2002. - № 6. - С.372-376.
- 64.Рондалева А. В. Клинико-патогенетические особенности и исходы отогенных внутричерепных осложнений при остром и хроническом гнойном среднем отите // Российская оториноларингология. – 2022. – Т.21. - № 3. – С.80–85. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-3-80-85>
- 65.Самбулов В. И., Чканников А. Н. Клинико-морфологические формы мукозита среднего уха. Хроническое гнойное воспаление среднего уха. Решение проблемы в рамках работы Московского научно-практического общества оториноларингологов // Вестник оториноларингологии. – 2000. - №1. – С.53.
- 66.Семёнов Ф. В., Мисюрина Ю. В. Влияние серозного воспаления слизистой оболочки среднего уха на морфологические и функциональные результаты тимпанопластики // Российская оториноларингология. – 2020. – Т. 19.- № 2. С. 64–68.
doi.org/10.18692/1810-4800-2020-2-64-68
- 67.Семенов Ф.В., Леонов Г.К. Применение ретиноидов для стимуляции регенеративного процесса в трепанационной полости после «открытой» санирующей операции на среднем ухе // Вестник оториноларингологии. – 2020.-Т.85. - №3.- С.28–31.
<https://doi.org/10.17116/otorino20208503128>.
- 68.Семенов Ф.В., Ридненко В.А., Немцева С.В. Анализ некоторых причин рецидива хронического гнойного среднего отита в послеоперационном периоде // Вестник оториноларингологии. - 2005. - № 3. - С. 48 - 49.

69. Ситников В.П., Эль-Рефай Хусам, Ядченко Е.С. Эволюция взглядов на реконструктивную хирургию уха при хроническом гнойном среднем отите // Проблемы здоровья и экологии. - 2011. - Т.28. - № 2. - С.32-39.
70. Сыроежкин Ф.А., Дворянчиков В.В., Кочергин Г.А. Современные возможности фиксации многослойных трансплантатов при мирингопластике // Вестник оториноларингологии. - 2012. - № 4. - С. 51-53.
71. Тарасов Д. И., Федорова О. К., Быкова В. П. Заболевания среднего уха. Москва. Медицина, 1988. 288 с.
72. Тимошенко П. А., Тимошенко А. П., Макарина Л. Э. Некоторые вопросы хирургии хронического гнойного среднего отита // Вестник оториноларингологии. – 2000. - №6. – С. 46–47.
73. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные иммуномодуляторы: основные принципы их применения // Иммунология. - 2000. - №5. С.4-8.
74. Хамгушкеева Н. Н., Чернушевич И. И., Аникин И. А., Кузовков В. Е., Дворянчиков В. В. Материалы для тампонады среднего уха // Российская оториноларингология. 2022. – Т.21. - №6. - С.94–102.
[https:// doi.org/10.18692/1810-4800-2022-6-94-102](https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-6-94-102)
75. Хоров О.Г., Плавский Д.М. Результаты первичной тимпаноластики обширных дефектов барабанной перепонки у пациентов с хроническим мезотимпанитом // Вестн. оториноларингологии.-2013.-№ 1. - С.54 - 57.
76. Шпонин В.П., Галимзянов Х.М., Ерёмина Н.В., Проскурин А.И. Иммунологические аспекты диагностики и лечения больных хроническим гнойным средним отитом // Астраханский медицинский журнал. – 2012. - Т.7. - № 3. – С.180-184.
77. Шпотин В.П., Галимзянов Х.М., Ерёмина Н.В., Проскурин А.И. Эффективность иммунофана в коррекции цитокинового статуса у больных хроническим гнойным средним отитом // Астраханский медицинский журнал. - 2012. - №3. - С. 185-188.

