

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Арутюнян Гаяне Сосовна

**ТРАНСТИМПАНАЛЬНЫЙ ИНЪЕКЦИОННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ
ЭКССУДАТИВНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА С ПРИМЕНЕНИЕМ
СТЕРОИДОВ**

3.1.3. Оториноларингология (медицинские науки)

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Косяков Сергей Яковлевич

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
ГЛАВА 1	
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Этиопатогенез экссудативного среднего отита	15
1.2. Лечение.....	19
1.2.1. Консервативное лечение	19
1.2.2. Хирургическое лечение ЭСО.....	24
1.2.3. Транстимпанальный метод введения препаратов.....	28
ГЛАВА 2	
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1 Характеристика клинического материала	33
2.2. Методы исследования.....	38
2.2.1 Тональная пороговая аудиометрия	39
2.2.2 Тимпанометрия.....	39
2.3 Методы лечения	40
2.3.1 Транстимпанальные инъекции дексаметазона.....	40
2.3.2 Шунтирование барабанной полости (тимпаностомия, миринготомия с установкой вентиляционной трубки).....	42
2.4 Дизайн исследования	42
2.5. Статистические методы обработки данных	46
ГЛАВА 3.	
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	49
3.1 Динамика изменений тимпанограммы в результате лечения транстимпанальными инъекциями дексаметазона и тимпаностомией	49

3.2 Динамика изменений аудиограммы	51
3.3. Расчеты по восстановлению аудиологических показателей в двух группах	67
3.4. Предикторы эффективности транстимпанальных инъекций дексаметазона	69
3.5 Предикторы, влияющие на количество необходимых транстимпанальных инъекций	74
3.6. Оценка рецидива экссудативного среднего отита после лечения	74
3.7 Безопасность транстимпанальных инъекций.....	78
Клинические примеры	79
Алгоритм лечения пациентов с экссудативным средним отитом.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98

Введение

Актуальность темы диссертации

Актуальность проблемы лечения и профилактики воспалительных заболеваний среднего уха обусловлена не только значительным распространением, но и выраженной тенденцией к росту, особенно рецидивирующих и хронических форм данной патологии. Из воспалительных процессов в среднем ухе значимое место занимает экссудативный средний отит (ЭСО) [1]. В России в структуре общей заболеваемости средними отитами ЭСО составляет более 46% [2-4]. Заболевание также известно под названиями: “секреторный отит”, “тубоотит”, “катаральный средний отит”, “клейкое ухо”, “серозный средний отит”, “сальпингоотит”, “otitis media with effusion”, “secretory otitis media”, “glue ear”.

ЭСО был выделен как самостоятельное заболевание, характеризующееся образованием в среднем ухе вязкой жидкости, Политцером в 1862 году [5]. Однако, пристальное внимание к данной патологии в медицинской литературе стало уделяться лишь в последние 30-40 лет. Это обусловлено, прежде всего, совершенствованием диагностики заболевания. По данным мировой статистики, ЭСО по частоте встречаемости выходит на одно из первых мест среди всех воспалительных заболеваний среднего уха [4], заболевание продолжает отличаться длительностью течения, резистентностью к стандартному лечению и склонностью к рецидивированию. Бесконтрольное течение ЭСО может приводить к формированию облитерирующего процесса в среднем ухе, к развитию стойкой тугоухости, что снижает социальную адаптацию и качество жизни у взрослых пациентов и оказывает негативное влияние на развитие ребенка, в том числе и на формирование речи. Структурные изменения барабанной перепонки (б/п) могут быть как следствием тимпаностомии (одного

из самых распространенных методов лечения), так и осложнением заболевания [6].

Шунтирование барабанной полости (ШБП) является одним из самых часто выполняемых хирургических вмешательств, и является самой частой патологией, по поводу которой выполняют общий наркоз детям в Соединенных Штатах [7]. В литературе описывается ряд осложнений после ШБП, которые варьируются от простых последствий, таких как оторрея, закупорка вентиляционной трубки грануляциями (рубцовой тканью), преждевременная экструзия трубки, тимпаносклероз, до более серьезных осложнений таких, как стойкая перфорация б/п, образования холестеатомы и хронического гнойного среднего отита.

Помимо вышеперечисленных осложнений, ШБП не всегда приводит к разрешению воспалительного процесса. Оториноларингологи разных стран часто сталкиваются с проблемой рецидивирования ЭСО с частотой от 9,1% до 59% случаев [8].

Неудовлетворённость результатами лечения больных с ЭСО побуждает клиницистов искать новые эффективные пути лечения пациентов с данной патологией среднего уха, так как существующие работы по данной тематике не отражают в полном объеме данную проблему.

Таким образом, существует необходимость в разработке малоинвазивного метода воздействия на слизистую оболочку барабанной полости, адитуса и сосцевидного отростка с целью скорейшего восстановления аэрации данных структур. Необходимым условием излечения ЭСО должно быть воздействие на основные механизмы этиопатогенеза и поиск метода, при применении которого результаты лечения будут перевешивать риск возможных осложнений хирургического вмешательства.

Наличие значительного числа пациентов с данной патологией, высокий процент больных с рецидивированием заболевания после хирургического вмешательства (ШБП), возможные осложнения ШБП (преждевременная экструзия, закупорка вентиляционной трубки, тимпаносклероз, стойкая перфорация б/п, развитие хронического гнойного отита и т.д), а также минусы консервативного лечения (системный эффект оральных стероидов, неоправданное применение антибактериальной терапии и т.д.), обуславливает актуальность проблемы совершенствования методов лечения ЭСО.

Степень разработанности темы диссертации

ЭСО является достаточно изученным заболеванием. В настоящее время как в отечественной, так и зарубежной литературе есть многочисленные работы, посвященные этиопатогенезу и лечению данного заболевания. Но, несмотря на изученность проблемы, следует отметить ряд нерешенных вопросов, от которых зависит процесс восстановления функции среднего уха в целом:

- во-первых, на сегодняшний день лечение ЭСО проводится без учета функционального состояния евстахиевой трубы (ЕТ), степени заинтересованности и изменений слизистой оболочки среднего уха и, в частности клеток сосцевидного отростка;
- во-вторых, хирургические вмешательства, применяемые в лечение ЭСО (иногда многократно), в частности ШБП, нарушают защитную функцию б/п, приводя к атрофическим и склеротическим изменениям последней.

Все это негативно влияет на качество лечения данного контингента больных.

Основными препаратами в лечении ЭСО являются глюкокортикостероиды, благодаря их высокой доказанной эффективности. При системном применении они оказывают значительный противовоспалительный эффект на слизистую оболочку среднего уха, ЕТ, улучшая функцию последней, что приводит к

восстановлению вентиляции среднего уха и выведению жидкости из барабанной полости [9], но для получения такого эффекта необходимы высокие дозы стероидов.

Топические интраназальные стероиды являются безопаснее системных препаратов, так как при местном применении, они быстро разлагаются в слизистой оболочке полости носа до менее активных метаболитов, которые абсорбируются и метаболизируются при первом прохождении через печень (Tracy 1998). Поэтому, системные побочные эффекты менее вероятны. Системные стероиды имеют “доступ” к среднему уху, (хотя в небольшой концентрации), в то время как интраназальные топические стероиды, например, оказывают противовоспалительный эффект только на слизистую оболочку глоточного устья слуховой трубы, модулируя ее функцию, но не достигают барабанной полости, и клеток сосцевидного отростка. Кроме того, учитывая, что высокие дозы стероидов могут вызвать более серьезные побочные эффекты, а иногда стероиды строго ограничены для применения у определенной группы пациентов, предпочтение отдается местной доставке лекарств в среднее ухо. В нашем исследовании методом местной доставки кортикостероидов в среднее ухо является транстимпанальное введение последних в барабанную полость с помощью транстимпанальных инъекций (ТТИ).

Цель исследования

Совершенствование методов лечения экссудативного среднего отита с применением транстимпанальных инъекций дексаметазона.

Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Дать клиническое обоснование для применения методики транстимпанальных инъекций дексаметазона в лечении больных с экссудативным средним отитом;
2. Определить зависимость эффективности исследуемого метода от длительности, характера течения экссудативного среднего отита (первичный или рецидивирующий) и наличия в анамнезе тимпаностомии;
3. Установить корреляционную связь между длительностью, характером заболевания (первичный или рецидивирующий), наличием в анамнезе тимпаностомии и количеством транстимпанальных инъекций, необходимых, для восстановления аудиологических показателей;
4. Оценить вероятность рецидива экссудативного среднего отита после лечения транстимпанальными инъекциями дексаметазона и тимпаностомией в 12-месячном периоде наблюдения.

Научная новизна результатов диссертационной работы

Доказана эффективность транстимпанальных инъекций дексаметазона в лечении экссудативного среднего отита, как малоинвазивного метода лечения. Установлена корреляционная связь между длительностью течения экссудативного среднего отита и эффективностью транстимпанальных инъекций дексаметазона, что явилось основой для прогнозирования эффективности предложенного метода в зависимости от продолжительности течения заболевания и построения алгоритма ведения пациентов с экссудативным средним отитом. Особый научный интерес представляет определение безрецидивного периода заболевания у пациентов после транстимпанальных инъекций дексаметазона ($11,4 \pm 0,41$ (95% ДИ 10,6-12,2)) и у пациентов после шунтирования барабанной полости ($10,9 \pm 0,48$ (95% ДИ 10,0-11,9)), что еще раз

подтверждает идею высокой эффективности транстимпанальных инъекций в лечение экссудативного среднего отита и позволяет рекомендовать предложенный метод с целью сокращения возможных последующих рецидивов заболевания.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Доказано, что транстимпанальные инъекции с введением дексаметазона являются эффективным минимально инвазивным методом лечения экссудативного среднего отита. Применение транстимпанальных инъекций дексаметазона в лечении экссудативного среднего отита позволит купировать воспалительный процесс на ранней стадии заболевания, тем самым сократить сроки лечения, снизить вероятность хронизации и последующих рецидивов экссудативного среднего отита, а также минимизировать необходимость тимпаностомий, что позволяет рекомендовать предложенный метод к внедрению в практику.
2. Установлено, что критерием эффективности для транстимпанальных инъекций дексаметазона является продолжительность течения экссудативного среднего отита, что явилось основой для прогнозирования эффективности предложенного метода и построения алгоритма лечения данного заболевания.

Практическая значимость диссертационной работы

На основании полученных данных о результатах лечения больных с экссудативным средним отитом транстимпанальными инъекциями дексаметазона, обосновано применение данной методики. Доказана эффективность и безопасность исследуемого метода лечения. Данный вид лечения позволяет снизить рецидивы заболевания, сократить сроки лечения, избежать необходимости госпитализации. Разработанный алгоритм лечения

пациентов с экссудативным средним отитом позволит врачам амбулаторного звена поэтапно и по единому протоколу оказывать медицинскую помощь пациентам с данной патологией, начиная с минимально инвазивных и безопасных методов, и только при неэффективности последних прибегать к более инвазивным.

Степень достоверности результатов, проведенных соискателем ученой степени исследований

Результаты исследования получены в ходе обследования и лечения 73 ушей (65 пациентов), которые составили первую и вторую группы. Обследование пациентов проводили с использованием современной техники: микроскоп Carl Zeiss Pico (Германия, 2016), импедансного аудиометра Impedance audiometer AZ26 (Дания, 2016) и аудиометра Interacoustics AC40 (Дания, 2015).

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается использованием современных методов статистической обработки полученных данных. Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием современного пакета статистических программ SPSS, версия 16.0.

Достоверность данных подтверждается актом проверки первичного материала от 02.02.2021.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №7 от 14 мая 2019 года).

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 3.1.3. – Оториноларингология (медицинские науки), и областям исследования: п.3 – «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения ЛОР-заболеваний и внедрение их в клиническую практику», так как направлено на изучение малоинвазивного метода лечения экссудативного среднего отита с целью повышения эффективности лечения пациентов с данной патологией, а также разработку и усовершенствование методов профилактики рецидивизма экссудативного среднего отита, что соответствует пункту п.2 – «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний».

Личный вклад автора

Автор лично провел анализ современной и отечественной литературы по изучаемой проблеме. На основании этого автором сформулирована цель, и соответствующие ей задачи исследования, разработан дизайн и определена методология проведения работы.

Автор лично проводил хирургическое вмешательство и манипуляции, наблюдение пациентов после лечения, анализ данных обследования пациентов, статистическую обработку и интерпретацию полученных результатов. Основные положения, выносимые на защиту и выводы диссертационной работы сформулированы автором самостоятельно. Результаты исследования представлены автором в виде публикаций и научных статей, доложены на Российских и международных конференциях и оформлены в виде диссертации.

Внедрение результатов диссертационной работы в практику

Результаты исследования и транстимпанальный метод лечения больных с ЭСО внедрены в практику работы отделения оториноларингологии Центральной клинической больницы Гражданской авиации, клиники «ПРОФЛОРЦЕНТР» г.

Москвы. Результаты работы включены в учебный процесс кафедры оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, научно-практические положения диссертации используются в лекционном курсе, практических семинарах.

Апробация диссертационной работы

Диссертация апробирована на расширенном заседании кафедры оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО совместно с отделением оториноларингологии ЦКБ Гражданской Авиации 24.09.2021 (протокол № 3).

Научные публикации по теме диссертации

По материалам исследования опубликованы 3 печатные работы в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 2-х глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 13 таблицами и 22 рисунками. Список литературы представлен 134 источниками, из них 12 отечественных и 122 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1.

Транстимпанальный инъекционный метод лечения экссудативного среднего отита с применением стероидов (Обзор литературы)

В настоящее время из разнообразных форм острого и хронического воспаления среднего уха у взрослых пациентов наиболее часто встречается ЭСО. В России в структуре общей заболеваемости средними отитами ЭСО составляет более 46% [3].

Чаще всего ЭСО диагностируется у детей младше пяти лет. Более 90% детей переносят хотя бы один эпизод ЭСО в возрасте до 10 лет, большинство из них в возрасте от 6 месяцев до 4 лет. В отличие от исследований на детях, в настоящее время в немногих исследованиях сообщается о частоте возникновения ЭСО у подростков и взрослых. В целом из-за уникального анатомического строения детской ЕТ заболеваемость у взрослых может быть ниже, чем у детей. Однако в своем исследовании F. Yang и соавторы обнаружили, что взрослые с данной патологией также нередко обращаются за медицинской помощью [10].

В большинстве случаев ЭСО – это первичный процесс, который может саморазрешиться в течение 3-х месяцев [11], тогда как в 25% случаев заболевание может иметь рецидивирующее течение с различной степенью потери слуха или другими сопутствующими симптомами.

ЭСО рассматривается как вялотекущий патологический процесс, характеризующийся скоплением в барабанной полости и клетках сосцевидного отростка серозно-слизистого отделяемого, отсутствием болевого синдрома и дефекта б/п, сопровождающийся снижением слуха [12].

Согласно M. Tos различают три стадии в развитии ЭСО:

- первичная – стадия начальных метапластических изменений слизистой оболочки; клинические симптомы слабо выражены и обусловлены тубарной дисфункцией;
- секреторная стадия – происходит метаплазия эпителия, резко возрастает число бокаловидных клеток и активных слизистых желез, слизистая оболочка становится резко утолщенной;
- стадия дегенерации – восстанавливается функция слуховой трубы, сокращается число бокаловидных клеток и слизистых желез, уменьшается секреция, разрешается процесс воспаления; на этой стадии также возможно развитие адгезивного процесса в барабанной полости [13].

Н. С. Дмитриев с соавторами выделяют 4 стадии ЭСО – катаральную (продолжительностью до 1 месяца), секреторную (от 1 до 12 месяцев), мукозную (от 12 до 24 месяцев), фиброзную (более 24 месяцев). Однако данные выводы не подтверждены какими либо научными доказательствами [14].

В течении ЭСО выделяют острый период – до 3 недель, подострый – до 8 недель, хронический – более 8 недель [15]. Это деление условно, так как ЭСО не имеет специфической клинической симптоматики. Как правило врач сталкивается уже с имеющимся фактом снижения слуха и наличием экссудата в среднем ухе. Клинически, ЭСО, на начальных стадиях протекает без выраженной симптоматики, особенно у детей, и может быть выявленным достаточно поздно. Пациенты предъявляют жалобы на заложенность уха, снижение слуха, в том числе и при изменении положения головы, чувство давления, переливания жидкости в ухе, а также аутофонию – резонанс собственного голоса в больном ухе [16].

1.1. Этиопатогенез экссудативного среднего отита

Для нормальной функции среднего уха парциальное давление воздуха в полости среднего уха должно поддерживаться на уровне атмосферного [17]. Любая разница между этими двумя показателями может привести к смещению и втяжению б/п, к ограничению ее подвижности, изменению механизма передачи звуковой волны. Обмен газов имеет основополагающее значение для функциональной сохранности клеток слизистой оболочки барабанной полости, а нарушение аэрации среднего уха вызывает воспалительные изменения в слизистой оболочке. В условиях недостаточной вентиляции под воздействием отрицательного давления формируется отек слизистой оболочки среднего уха. Понижение давления в барабанной полости вызывает, в свою очередь, венозный стаз, расширение сосудов и увеличение проницаемости их стенок, что приводит к трансудации [18]. Если механизмы, способствующие нарушению аэродинамики среднего уха, имеют рецидивирующий характер, хронический воспалительный процесс приводит к метаплазии слизистой оболочки с пролиферацией и гиперфункцией бокаловидных клеток, вследствие чего усиливается выработка секрета, и на фоне нарушения мукоцилиарной активности клеток слизистой оболочки как ЕТ, так и барабанной полости, секрет не дренируется, заполняя полость среднего уха [19].

Дисфункция ЕТ долгое время считалась важным фактором в патогенезе ЭСО у взрослых и детей. В одном из исследований наблюдали нарушение функции активного открытия ЕТ у взрослых пациентов с ЭСО; 46% из них имели органическую обструкцию ЕТ [20].

Однако в недавних исследованиях о регуляции газообмена в среднем ухе большее внимание уделяется слизистой оболочке полостей среднего уха, особенно сосцевидного отростка, так как именно в сосцевидном отростке

осуществляется трансмукозальный газообмен. Трансмукозальный газообмен — это пассивный трансфер газов между воздушным пространством и капиллярами слизистой оболочки среднего уха. По данным L. Hergils и B. Magnuson, адекватная вентиляция и аэрорегуляция среднего уха поддерживается функцией трансмукозального газообмена. Для осуществления нормального газообмена важны несколько факторов: парциальное давление в сосцевидном отростке, пневматизация клеток сосцевидного отростка, состояние слизистой оболочки среднего уха (толщина, общая площадь и т. Д.). Сосцевидный отросток занимает большую часть среднего уха, имеет многочисленные разделенные клеточные воздушные пространства, что значительно увеличивает площадь слизистой оболочки относительно его объема. Слизистая оболочка сосцевидного отростка состоит из тонкого слоя плоских или кубовидных эпителиальных клеток с рыхлой и высоковакуляризированной субэпителиальной тканью, которая также, по-видимому, повышает эффективность газообмена [21]. Следовательно, данная функция угнетается как при изменении слизистой оболочки (отечность, грануляции, фиброзирование и т. д.), так и при уменьшении объема воздушного пространства среднего уха (заполнение барабанной полости или клеток сосцевидного отростка экссудатом (при ЭСО), рубцовой тканью, холестеатомой и т. Д.). В вышеперечисленных случаях увеличивается расстояние между полостью среднего уха и капиллярами [22]. Таким образом, измененная слизистая оболочка, как в барабанной полости, так и в клетках сосцевидного отростка, теряет свою функцию газообмена, приводя к дальнейшему развитию воспалительного процесса.