- 78.Юкачева А. А., Дубинец И. Д. Эволюция реконструктивно-санирующих оперативных вмешательств при хроническом гнойном среднем отите // Российская оториноларингология. – 2019. - Т.18. - №2. – С. 77–84. [https://doi.org/ 10.18692/1810-4800-2019-2-77-84](https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-2-77-84)
- 79.Яковлев В.Н., Крюков А.И., Гаров Е.В. и др. Заболеваемость хроническим гнойным средним отитом и лечение этой нозологии в Москве // Вестник оториноларингологии. - 2010. - № 6. – С. 31—33. doi: 10.17116/otorino201468-11
- 80.Aggarwal S. K., Dev R. Comparative study of tympanoplasty and its outcome in various age groups using the middle ear risk index scale // Ind. J. Otol.- 2020. – V. 26. – P. 4-8.
- 81.Ahmed A., Sharma S.C. Middle Ear Risk Index [MERI] as Prognostic Factor in Tympanomastoidectomy with Tympanoplasty // Madridge J. Otorhinolaryngol. - 2016. - V.1. - № 1. – P.15-22.
- 82.Araújo A., Cordeiro F.P., da Costa Monsanto R., Penido N.O. Audiometric evaluation in different clinical presentations of otitis media // Braz. J. Otorhinolaryngol. – 2024. – V.90. - №1.- P. 101- 111. doi: 10.1016/j.bjorl.2023.101359
- 83.Arvind N., Chand P., Vishrutha K.V. Microbiological profile of chronic suppurative otitis media // International Journal of Biomedical Research. - 2014. – V.5. -№3. -P. 204-206. <https://doi.org/10.7439/ijbr.v5i3.560>
- 84.Becvarovski Z., Kartush J.M. Smoking and tympanoplasty: implications for prognosis and the middle ear risk index (MERI) // Laryngoscope. -2001.- V.111. – P.1806–1811. doi: 10.1097/00005537-200110000-00026
- 85.Bluestone C. D., Cantekin E. I., Douglas G. S. Eustachian tube function related to the results of tympanoplasty in children // Laryngoscope. -1979.- V.89. – P.450-458.
- 86.Callioglu E.E., Tijen Ceylan B., Kuran G., Demirci S., Tulaci K.G, Caylan R. Cartilage graft or fascia in tympanoplasty in patients with low middle ear

- risk index (anatomical and audological results) // *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* – 2013.- V.270. - №11. – P. 2833-2837.
doi: 10.1007/s00405-012-2238-6
- 87.Castro S. A., Henriques V., Rodrigues J. Fonseca R. Ossiculoplasty in chronic otitis media: Surgical results and prognostic factors of surgical success // *Acta Otorrinolaringológica Española.* – 2016. - S0001651916300784. doi:10.1016/j.otorri.2016.06.006
- 88.Darouassi Y., Aljalil A., Ennouali A. et al. Prognostic factors of myringoplasty: study of a 140 cases series and review of the literature // *Pan. Afr. Med. J.* -2019. - Aug 26;33:323.
doi: 10.11604/pamj.2019.33.323.18060
- 89.Das A., Sen B., Ghosh D., Sengupta A. Myringoplasty: impact of size and site of perforation on the success rate // *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2015. – V.67. - №2. – P.185–189.
- 90.De Vos C., Gersdorff M., Gérard J.M. Prognostic factors in ossiculoplasty // *Otol. Neurotol.* – 2007. – V. 28, №1, P.61-67.
doi: 10.1097/01.mao.0000231598.33585.8f
- 91.De Zinis L. Campovecchi E., Gadola F. Fistula of the cochlear labyrinth in noncholesteatomatous chronic otitis media // *Otology & Neurotology.* - 2005. -V. 26.-№5.-P. 830-833.
- 92.Ding X., Huang Y., Tian X., Zhao Y., Feng G., Gao Z. Diagnosis, Treatment, and Management of Otitis Media with Artificial Intelligence // *Diagnostics (Basel).* – 2023. – Jul. 7;13(13):2309.
doi: 10.3390/diagnostics13132309. doi:10.3390/ijms22157868
- 93.Dornhoffer J. L., Gardner E. Prognostic factors in ossiculoplasty: a statistical staging system // *Otol. Neurotol.* – 2001. – V.22. – P.299–304.
doi: 10.1097/00129492-200105000-00005
- 94.Emir H., Ceylan K., Kizilkaya Z. et al. Success is a matter of experience: type 1 tympanoplasty // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2007. – V.264. - №6. – P.595–599. doi: 10.1007/s00405-006-0240-6