В одной из опубликованных работ у 19 пациентов из 98 с ЭСО была выполнена компьютерная томография височных костей. На срезах в аксиальной и фронтальной проекциях у всех пациентов в барабанной полости определялся

патологический субстрат, распространяющийся на клетки сосцевидного отростка [23]. Как показал Park et al. В своей работе, изменение толщины слизистой оболочки среднего уха на 6 мм приводит к изменению давления на 1кПА [24].

Проведя клинические исследования, D. Cohen, D. Raveh, U. Peleg, Y. Nazarian и R. Perez [25] предположили, что воздух в среднем ухе вырабатывается слизистой оболочкой, а функция ЕТ состоит в том, чтобы дренировать слизь и вывести избыток воздуха из полостей среднего уха, быстро выравнивая давление. Другие авторы [26-28], также, в ходе своих клинических исследований пришли к выводу, что воздух генерируется в среднем ухе и эвакуируется через ЕТ во время глотания вместе со слизью. R.A. Buckingham [29] и др. [30,31] также наблюдали, что воздух генерируется в среднем ухе, создавая слегка положительное давление внутри.

Благодаря вышеперечисленным наблюдениям можно предположить, что возникновение отрицательного давления в среднем ухе является результатом нарушения газообмена через слизистую оболочку, а нарушение функции ЕТ становится причиной того, что полость среднего уха заполняется избытком серозного содержимого, так как ЕТ не в состоянии вывести патологическое отделяемое из среднего уха, при этом сохраняя функцию открытия и закрытия.

Помимо слизистой оболочки, в регуляции газообмена среднего уха важны объем и пневматизация сосцевидного отростка. J. Sade, C. Fuchs [32] изучали пневматизацию сосцевидного отростка у взрослых пациентов с ЭСО и обнаружили связь между пониженной пневматизацией сосцевидного отростка и хроническим течением заболевания. Авторы убеждены, что плохая пневматизация сосцевидного отростка (объем менее 6 см²) предрасполагает к развитию отрицательного давления в среднем ухе и является фактором риска в развитии ЭСО. В результате данного исследования выяснилось, что ЭСО в 52,2%

случаев встречается у пациентов с пониженной пневматизацией сосцевидного отростка (объем менее 6 см²); в то же время у пациентов с хорошей пневматизацией (объем 6 см² и выше) — в 20% случаев.

Отрицательное давление является общей чертой различных форм среднего отита, [33, 34], а его регулирование (или буферизация), по-видимому, не может происходить в отсутствие адекватной пневматизации сосцевидного отростка.

Такая последовательность, вероятно, связана с физиологической ролью пневматизированного сосцевидного отростка регулировать нарушение давления в среднем ухе. Контроль давления среднего уха сосцевидным отростком и системой его воздушных клеток прекрасно экспериментально продемонстрировали S.H. Richards, G. O'Neill, F. Wilson [35].

Таким образом, пневматическая система сосцевидного отростка является так называемым буфером давления среднего уха. Среднее ухо с пониженной пневматизацией сосцевидного отростка лишено такой физиологической функции, и поэтому склонно к развитию отрицательного газового баланса и развитию хронических последствий (не только ЭСО, но и ретракций барабанной полости).

Подводя итог вышеизложенному, можно сделать вывод, что в этиопатогенезе ЭСО, наряду с дисфункцией ЕТ, возможно, даже большую роль у взрослых пациентов играет нарушение пневматизации сосцевидного отростка, изменения слизистой оболочки среднего уха, которые приводят к дальнейшему развитию заболевания и хронизации процесса. Эти патогенетические факторы являются важными аспектами в патогенезе ЭСО, что нужно учитывать при выборе тактики лечения больных с ЭСО.

1.2. Лечение

Лечение ЭСО все еще является спорным вопросом [36,37], так как общепринятые подходы к лечению не приводят к удовлетворительному и долгосрочному облегчению симптомов [38-40].

К консервативным методам лечения относятся: метод активного наблюдения (Active observation), системные или топические стероиды, антибиотики, антигистаминные препараты, деконгестанты [41], продувание слуховых труб, катетеризация слуховой трубы.

Однако, антибиотики, противоотечные и антигистаминные препараты, не имеют доказанной эффективности, кроме того потенциально вредны и имеют побочные эффекты.

В соответствии с практическими рекомендациями ААП (Американская академия педиатров), выжидательная тактика с активным мониторингом теперь является признанной рекомендацией в лечении ЭСО у детей. Однако тактика выжидания не всегда должна применяться к детям старшего возраста и взрослым, в некоторых случаях это имеет такие риски как снижение слуха, нарушение речи или способности к обучению.

1.2.1. Консервативное лечение

- **Деконгестанты и антигистаминные препараты**

Вышеперечисленные препараты раньше были достаточно популярными в лечении ЭСО, однако проведенные клинические исследования показывают, что эти препараты ни отдельно, ни в комбинации с антибактериальными, не имеют эффективности [42-46].

- **Антибактериальная терапия**

Есть множество опубликованных работ посвященных эффективности антибиотиков при ЭСО. Большинство из них доказывают кратковременную эффективность этих препаратов [47].

Е.М. Mandel и соавторы провели рандомизированное, двойное-слепое исследование, на предмет сравнения эффективности антибиотиков с плацебо, которое показало, что, хотя антибактериальная терапия часто приводит к дренированию экссудата из среднего уха, но у большинства этих пациентов через 3 месяца после лечения отмечается рецидивирование заболевания [48]. Более того, из ряда групп антибиотиков, применяемых в исследовании: амоксициллин, эритромицин + сульфасфуразол, цефаклор, только амоксициллин оказался эффективнее, чем плацебо. Есть вероятность, что такие результаты получены в связи с тем, что ЭСО может быть промежуточной стадией как развития острого среднего отита, так и стадией разрешения последнего.

Есть ряд других исследований, доказывающих низкую эффективность антибактериальных препаратов при ЭСО [49-51].

- **Стероиды**

Поскольку в основе патогенеза ЭСО лежит воспаление, приводящее к отеку и увеличению продукции секрета, то основным медикаментозным средством лечения данной патологии являются глюкокортикостероиды.

Системные стероиды широко применяются в лечении ЭСО, так как они оказывают значительный противовоспалительный эффект на слизистую оболочку среднего уха, ЕТ, улучшая функцию последней и приводят к выведению жидкости из барабанной полости. Кроме того, они усиливают трансэпителиальный транспорт натрия в среднем ухе, что еще больше

способствует удалению жидкости из полостей среднего уха за счет снижения отека [52].

Предполагается, что стероиды стабилизируют нарушение фосфолипидных мембран, предотвращают образование арахидоновой кислоты и связанных с ней медиаторов воспаления [53]. Кроме того, стероиды могут также способствовать удалению жидкости из среднего уха, уменьшать выработку муцина и таким образом улучшать функцию ЕТ [54].

Стероидные препараты (системные или топические) используют с целью скорейшей эвакуации секрета и таким образом способствуют восстановлению нормального функционирования воздушных пространств среднего уха [55].

Топические стероиды

Интраназальные топические стероиды эффективны у пациентов с ЭСО и с сопутствующим аллергическим ринитом, потому что они воздействуют на воспалительный компонент аллергического ринита, который может быть фактором, способствующим развитию ЭСО [56]. Исследования подтверждают концепцию, что среднее ухо и ЕТ, в частности, являются частью общих воздухоносных путей у атопичных пациентов. При аллергическом рините повышается уровень эозинофилов, CD3 Т клеток, IL-4, и РНК мессенджера для IL-5 по всей длине ЕТ. Кроме того, топические интраназальные стероиды имеют значительную эффективность у детей с гипертрофией аденоидов и широко применяются в педиатрии [57,58]. Однако, при длительном применении, эти препараты могут иметь потенциальные побочные эффекты: от носовых кровотечений, сухости в носу, жжения, раздражения слизистой глотки до потенциально серьезных проявлений, таких как, изъязвления, атрофия слизистой

носа и перфорация носовой перегородки [59]. Последнее, как правило, связано с их неправильным применением пациентом.

Биодоступность топических стероидов различна: 1% для флутиказона и маметазона, 34% для будесонида, 44% для беклометазона и 49% для флунизолида [60]. Но, как было доказано в длительных исследованиях, в рекомендуемых дозах интраназальные стероиды имеют минимальные системные эффекты. В частности, по флутиказону, эти утверждения основаны на данных рандомизированного контролируемого исследования на детях в возрасте от 3 до 9 лет, которые получали интраназально флутиказон 200мг / сут в течение 1 года. Что касается мометазона (MF), по данным V. Chur, C.B. Mall, P. Stryszak, A. Teper, местное применение препарата не имеет системных эффектов даже в удвоенных дозах. В рекомендуемых дозах (200 мкг в день) препарат безопасен как для детей, так и для беременных женщин [61,62]. Однако рекомендаций по лечению ЭСО этими препаратами нет, их применение относится к off label и действующее вещество не может достигнуть барабанной полости.

Системные стероиды

Роль системных стероидов в лечении ЭСО является предметом постоянных дискуссий, результаты различных исследований касательно эффективности этих препаратов при ЭСО достаточно противоречивы, но большинство из них указывают на эффективность системных стероидов в краткосрочной перспективе.

Основываясь на данных исследований *in vitro* и на животных Buchman et al. Сообщают, что стероиды способствуют разрешению экссудата из среднего уха при ЭСО [63,64].

N.A. Francis и соавторы провели двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в группах детей в возрасте от 2-х до 8-и лет с

двусторонним ЭСО и длительностью процесса не менее 3-х месяцев. Дети были распределены на 2 группы: группа пациентов, получающая стероиды (преднизолон 7 дней) и вторая группа - плацебо. После короткого курса стероидной терапии в первой группе у 7% детей показатели слуха значительно улучшились на пятой недели после рандомизации, но в то же время существенных различий слуха между двумя группами через 6 и 12 месяцев после рандомизации не было выявлено [65].

A. Hussein в своем исследовании, в группе детей от 2 до 11 лет (290 детей) с двусторонним ЭСО, с тимпанограммой типа В и снижением слуха более чем на 20 дБ, также доказал, что системные стероиды приводят к быстрому разрешению ЭСО. Авторы данного исследования не рекомендуют топические интраназальные стероиды после получения системных, так как в исследовании не наблюдали значимую эффективность применения этих препаратов после системных стероидов. Учитывая значительное количество детей, включенных в исследование эти данные звучат убедительно [66].

Mohammad Waheed El, Anwar et al., провели схожее исследование, сравнивая эффективность системных стероидов (преднизолон по 5 мг - 3 недели) с интраназальными стероидами (мометазон фуруат по одной дозе однократно в день - 3 недели) и интраназальным солевым раствором. В результате исследования эффективность системной стероидной терапии оказалась очевидной [67].

Проводя метаанализ шести рандомизированных клинических испытаний (n=264 детей) R.M. Rosenfeld, E.M. Mandel, C.D. Bluestone доказали, что применение системных стероидов в течение 7–14 дней, в 3,6 раза чаще приводят к разрешению экссудата по сравнению с контрольной группой (группа-плацебо) [68]. Также доказано, что как системные, так и топические интраназальные

стероиды по отдельности или в комбинации с антибиотиком приводят к более быстрому разрешению ЭСО в краткосрочной перспективе [69].

1.2.2. Хирургический подход лечения экссудативного среднего отита

Хирургическое лечение, направленно на удаление патологического содержимого из среднего уха и решает две основные задачи: быстрое выравнивание тимпанального давления и эвакуацию отделяемого, в первую очередь из барабанной полости. Безусловно, оно рекомендовано при неэффективности консервативной терапии и сроках заболевания от 2–4 недель и более [70].

К хирургическим методам лечения относятся: парацентез, шунтирование барабанной полости (установка вентиляционной трубки, тимпаностомия) с/без одновременной аденоидэктомией у детей, миринготомия, баллонная дилатация слуховых труб [71].

Миринготомия (парацентез, тимпанотомия) – это хирургическое вмешательство, при котором производится разрез барабанной перепонки с лечебно-диагностической целью [72], который самопроизвольно закрывается в течении 24 часов. Этого времени не всегда достаточно для очищения барабанной полости и клеток сосцевидного отростка от экссудата.

Современным методом является лазерная миринготомия, при котором с помощью СО-2 лазера создается искусственная перфорация в задне-нижнем квадранте б/п, что обеспечивает вентиляцию среднего уха в течении 2-3 недель в зависимости от диаметра перфорации. Преимущество лазерной миринготомии заключается в том, что перфорация сохраняется на более длительный срок, чем при обычной миринготомии, что создает условия для длительной вентиляции среднего уха, эвакуации экссудата из барабанной полости и очищения клеток сосцевидного отростках [73].

Шунтирование барабанной полости (тимпаностомия, установка вентиляционных трубок) является хирургическим методом лечения ЭСО, и как правило применяется при повторном наполнении барабанной полости экссудатом, при неэффективности консервативных методов лечения, при отсутствии эффекта после неоднократного парацентеза. Оно заключается в установке вентиляционных трубок в барабанную перепонку для восстановления давления в среднем ухе и улучшения оттока экссудата, что позволяет осуществить транстимпанальное введение различных лекарственных препаратов в течение определенного времени [74].

Установка тимпаностомических трубок является наиболее распространенной амбулаторной операцией, и является главной причиной применения общего наркоза среди детей в Соединенных Штатах [75]. Каждый год 667 000 детей младше 15 лет подвергаются шунтированию барабанной полости (ШБП), на которое приходится более 20% всех амбулаторных операций в этой группе. К 3 годам почти у каждого 15-го ребенка (6,8%) в барабанной перепонке имеются тимпаностомические трубки (шунты) [76,77].

Критерии проведения данного вмешательства различаются в зависимости от протоколов лечения той или иной страны. Контроль результата осуществляется путем повторной аудиометрии и тимпанометрии, после удаления вентиляционных трубок [78].

Наряду с тимпанотомией, в современных клиниках проводится одномоментная баллонная дилатация слуховых труб (тубопластика) для восстановления нарушенной вентиляции среднего уха при ЭСО [79].

Что касается осложнений после ШБП, то оторрея является самой часто встречающейся из них, кроме того может возникнуть окклюзия вентиляционной трубки грануляциями, рубцовой тканью, преждевременная экструзия трубки,

инфицирование среднего уха (2–26%), стойкая перфорация барабанной перепонки (3%), а в долгосрочной перспективе возможно формирование тимпаносклероза (39–65%), ретракций барабанной перепонки (21%), ателектаза (28%), сегментарной атрофии (16–75%) и холестеатомы (1%) [80,81].

Помимо вышеперечисленных осложнений ШБП не всегда приводит к разрешению воспалительного процесса, оториноларингологи разных стран часто сталкиваются с проблемой рецидивирования ЭСО, с частотой от 9,1% до 59% случаев [8]. Рецидивирование ЭСО после экстрезии шунта чаще встречается при краткосрочном нахождении шунтов [82]. Но, с другой стороны, использование долговременных вентиляционных трубок несет риск таких осложнений, как стойкая перфорация барабанной перепонки, тимпаносклероз, и даже образование холестеатомы [83]. Отдельной темой для обсуждения является проблема колонизации микроорганизмами поверхности медицинских изделий (протезов, катетеров, имплантов) [84,85] и ЛОР - органов с образованием биоплёнок [86,87]. Осложнения после шунтирования б/п встречаются чаще, чем те, которые будут иметь место при спонтанном разрешении воспалительного процесса без шунтов [88].

Долгие годы превалировало мнение, что кратковременное ношение шунта у детей с дисфункцией ЕТ сокращает дальнейшие осложнения [89-92]. Несмотря на это, предыдущие наблюдения указывали, что шунты не только не защищают ухо от ретракций, в частности в область аттика, но и приводят к атрофическим изменениям в *pars flaccida* и *pars tensa* [93-96]. Более того, доказано, что в долгосрочной перспективе, ношение шунта не оказывает положительное влияние на развитие ребенка (формирование речи) [97-101].

Доказано, что ШБП (по сравнению с тактикой выжидания и наблюдения) улучшает пороги слышимости в период ношения шунта (первые 1- 3 месяцев).

Однако, при дальнейшем наблюдении этих пациентов, авторы обнаружили, что через 12- 24 месяца в первой группе пациентов, которым было выполнено ШБП и во второй группе, у которых воспалительный процесс разрешился спонтанно, без терапии, слух не отличается [102]. Это неудивительно, учитывая данные, которые указывают, что частота хирургического вмешательства снизилась от 43 300 до менее 25 300 операций в период 1994 -2009 гг. [103].

В ранних публикациях некоторые авторы попытались определить эффективность ШБП в долгосрочной перспективе. В одной из этих работ D.W. Skinner, T.H. Lesser, S.H. Richards [94] провели рандомизированное исследование с участием детей с двусторонним рецидивирующим ЭСО, где на одно ухо дети носили шунт, на другом – нет (выжидательная тактика). В 15-ти летнем возрасте развитие холестеатомы на оперированном ухе составляло 6,5%, тогда как, на другом ухе до - 0%. Тем самым, авторы пришли к выводу, что ношение шунта при рецидивирующем ЭСО не улучшает состояния ушей в долгосрочной перспективе, а может быть фактором риска развития хронического среднего отита с или без холестеатомы. Такой же вывод сделали A.B. Jason, J. Paradis, P. Nguyen, F. Stephen, проведя исследование в период от 1994-2013гг. с участием детей до 18 лет (193,880 детей) с ЭСО с или без ШБП, авторы доказали, что дети, которые в анамнезе хотя бы однократно имели ШБП, в дальнейшем им могли выполнять тимпаноластику, оскулоластику, аттикотомию или мастоидэктомию [104].

Таким образом, существует необходимость в разработке малоинвазивного метода воздействия на слизистую оболочку барабанной полости и сосцевидного отростка с целью скорейшего восстановления аэрации этих структур, снижению отека и эвакуации экссудата, по котором будет происходить воздействие на

основные механизмы этиопатогенеза ЭСО с минимальным риском возможных осложнений.

1.2.3. Транстимпанальный метод введения препаратов

В настоящее время большое внимание уделяется малоинвазивной местной доставке (транстимпанальный метод) стероидов в среднее и внутреннее ухо. Гемато-лабиринтный барьер является значительным препятствием для достижения удовлетворительных концентраций стероидов в лабиринте и среднем ухе при использовании нетоксичных доз стероидов. Более высокие дозы системных стероидов будут вызывать более серьезные побочные эффекты, а иногда могут быть строго ограничены для применения у некоторых пациентов с определенными заболеваниями. В настоящее время транстимпанально стероиды вводятся в барабанную полость как повторными инъекциями, так и через установленную вентиляционную трубку (шунт). Введение шунтов естественно освобождает от необходимости повторных инъекций и визитов к врачу и позволяет самостоятельно пользоваться ушными каплями в домашних условиях, но как указывалось выше, установка вентиляционных трубок не является безопасным вмешательством и связана с рисками развития осложнений, а часто для ее проведения требуется госпитализация.