- 95.Enoksson F., Ruiz Rodriguez A., Peno C., Balcazar Lopez C. et al. Niche- and Gender-Dependent Immune Reactions in Relation to the Microbiota Profile in Pediatric Patients With Otitis Media With Effusion // *Infect. Immun.* – 2020. – V.88. - №10. - e00147–20. doi: 10.1128/IAI.00147
- 96.Ferlito S., La Mantia I., Merlino F. et al. Long-Term Anatomical and Hearing Outcomes of Canal Wall down Tympanoplasty for Tympano-Mastoid Cholesteatoma: A 20-Year Retrospective Study // *Life (Basel)*. 2022 Oct. 31;12(11):1745. doi: 10.3390/life12111745
- 97.Giese A.P.J., Ali S., Isaiah A. et al. Genomics of Otitis Media (OM): Molecular Genetics Approaches to Characterize Disease Pathophysiology // *Front. Genet.* - 2020;11:313. doi: 10.3389/fgene.2020.00313
- 98.Gokharman F.D., Kocak O., Irgul B. et al. There Is No Relation between Epitympanic Recess Volume and Chronic Otitis Media. *Tomography* // 2023. – V.9. - №4. – P.1332-1340. doi: 10.3390/tomography9040106
- 99.Homøe P., Heidemann C.H., Damoiseaux R.A. Panel 5: Impact of otitis media on quality of life and development // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2020. - Mar;130, Suppl 1:109837. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109837
- 100.Jaisinghani V., Paparella M., Schachern B., Le T. Tympanic membrane/middle ear pathologic correlates in chronic otitis media // *Laryngoscope*. - 1999. - V. 109. - P. 712-716.
- 101.Jung D.J., Lee H.J., Hong J.S. Prediction of hearing outcomes in chronic otitis media patients underwent tympanoplasty using ossiculoplasty outcome parameter staging or middle ear risk indices // *PLoS One*. 2021 Jul 29;16(7):e0252812. doi: 10.1371/journal.pone.0252812
- 102.Jurado F.J.A., Gil J.L.M., Secall M.T. et al. Myringoplasty: auditory follow-up and study of prognostic factors // *Acta Otorrinolaringol. Engl. Ed.* – 2009. – V.60. - №3. – P.169–175.
- 103.Kalm O., Johnson U., Prellner K. HLA frequency in patients with chronic secretory otitis media // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 1994. – V.30. - №2. - P.151-157. doi: 10.1016/0165-5876(94)90198-8

104. Kalm O., Johnson U., Prellner K., Ninn K. HLA antigens and recurrent acute otitis media // *Acta Otolaryngol. Suppl.* – 1992. – V.492. – P.107-109.
doi: 10.3109/00016489209136823
105. Kalm O., Johnson U., Prellner K., Ninn K. HLA frequency in patients with recurrent acute otitis media // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* -1991. - V.117. -№11. - P.1296-1299. doi: 10.1001/archotol.1991.01870230112019
106. Kartush J.M. Ossicular chain reconstruction // *Otolaryngol. Clin. North. Am.* – 1994. – V.27. - №4, P.689-671.
107. Kaur R., Morris M., Pichichero M.E. Epidemiology of acute otitis media in the postpneumococcal conjugate vaccine era // *Pediatrics.* – 2017. - 140:e20170181. doi: 10.1542/peds.2017-0181
108. Kim J., Choi J., Chung J. Clinical results of atticoantrotomy with attic reconstruction or attic obliteration for patients with an attic cholesteatoma // *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology.* - 2009. -V. 2. - №1, P.39-43.
109. Kong K., Coates H.L. Natural history, definitions, risk factors and burden of otitis media // *Med. J. Aust.* - 2009 Nov. 2;191(S9):S39-43.
doi: 10.5694/j.1326-5377.2009.tb02925.x
110. Kotzias S.A., Seerig M.M., Mello MFPC et al. Ossicular chain reconstruction in chronic otitis media: hearing results and analysis of prognostic factors // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* – 2020. – V.86. - №1. – P.49-55. doi:10.1016/j.bjorl.2018.09.005
111. Koyama H., Kashio A., Uranaka T. et al. Application of Machine Learning to Predict Hearing Outcomes of Tympanoplasty // *Laryngoscope.* – 2022. – V.- 110. – P. 1232-1242. doi: 10.1002/lary.30457
112. Kuis W., Sanders E. Immunoglobulins in otitis-prone children // *Pediatr. Res.*- 2003. – V. 55. – P. 159–162.
113. Kvaerner K.J., Tambs K., Harris J.R., Magnus P. Distribution and heritability of recurrent ear infections // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 1997. – V.106. – P.624-632. doi: 10.1177/000348949710600802