В связи с этим, методика ТТИ стероидов может оказаться малоинвазивной и высоко эффективной. Применение данной методики возможно позволит улучшить результаты терапии сократить сроки лечения, минимизировать нежелательные явления и осложнения в лечении больных с ЭСО, благодаря достижению оптимальной концентрации стероидов в барабанной полости и избегая побочных эффектов стероидов от системного применения [105,106]. Данная методика на сегодняшний день широко применяется в лечении заболевания внутреннего уха, таких как внезапная или острая сенсоневральная

тугоухость, при ушном шуме и болезни Меньера, поскольку позволяет достичь высоких доз стероидов непосредственно в очаге поражения, избегая побочных эффектов системного применения [107-110]. В литературе описывается также транстимпанальное введение стероидов в круглое окно за 2ч до установки электрода при кохлеарной имплантацией с целью снизить вероятность последующего снижения слуха [111].

Опираясь на исследование Parnes и соавт., проведенное на животных для получения соответствующей информации о фармакокинетике различных стероидов, можно делать вывод, что дексаметазон является наиболее эффективным стероидом [112]. Кроме того, дексаметазон обладает самой высокой относительной противовоспалительной и самой низкой относительной минералокортикоидной активностью среди всех стероидов, благодаря чему становится наиболее подходящим “кандидатом” для транстимпанального введения [113]. Имеются также публикации, доказывающие отопротективную активность дексаметазона для предотвращения ототоксичности разных химиотерапевтических препаратов [114].

Инtratимпанальное применение дексаметазона (транстимпанальные инъекции) впервые описал А. Itoh в 1991 году в лечение болезни Меньера. У 80% пациентов, включенных в исследование, наблюдали уменьшение частоты головокружений, а у 74% - уменьшение ушного шума [115]. Другие исследования, проводимые для контроля головокружений при болезни Меньера с использованием инtratимпанальных стероидов, показали такие же положительные результаты [116-119].

Как указывалось выше, ТТИ наиболее известны в лечении идиопатической внезапной сенсоневральной тугоухости (ИВСНТ). Впервые об использовании ТТИ в лечении ИВСНТ описывал I. Stein в 1996 году [120]. Многочисленные

исследования показали, что транстимпанальное введение стероидов можно использовать как терапию первой линии, а также при неудовлетворительных результатах лечения системными стероидами для восстановления слуха при ИВСНТ [121-126]. Кроме того, имеются исследования, которые показали, что эффективность комбинированного применения стероидов, системно и местно, выше, чем применение каждого из методов в отдельности.

Несмотря на широкое применение методики ТТИ, работ, посвященных побочным эффектам после применения данной методики на сегодняшний день мало. Ни в одном из описанных исследований не наблюдались значимые осложнения со стороны наружного, среднего или внутреннего уха, такие как изменение кожи слухового прохода, разрыв или истончение цепи слуховых косточек, ототоксичность. Что касается системных побочных эффектов дексаметазона, Plontke и другие авторы отвергли возможность системной абсорбции препарата до клинически значимого уровня и риск тяжелых метаболических и эндокринных системных побочных эффектов, связанных с кортизолом (cortisol-related) при транстимпанальном введении препарата [127,128].

Нежелательные явления ТТИ включают мимолетное головокружение во время введения препарата, терпимая боль при инъекции, ощущение жжения, онемение языка. Все эти побочные явления были мимолетными и купировались самопроизвольно [129,130].

Причина головокружений после ТТИ в температуре вводимого раствора и кратковременной калорической реакции. Чтобы предотвратить калорическую реакцию со стороны внутреннего уха, рекомендуется разогреть ампулу до комнатной температуры перед введением препарата в барабанную полость.

Вторым возможным объяснением постинъекционных головокружений, гораздо более выраженных, является проникновение анестетика лидокаина в полукружные каналы через круглое окно. При наличии анестетика (10% лидокаина) в слуховом проходе перед инъекцией, все же, существует вероятность его попадания в барабанную полость и воздействие на внутреннее ухо через круглое окно.

Частота стойкой перфорации барабанной перепонки после ТТИ составляет 1,6% по данным M.C. Torf, D.W. Hsu и соавт. [131-133], однако, вероятно этот показатель зависит от состояния барабанной перепонки и диаметра инъекционной иглы.

Несмотря на малотравматичность, простоту выполнения ТТИ и потенциальное воздействие на основное звено патогенеза- воспаление слизистой оболочки полостей среднего уха, на сегодняшний день в литературе крайне мало публикаций о применении такой методики в лечении ЭСО. Одна из немногих работ, в которой использовали ТТИ при ЭСО в 2014, опубликовали Yang F., et al. В исследовании транстимпанальные инъекции будесонида проводили пациентам с ЭСО в возрасте старше 12 лет (суспензия будесонида для ингаляций, 2 мл/1 мг; Astra Zeneca Pty Ltd., Новый Южный Уэльс, Австралия). В конце терапии эффективность лечения определяли с помощью контрольной тонально-пороговой аудиометрии. У большинства пациентов субъективные и объективные данные улучшились: костно-воздушный интервал (КВИ) уменьшился до 10-20 дБ и/или пороги воздушной проводимости (ВП) в вышеуказанном диапазоне частот составляли 10 - 20 дБ [10].

Авторы Paksoy M., et. al. проводили не рандомизированное контролируемое исследование, направленное на изучение эффективности ТТИ дексаметазона в лечение пациентов с хронической дисфункцией евстахиевой трубы, имеющие в

анамнезе эпизоды экссудативного среднего отита. В результате данного исследования, пациенты, прошедшие лечение ТТИ дексаметазона, имели наиболее лучшие аудиологические показатели по сравнению с контрольной группой, прошедшей лечение консервативными методами (антибиотики, топические или системные деконгестанты) [134]. В период лечения, за исключением временного легкого головокружения и терпимой, мимолетной боли, серьезные осложнения, такие как повреждение барабанной перепонки, кровотечение, тимпаносклероз, инфицирование или стойкая перфорация барабанной перепонки не наблюдались.

Однако, таких работ в научной литературе крайне мало, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения транстимпанальных инъекций стероидов в лечении экссудативного среднего отита

Выводы

Подводя итоги вышеизложенному, можно сказать, что поиск менее инвазивных и более эффективных методов лечения ЭСО является весьма актуальной проблемой в оториноларингологии, так как общепринятые хирургические и консервативные методы лечения, не всегда приводят к полному разрешению воспалительного процесса, требуют длительного лечения, не исключают рецидивов и приводят к отдаленным последствиям.

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе клиники “ПРОФЛОРЦЕНТР” и оториноларингологического отделения ЦКБ Гражданской Авиации (г. Москва), и было направлено на решение следующих задач:

1. Дать клиническое обоснование для применения методики транстимпанальных инъекций дексаметазона в лечении больных с экссудативным средним отитом;
2. Определить зависимость эффективности исследуемого метода от длительности, характера течения экссудативного среднего отита (первичный или рецидивирующий) и наличия в анамнезе тимпаностомии;
3. Установить корреляционную связь между длительностью, характером заболевания (первичный или рецидивирующий), наличием в анамнезе тимпаностомии и количеством транстимпанальных инъекций, необходимых, для восстановления аудиологических показателей;
4. Оценить вероятность рецидива экссудативного среднего отита после лечения транстимпанальными инъекциями дексаметазона и тимпаностомией в 12-месячном периоде наблюдения.

2.1. Характеристика клинического материала

В исследование включены 73 уха (65 пациентов) с диагнозом ЭСО, из них 36 женщин и 29 мужчин. Возраст пациентов составил от 18 до 65 лет; средний возраст - 41,5 года. В зависимости от метода лечения пациенты были рандомизированы на две однородные группы: основная и контрольная.

Первая группа - пациенты, которым проводили лечение ТТИ дексаметазона. В данную группу вошли 31 человек (33 уха); из них 19 женщин и 12 мужчин. У 29 больных процесс носил односторонний характер, у двоих - двусторонний. Возраст пациентов составил от 19 до 65 лет; средний возраст - $45,3 \pm 5,88$ года. 11 человек в этой группе ранее имели эпизоды ЭСО, из них 7 пациентам ранее проводилось ШБП; из них 5 ШБП проводилось однократно, 1-му пациенту - двукратно, и 1-му - четырехкратно. Продолжительность заболевания до обращения у пациентов данной группы составила от 10 дней до 1,5 лет; средняя продолжительность - $64,2 \pm 42,84$ дня. У 9 пациентов имелись сопутствующие патологии полости носа и околоносовых пазух, из них:

- полипозный риносинусит (2 пациента);
- аспириновая триада (1 пациент);
- смещенная носовая перегородка с функциональным нарушением носового дыхания (5 пациентов);
- аллергический ринит (1 пациент).

У 8 пациентов выявили сопутствующие патологии среднего и внутреннего уха со стороны пораженного уха, из них:

- мирингосклероз (6 пациентов);
- сенсоневральная тугоухость (2 пациента).

Вторая группа - пациенты с ЭСО, которым выполняли ШБП. В данную группу вошли 34 пациента (всего 40 ушей) с ЭСО; из них 14 мужчин и 20 женщин. У 6 больных этой группы ЭСО носил двусторонний характер.

Возраст пациентов составил от 18 до 65 лет, средний возраст - $52,4 \pm 3,84$ года. 9 пациентов (33%) в этой группе ранее имели эпизоды ЭСО, из них 6 пациентам ранее проводилось ШБП: 4-м из них однократно, 1-му - двукратно, 1-му - трехкратно. Продолжительность текущего заболевания у пациентов данной

группы составила от 10 дней до 2-х лет; средняя продолжительность - $134,6 \pm 55,42$ дней. У 9-и пациентов (33%) имелись сопутствующие патологии полости носа (ОНП), из них:

- полипозный риносинусит (3 пациента)
- аспириновая триада (2 пациента),
- смещенная носовая перегородка с функциональным нарушением носового дыхания (4 пациента),
- аллергический ринит, круглогодичный (1 пациент).

У 5 пациентов имелись сопутствующие патологии пораженного уха, из них:

- мирингосклероз (3 пациента)
- сенсоневральная тугоухость (2 пациента)

28 пациентов 2-й группы проходили лечение в стационарных условиях в ЛОР-отделении ЦКБ Гражданской авиации, затем наблюдались амбулаторно, а 6 пациентам ШБП проводили в амбулаторных условиях.

Отбор пациентов проводили с учетом соответствия критериям включения/невключения.

Критерии включения

1. Диагноз ЭСО
2. Возраст пациентов от 18 лет до 65 лет;
3. Отсутствие признаков острого воспаления и дефекта барабанной перепонки;

Критерии не включения или исключения из исследования:

1. Новообразования полости носа, околоносовых пазух и носоглотки
2. Ранее проведенные радикальные операции на исследуемом ухе.

3. Иные сопутствующие патологии среднего и/или внутреннего уха на исследуемое ухо;

4. Тяжелые в стадии декомпенсации заболевания печени, почек и сердечно-сосудистой системы;

5. Тяжелое и декомпенсированное течение эндокринных заболеваний, включая сахарный диабет;

6. Системные, аутоиммунные заболевания;

7. Онкологические заболевания;

8. Беременность и период лактации;

9. Непереносимость дексаметазона

Все исследуемые лица были информированы о возможных побочных эффектах применяемых вмешательств. У каждого из них получено информированное согласие на принятие участие в данном исследовании.

В таблицах 1,2,3,4 представлено соответственно распределение пациентов по длительности симптомов, по возрасту, по характеру ЭСО, по наличию в анамнезе ШБП.

Таблица 1.

Распределение пациентов по длительности симптомов

Длительность симптомов	< 30 дней	от 30 дней до 6 месяцев	от 6 месяцев до 1 года	>1 года
Первая группа (ТТИ)	25	5	2	1
Вторая группа (ШБП)	11	18	3	3

Таблица 2.

Распределение пациентов по возрасту

группа/возраст	18-30лет	30-50лет	50-65лет
Первая группа (ТТИ)	8	9	14
Вторая группа (ШБП)	4	6	24

Таблица 3.

Распределение пациентов по характеру ЭСО
(первичный или рецидивирующий)

Характер ЭСО	первичный		рецидивирующий		Итоги (ушей)	
	число	процент	число	процент	число	процент
Первая группа (ТТИ)	11	33%	22	67%	33	100%
Вторая группа (ШБП)	9	22%	32	78%	41	100%

Таблица 4.

Распределение пациентов по наличию в анамнезе ШБП

Характер ЭСО	В анамнезе ШБП				Итоги (количество ушей)	
	было	%	не было	%		
Первая группа (ТТИ)	7	21%	26	78,7%	33	100%
Вторая группа (ШБП)	6	15%	34	85%	40	100%

При обращении пациенты предъявляли жалобы на заложенность уха. Данный симптом был обязательным у всех пациентов. Также в числе жалоб были ушной шум, аутофония, ощущение переливания жидкости в ухе.

2.2. Методы исследования

До начала лечения всех пациентов обследовали следующим образом:

- сбор жалоб, анамнеза (учитывали длительность симптомов, давность заболевания, обращался ли пациент ранее с подобными симптомами, проводились ли ранее мероприятия по лечению данной патологии, уточняли наличие в анамнезе тимпаностомии);

- стандартный оториноларингологический осмотр (передняя и задняя риноскопия, фарингоскопия, непрямая ларингоскопия);
- отомикроскопия, отоэндоскопия;
- эндоскопический осмотр носа и носоглотки с целью исключения новообразований и для выявления патологий, потенциально влияющие на носовое дыхание;
- аудиологическое обследование, включающее тональную пороговую аудиометрию (клинический аудиометр Interacuoustics AC40), которая позволяла определить тип и степень тугоухости, тимпанометрию (Impedance audiometer AZ26).

2.2.1 Тональная пороговая аудиометрия

Исследование проводили в специальной сурдокамере. Порогом звукопроведения считали наименьшее значение интенсивности звука, воспринимаемую испытуемым по меньшей мере в 50% предъявлений. Для предотвращения переслушивания использовали маскировку.

При тональной пороговой аудиометрии определяли ВП, костную проводимость (КП) и КВИ.

Тональные пороги слышимости выражали в децибелах (дБ) над порогом слышимости.

В ходе исследования оценивали изменения КВИ в диапазоне частот от 500 Гц до 4000 Гц.

2.2.2. Тимпанометрия

До начала исследования наружный слуховой канал тщательно очищали от ушной серы во избежание получения артефактов, так как серные пробки,

обтурирующие наружный слуховой проход, могут создать иллюзию ригидности б/п, в результате чего возможно появление псевдотимпанограммы типа В.

В настоящее время есть множественные классификации для интерпретации результатов, полученных тимпанограмм. В нашем исследовании мы применяли классификацию Jerger, по которой тип В, С2 указывают на наличие экссудата (ЭСО (+)), а тип А, С1 - на отсутствие экссудата в барабанной полости (ЭСО (-)).

2.3 Методы лечения

2.3.1 Транстимпанальные инъекции дексаметазона

Все пациенты ТТИ получали в амбулаторных условиях в ЛОР - кабинете на базе ЦКБ Гражданской Авиации.

ТТИ проводили под контролем микроскопа Carl Zeiss Pico.

Методика транстимпанальных инъекции. Для проведения данного вмешательства требовались следующие материалы: ушная воронка, отомикроскоп или отоэндоскоп, раствор 10% лидокаина, кусочек стерильной ватки, ушные микрощипцы, шприц 2мл, специальные спинальные иглы со срезом Квинке размером 25G, раствор дексаметазона 1мл/4мг, стерильная турунда. Манипуляцию проводили под местной аппликационной анестезией раствором 10% лидокаина.

Пациенту придавали полулежачее положение на спине, в кресле, с повернутой головой на 45° в сторону от врача. Перед вмешательством наружный слуховой проход обрабатывали 70% раствором этилового спирта, затем под контролем микроскопа (или отоэндоскопа) с помощью ушных микрощипцов проводили аппликацию 10% раствора лидокаина на б/п с помощью стерильной ватки на 15 минут. После анестезии проводили инъекцию в задне - нижнем квадранте б/п и вводили раствор дексаметазона в объеме до 1мл/4мг. После проведения вмешательства в слуховой проход устанавливали стерильную турунду. Пациент

находился в полулежачем положении около 30 минут после проведения ТТИ. После манипуляции пациента инструктировали следовать следующим рекомендациям: в течение 45 минут после вмешательства не зевать, не разговаривать, не жевать и не пить, а в течение суток избегать попадания в ухо воды.

ТТИ проводили

- однократно (в 18 случаях),
- двукратно (в 12 случаях),
- трехкратно (в 3 случаях)

Решение о проведении повторной инъекции принимали с учетом данных отомикроскопии, субъективных данных, а также повторной тимпанометрии. Интервал между инъекциями составил от трех до семи дней (в среднем 6,5 дней). При каждом вмешательстве определяли и регистрировали объем введенного препарата, непосредственные побочные эффекты (боль, зуд, отогеморрагия, заложенность уха, шум в ушах, головокружение и т. д.).

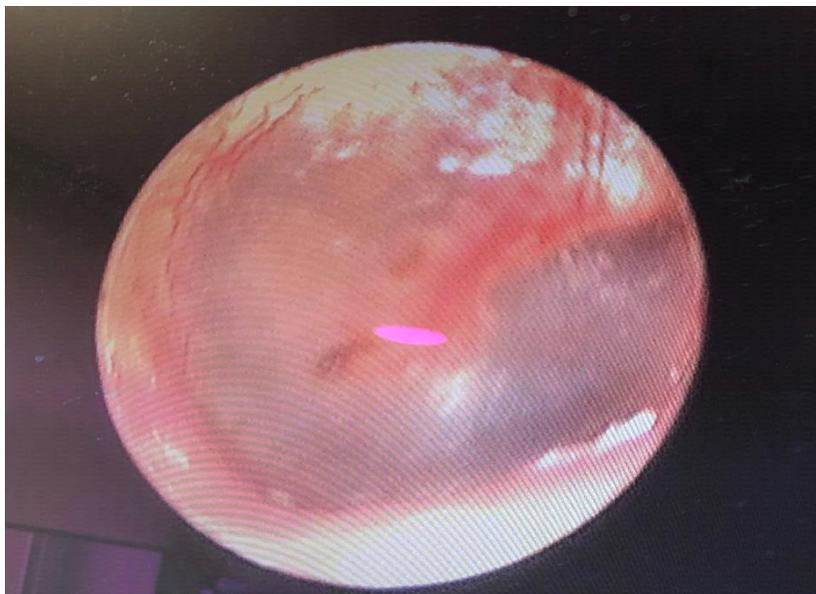


Рисунок 1. Место инъекции на б/п после первой инъекции

2.3.2. Шунтирование барабанной полости (*тимпаностомия, мириинготомия с установкой вентиляционной трубки*).

Всем пациентам ШБП выполняли под местной инфильтрационной анестезией 2% раствором лидокаина, который обеспечивает надежное обезболивание. ШБП проводили по стандартной технике выполнения, во всех случаях вмешательство проводили под отомикроскопическим контролем. Разрез б/п (миринготомию) проводили в задне - нижнем квадранте б/п, во избежание травматизации слуховых косточек и для облегчения оттока секрета. После выполнения разреза установили шунт. В качестве шунта (вентиляционных трубок) мы использовали стандартные титановые шунты «TUBINGEN» фирмы H. KURZ (Германия).