114. Lakshmi N., Sudhakar S., Shobha K. Correlation between middle ear risk index (MERI) and outcome of tympanoplasty - a prospective study // *Int. J. Scient. Res.* - 2019. – V.12, № 8. – P.12-14.
115. Lee W., Kim S., Moon I., Byeon H. Canal wall reconstruction and mastoid obliteration in canal wall down tympanomastoidectomized patients // *Acta otolaryngologica.* - 2009. – V.129. -№ 4. -P. 955—961.
116. Lewis A., Vanaelst B., Hua H. et al. Success rates in restoring hearing loss in patients with chronic otitis media: A systematic review // *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* – 2021. – V.6. - №3. – P.522-530. doi: 10.1002/lio2.576
117. Lim D.J., Li J.D., Hermansson A., Ryan A.F. et al. Recent advances in otitis media in molecular biology, biochemistry, genetics and animal models // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* - 2013. – V.14. -№5. – P. 52—63.
118. Martin C., Karkas A., Prades J. M. Tubotympanic System Functioning. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* // 2017. – V.134. - № 3.- P.177–184. doi: 10.1016/j.anorl.2017.03.010
119. Massa H.M., Spann K.M., Cripps A.W. Innate Immunity in the Middle Ear Mucosa // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2021. - Oct 29;11:764772. doi: 10.3389/fcimb.2021.764772
120. Mittal R., Kodiyan J., Gerring R. Role of innate immunity in the pathogenesis of otitis media // *Int. J. Infect. Dis.* - 2014 Dec;29:259-67. doi: 10.1016/j.ijid.2014.10.015
121. Moore D.R., Hartley D.E.H., Hogan S.C.M. Effects of otitis media with effusion (OME) on central auditory function // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* - 2003;67:S63–67.
122. Murphy T.F., Van Belkum A., Hermans P.W., Hays J.P. Comparative analysis of the humoral immune response to *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae* surface antigens in children suffering from recurrent acute otitis media and chronic otitis media with effusion // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2012. -V. 19. – P.914–918.