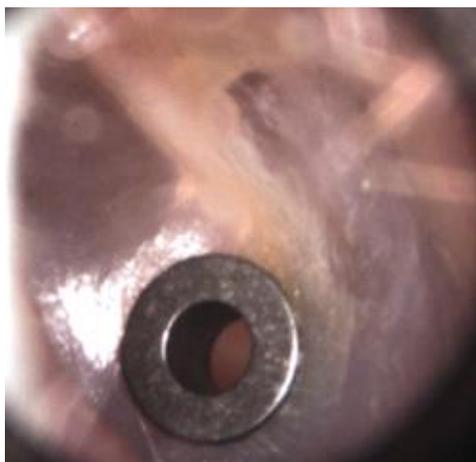


Рисунок 2. *Отомикроскопическая картина б/п после ШБП.*

2.4 Дизайн исследования

Нами проведено рандомизированное исследование в параллельных группах для оценки улучшения аудиологических показателей в результате лечения двумя методами:

1. Транстимпанальные инъекции дексаметазона - первая группа (31 человек, 33 уха);

2. Шунтирование барабанной полости - вторая группа (34 человека, 40 ушей).

Исследование проводили в период с 2018 по 2020 гг., срок наблюдения пациентов составил в среднем 12 месяцев.

Диагноз ЭСО устанавливали по данным субъективных жалоб пациентов (заложенность уха, снижение слуха, ощущение переливания жидкости в ухе, шум в ухе по типу “щелчка”), тимпанометрии (тип В, С2 с нормальным объемом слухового прохода), тонально-пороговой аудиометрии (КВИ>20дБ), отомикроскопии (изменения цвета б/п, просвечивание уровня жидкости или пузырьков за б/п, резкая втянутость б/п и т.д.). Для исключения сопутствующих патологий носа и носоглотки проводили эндоскопический осмотра полости носа, носоглотки.

Пациенты первой группы лечение получали в амбулаторных условиях. После проведенной ТТИ рекомендовали повторную явку через 3 дня для оценки динамики лечения и исключения осложнений (перфорация б/п, воспаление, геморрагия и т.д.). На 3-й день решение о проведении повторной ТТИ принимали на основании субъективных жалоб пациента, отомикроскопии и по данным повторной тимпанометрии.

Повторно ТТИ проводили при:

- сохранении жалоб на заложенность уха, ощущение переливания жидкости;
- наличие отомикроскопических признаков и неподвижности б/п;
- тимпанограмме тип В или С2.

При получении тимпанограммы тип С1 без субъективных жалоб пациента применяли выжидательную тактику до 7 дней, затем повторяли аналогичное обследование.

При улучшении аудиологических показателей повторную ТТИ не проводили, также ТТИ не проводили при отказе пациента от вмешательства.

В соответствии с вышеперечисленными критериями пациенты получали от 1 до 3 ТТИ.

Через 7 дней после последней ТТИ проводили контрольную ТПА и тимпанометрию.

Повторные явки проводили на 3 и 6 месяц после вмешательства, которые включали регистрацию жалоб пациентов, отомикроскопию.

Через 12 месяцев после последней ТТИ проводили контрольный осмотр для оценки состояния б/п, а также для получения информации о возможном рецидиве заболевания за этот срок.

Пациенты второй группы проходили лечение как в стационаре (28 человек) на базе ЛОР отделения ЦКБ Гражданской авиации, так и в амбулаторных условиях (6 человек) в клинике “ПРОФЛОРЦЕНТР” (г. Москва).

В стационаре пациенты находились от 2 до 4 дней, после завершения стационарного лечения наблюдались амбулаторно. Всем пациентам после ШБП назначили повторную явку на 3-й и 6-й месяц для регистрации жалоб и проведения повторной отомикроскопии. Во время повторных визитов оценивали состояние б/п, регистрировали такие осложнения таких, как закупорка шунта, преждевременное выпадение шунта и т.д. Шунт удаляли на 6-й месяц, если за этот срок не происходило самопроизвольное его выпадения. Через месяц после удаления/выпадения шунта проводили контрольную тимпанометрию и ТПА. Полученные данные регистрировали в индивидуальную карту пациента. Через 12 месяцев после удаления/выпадения шунта проводили контрольный осмотр для оценки состояния б/п, а также для получения информации о возможном рецидиве заболевания за этот срок.

В таблице 5 представлен дизайн исследования.

Таблица 5.

Дизайн исследования

Начало исследования	65 пациентов с ЭСО	Первая группа (ТТИ)	Вторая группа (ШБП)
	Сбор жалоб	+	+
	Отомикроскопия	+	+
	Тимпанометрия	+	+
	ТПА (первично)	+	+
День 1-ый	ТТИ	+	
	ШБП		+
День 3-й (±2)	Регистрация жалоб	+	+
	Отомикроскопия	+	+
	Тимпанометрия	+	-
	ТТИ (повторно)	+/-	
День 7-й (±2)	Регистрация жалоб	+	
	Отомикроскопия	+	
	Тимпанометрия	+	
	ТТИ (повторно)	+/-	
День 14-й (±2)	ТПА(контроль)	+	
	Тимпанометрия (контроль)	+	
Месяц 3-й	Регистрация жалоб	+	+
	Отомикроскопия	+	+
Месяц 6-й (±2)	Удаление шунта при наличии		+
	Отомикроскопия	+	+

Месяц 7-й	ТПА(контроль)		+
	Тимпанометрия (контроль)		
Месяц 12-й	Контрольный осмотр	+	
	Отомикроскопия	+	
	Сбор жалоб	+	
Месяц 18-й	Контрольный осмотр		+
	Отомикроскопия		+
	Сбор жалоб		+

2.5. Статистические методы обработки данных

Статистическую обработку полученных данных выполняли при помощи компьютерной программы SPSS, версия 16.0.

Для определения однородности двух групп по полу пациентов, по их возрасту, по наличию сопутствующих патологий носа, по характеру ЭСО (первичный или рецидивирующий), по длительности патологии и по наличию в анамнезе ШБП провели тест Манна-Уитни.

Таблица 6.

Результаты теста Манна-Уитни для определения однородности групп

Статистический анализ

	Пол	Возраст	Сопутствующие патологии носа и носоглотки	В анамнезе шунтирование	Длительность ЭСО	Характер ЭСО (первичный или рецидивирующий)
Манна-Уитни U	590.000	473.000	643.500	600.500	286.000	588.500
Вилкоксон W	1.151E3	1.034E3	1204.500	1420.500	847.000	1408.500
Z	-0.900	-2.076	-0.233	-0.962	-4.170	-1.026
Асимптотическая значимость (двусторонний)	0.368	0.038	0.816	0.336	0.000	0.305

Как показано в таблице 6, асимптотическая значимость выше уровня значимости 0.05 для пола пациентов, наличия сопутствующих патологий носа, характера ЭСО и наличия в анамнезе ШБП, что свидетельствует о том, что группы можно считать однородными по этим показателям. По возрасту и длительности патологии группы нельзя считать однородными. Из средних рангов следует (31.33, 41.68 и 25.67, 46.35 соответственно), что эти показатели статистически значимо выше в контрольной группе.

Для каждого количественного параметра были определены: среднее значение (M), среднеквадратическое отклонение (SD), ошибка среднего (m), интерквартильный размах (Q1-Q3), 95% доверительный интервал (ДИ), Количественные показатели представлены в виде $M \pm SD$.

С помощью программы Excel построили диаграммы, поясняющие разные терапевтические эффекты методов в основной и контрольной группах.

Перед проведением сравнительного анализа средних количественных данных в исследуемых группах проведя Q-Q анализ, убеждались в нормальности распределения соответствующих переменных.

Применяли методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента).

Для подтверждения гипотезы о наличии различий между количественными показателями, изменяющимися в динамике, применяли парный критерий Вилкоксона или t-критерий Стьюдента для зависимых выборок.

Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости).

Для определения статистически значимых изменений тимпанометрической кривой после лечения в первой и второй группах использовали U тест Манна-Уитни.

Для сравнения изменений КВИ в результате лечения в первой и второй группах использовали t-теста Стьюдента.

Среднее время дожития (безрецидивного периода) в 12-месячном периоде наблюдения определили с применением анализа дожития Каплана-Майера.

Прогностические критерии (предикторы) эффективности исследуемого метода определяли с помощью логистической регрессии.

ГЛАВА 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Критериями восстановления аудиологических показателей являлись:

- тимпанограмма тип А после лечения;
- КВИ уменьшился на более чем 20дБ в диапазоне частот 500-4000Гц или в результате лечения в данном диапазоне частот составил менее чем 10дБ.

3.1. Динамика изменений тимпанограммы в результате лечения ГТИ и ШБП

В нижеприведенной диаграмме показаны результаты тимпанограмм после лечения в процентном отношении по наблюдениям в первой и второй группах. По вертикальной оси отложена эффективность лечения в процентах. Исходя из данных диаграммы, в первой группе в 81,8% случаев тимпанограмма представлена типом А, в то время как, во второй группе всего 50% случаев ($p < 0,05$) (рисунок 3).

Статистическую значимость этого различия проверяли по U тесту Манна-Уитни. Так как асимптотическая значимость равна 0.005, таким образом на уровне значимости 0.05 нулевая гипотеза об одинаковой эффективности по тимпанограмме в группах отвергается. В первой группе отмечается статистически значимое восстановление тимпанограммы до нормы (тип А).



Рисунок 3. Результаты тимпанограмм в двух группах после лечения, где по горизонтальной оси отложены типы тимпанограмм в результате лечения, а по вертикальной - число ушей с соответствующим показателем в процентах

Как видим на диаграмме, у пациентов второй группы, подвергшихся ШБП, в результате лечения в 35% случаев тимпанограмма представлена типом С1, что вероятнее всего связано с фиброзно-склеротическими изменениями б/п и нарушением нормальной аэродинамики среднего уха в результате длительного нахождения шунта в б/п. У пациентов первой группы, прошедших ТТИ, в результате лечения в 81,8% случаев тимпанограмма восстановилась до нормы (тип А), что свидетельствует о том, что после ТТИ в б/п и полостях среднего уха не происходят значимые структурные и функциональные изменения, влияющие негативно на подвижность, эластичность б/п и газообмен среднего уха.