123. Naderpour M., Shahidi N., Hemmatjoo T. Comparison of tympanoplasty results in dry and wet ears // Iran J. Otorhinolaryngol. – 2016. - V.86. - №28. – P.209–214.
124. Nagle S. K., Jagade M. V., Gandhi S. R., Pawar P. V. Comparative study of outcome of type I tympanoplasty in dry and wet ear // Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2009. -V. – 61. - № 2. – P. 138–140. doi.org/10.1007/s12070-009- 0053-1
125. Neeff M., Biswas K., Hoggard M. et al. Molecular microbiological profile of chronic suppurative otitis media // J. Clin Microbiol. – 2016. – V.54. - №10. – P.2538-2546.
126. Penido N.D.O., Borin A., Iha L.C.N. et al. Intracranial complications of otitis media: 15 years of experience in 33 patients // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2005. – V.132. – P.37–42.
127. Pinar E., Sadullahoglu K., Calli C., Oncel S. Evaluation of prognostic factors and middle ear risk index in tympanoplasty // Otolaryngol Head Neck Surg. -2008. V.139. -№ 3. P.386-90. doi: 10.1016/j.otohns.2008.05.623
128. Redaelli de Zinis L.O., Campovecchi C., Parrinello G., Antonelli A.R. Predisposing factors for inner ear hearing loss association with chronic otitis media // Int. J. Audiol. – 2005. – V.44. - №10. – P.593-598. doi: 10.1080/14992020500243737
129. Saidha P.K., Kapoor S., Suri A., Gupta A., Kakkar V. Evaluation of the role of middle ear risk index as a prognostic tool in cases of tympanoplasty in chronic suppurative otitis media // International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery. - 2021.- V. 7. - № 4. - P. 622-626.
130. Salviz M., Bayram O., Bayram A.A. et al. Prognostic factors in type I tympanoplasty // Auris Nasus Larynx. – 2015. – V.42. - №1. - P.20–23.
131. Santosh U. P., Prashanth K. B., Rao M. S. Study of myringoplasty in wet and dry ears in mucosal type of chronic otitis media // J. Clin. Diagn. Res. –

2016. - Sep; 10(9):MC01–MC03.

<https://doi.org/10.7860/jcdr/2016/17589.8527>

132. Sevil E., Doblan A. Significance of the middle ear risk index in predicting tympanoplasty success in the elderly // *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* - 2020. – V.278. - №10. – P.3689-3695. DOI: 10.1007/s00405-020-06430-9
133. Shankar R., Virk R.S., Gupta K. et al. Evaluation and comparison of type I tympanoplasty efficacy and histopathological changes to the tympanic membrane in dry and wet ear: a prospective study // *J. Laryngol. Otol.* - 2015. – V.129. - №10. - P.945–949
134. Sharma Y., Mishra G., Patel J.V. Comparative Study of Outcome of Type I Tympanoplasty in Chronic Otitis Media Active Mucosal Disease (Wet Ear) Versus Chronic Otitis Media Inactive Mucosal Disease (Dry Ear) // *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2017. – V.69. - №4. - P.500-503.
doi: 10.1007/s12070-017-1233-z
135. Shishegar M., Faramarzi M., Rashidi R., Mohsen. Evaluation of middle ear risk index in patients undergoing tympanoplasty // *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* – 2019. – V.276. - №10. – P.2769-2774.
DOI: 10.1007/s00405-019-05539-w
136. Silverstein H., McDaniel A. B., Lichtenstein R. A comparison of PORP, TORP and incus homograft for ossicular reconstruction in chronic ear surgery // *Laryngoscope.* – 1986. V.96. – P.159–165.
137. Smirnova M.G., Kiselev S.L., Gnuchev N.V. et al. Role of the pro-inflammatory cytokines tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, interleukin-6 and interleukin-8 in the pathogenesis of the otitis media with effusion // *Eur. Cytokine Netw.* – 2002. – V.13. - №2. – P.161-172.
138. Su Y. J., Dokyoung K., Dong C., Sung S., Kim S. Toll-Like Receptors: Expression and Roles in Otitis Media // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2021. – V. 22. - №15. – P.7868. doi:10.3390/ijms22157868
139. Sudhoff H., Klenke C., Janowski S. et al. Identification of novel cholesteatoma-related gene expression signatures using full-genome

- microarrays // Department of Otolaryngology and Head and Neck Surgery. Klinikum Bielefeld, Germany. - 2012. V. - 7. - №12. – P. 52—71.
140. Swartz J.D. Colesteatomas of the middle ear. Diagnosis Etiology and Complications // Radiol. Clin. North Am. – 1984. V.22. – P.15–34.
141. Szaleniec J., Wiatr M., Szaleniec M. et al. Artificial neural network modelling of the results of tympanoplasty in chronic suppurative otitis media patients // Comput. Biol. Med. – 2013. - V.43. – P.16–22.
doi: 10.1016/j.compbiomed.2012.10.003
142. Tahar A. J., Hultcrantz M. Acute Tympanic Membrane Perforations and the Early Immunological Response in Rats // Acta Otolaryngol. – 2009. – V.129. - №11. – P.1192–1197. doi: 10.3109/00016480802669552
143. Tsuchiya K., Komori M., Zheng Q.Y., Ferrieri P., Lin J. Interleukin-10 is an essential modulator of mucoid metaplasia in a mouse otitis media model // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2008. - V.117. - №8, P.630-636.
doi: 10.1177/000348940811700814.
144. Ueyama S., Kawauchi H., Mogi G., 1988. Suppression of immune-mediated otitis media by T-suppressor cells // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1988. – V.114. - P. 878–882.
145. Underwood M., Bakaletz L. Veenhoven. R. et al. Innate immunity and the role of defensins in otitis media // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2011. V.-11. № 6. – P.499–507. doi: 10.1007/s11882-011-0223-6
146. Vijayendra H., Rangam Chetty K., Sangeeta R. Comparative study of tympanoplasty in wet perforationv/stotallydry perforation in tubotympanic disease // Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery. – 2006. - V.58. - №2. - P.165– 167.
147. Wiatr M., Skladzien J., Strek P. et al. Chronic Otitis Media with Granulation Is a Poor Prognostic Factor for Hearing Improvement and Development of Intracranial Complications // J. Int. Adv. Otol. -2019. -V. 15. - №1. P. -12-17.
doi: 10.5152/iao.2019.4786

148. Wilson N.W., Hogan M.B., 2008. Otitis media as a presenting complaint in childhood immunodeficiency diseases // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2008.- № 8. – P. 519–524.
149. Wullstein H. Funktionelle Operationen im Mittelohr mit Hilfe des freien Spaltlappen-Transplantates // *Archiv f. Ohren-, Nasen- u. Kehlkopfheilkunde.* – 1952. -V. 161.- P. 422–435. <https://doi.org/10.1007/BF02129204>
150. Wullstein H. Theory and practice of tympanoplasty // *Laryngoscope.*- 1956. – V.66. - №8.- P.1076-1093. DOI: 10.1288/00005537-195608000-00008
151. Yeh C.F., Wu C.S., Huang C.Y. et al. Chronic otitis media surgery and reoperation risk factor analysis: A nation-wide retrospective cohort study of 18 895 patients // *Acta Oto-Laryngologica.* – 2016. – V.136. - № 3. – P.259-265. <https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1115550>
152. Yoon T.H., Park S.K., Kim J.Y. et al. Tympanoplasty, with or without mastoidectomy, is highly effective for treatment of chronic otitis media in children // *Acta Otolaryngol. Suppl.* 2007. - 558. – P.44-48.
153. You M.W, Kim D, Lee E.H. et al. The Roles of NOD-like Receptors in Innate Immunity in Otitis Media // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – V.23. - № 4. – P. 2350. doi: 10.3390/ijms23042350.
154. Yuan Y., Luo Y., Wu C., Zhang W. Prognostic factors of hearing outcome in patients with chronic suppurative otitis media following tympanoplasty: a retrospective cohort study // *Ann. Transl. Med.* - 2022 Nov;10(21):1169. doi: 10.21037/atm-22-4800
155. Zhu X-H, Zhang Y-L, Xue R-Y, Xie M-Y, Tang Q, Yang H. Predictors of anatomical and functional outcomes following tympanoplasty: A retrospective study of 413 procedures // *Laryngoscope Investigative Otolaryngology.* – 2021. - V.6. - №6. - P.1421-1428. doi: 10.1002/liv.2.689
156. Zöllner F. The principles of plastic surgery of the sound-conducting apparatus // *J. Laryngol. Otol.* - 1955. – V.69. - №10. – P. 637-652.