3.2. Динамика изменений аудиограммы

Расчеты по уменьшению КВИ в первой и второй группах провели по отдельности для частот от 500Гц до 4000Гц. Для сравнения этих показателей между двумя группами, определили среднее уменьшение КВИ в результате лечения для каждой группы отдельно, для частот от 500Гц до 4000Гц по отдельности. Групповое среднее уменьшение КВИ для соответствующих частот в первой и второй группах сравнивали по методу t-теста Стьюдента двух независимых групп по уровню значимости 0,05. Сначала проверили нормальность распределения указанного параметра в основной и контрольной группах с помощью Q-Q диаграммы в программе SPSS. Ниже представлены диаграммы Q-Q анализа (рисунки 4-11) уменьшения КВИ в результате лечения в первой и второй группах в диапазоне частот от 500 до 4000Гц.

Для первой группы получили следующие диаграммы (рисунки 4-7).

Рисунок 4.

Нормальная Q-Q диаграмма для 500Hz

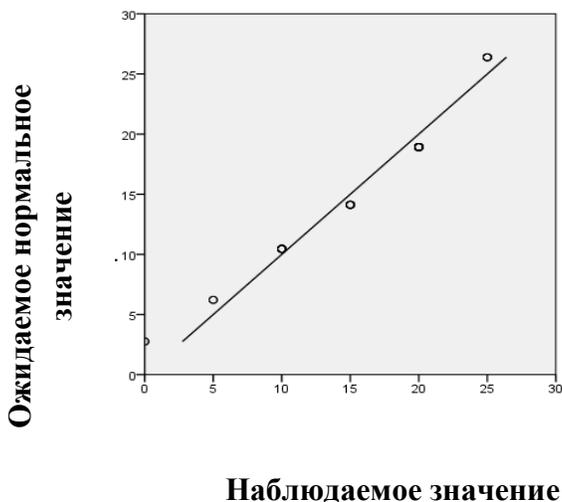


Рисунок 5.

Нормальная Q-Q диаграмма для 1000Hz

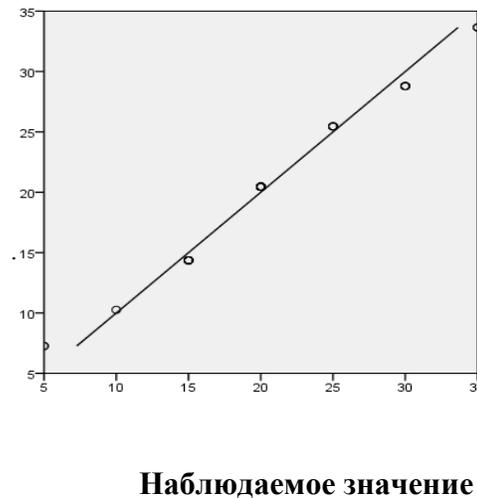
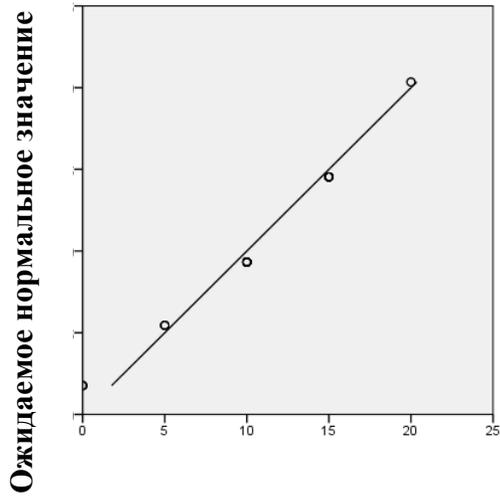


Рисунок 6.

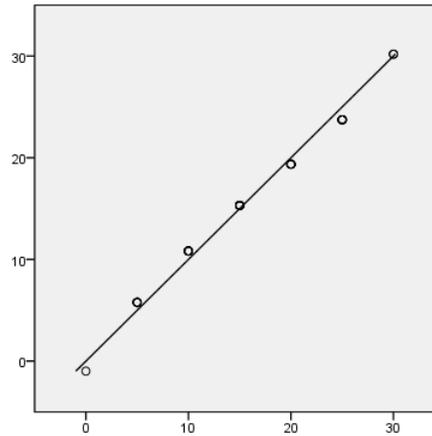
Нормальная Q-Q диаграмма для 2000Hz



Наблюдаемое значение

Рисунок 7.

Нормальная Q-Q диаграмма для 4000Hz

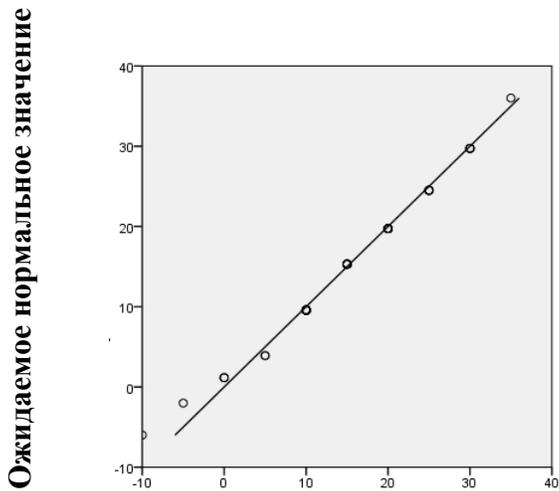


Наблюдаемое значение

Для второй группы Q-Q диаграммы представлены ниже (рисунки 8-11).

Рисунок 8

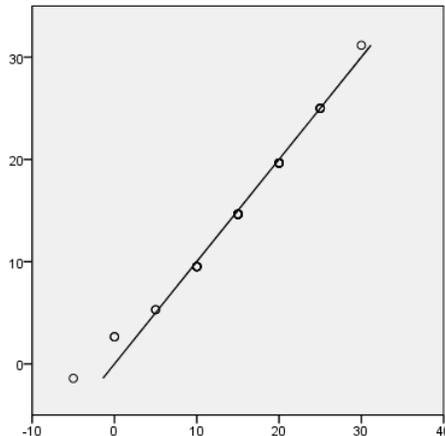
Нормальная Q-Q диаграмма для 500Hz



Наблюдаемое значение

Рисунок 9.

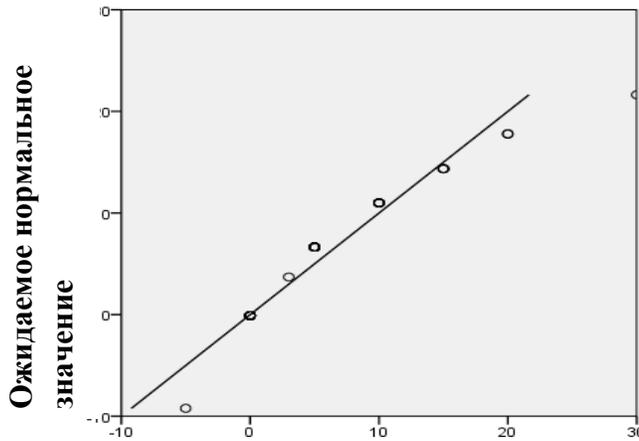
Нормальная Q-Q диаграмма для 1000Hz



Наблюдаемое значение

Рисунок 10.

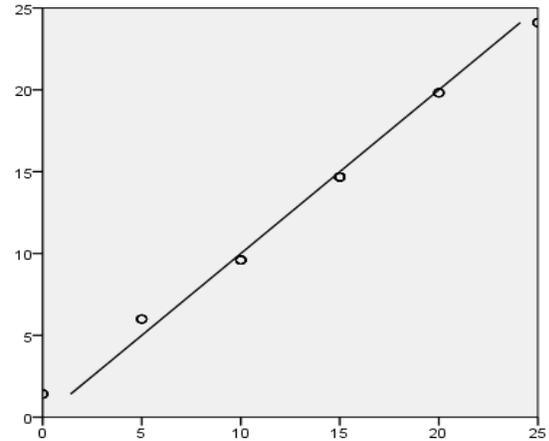
Нормальная Q-Q диаграмма для 2000Hz



Наблюдаемое значение

Рисунок 11.

Нормальная Q-Q диаграмма для 4000Hz



Наблюдаемое значение

На диаграммах исследуемый параметр (уменьшение КВИ в результате лечения в диапазоне частот от 500 до 4000 Гц в первой и второй группах) представлен в виде круглых точек. Как видим, этот параметр достаточно тесно расположен к линии нормального распределения, следовательно, распределение указанного параметра как в первой, так и второй группах для данного диапазона частот с достаточной точностью можно считать нормальным.

3.2.1 КВИ до и после лечения для частоты 500Гц

В последующих таблицах 7 (А, Б) и диаграммах (рисунок 12 (А, Б)) приведены значения КВИ в 2-х группах до и после лечения для частоты 500Гц.

Таблица 7А.

Распределение пациентов по значению КВИ
для частоты 500Гц в 2-х группах до лечения

КВИ		10дБ	20дБ	30дБ	50дБ
Количество пациентов (в процентах)	Первая группа (ТТИ)	3%	30%	42%	24%
	Вторая группа (ШБП)	10%	20%	30%	50%

На диаграмме данное распределение имеет следующий вид.



Рисунок 12(А). КВИ для частоты 500Гц в 2-х группах до лечения. По горизонтальной оси отложены изменения КВИ в дБ, а по вертикальной - число ушей с соответствующим показателем в процентах

Таблица 7Б.

**Распределение пациентов по значению КВИ
для частоты 500Гц в 2-х группах **после лечения****

КВИ		10дБ	20дБ	30дБ	40дБ
Количество пациентов (в процентах)	Первая группа (ТТИ)	67%	27%	0%	6%
	Вторая группа (ШБП)	47,5%	37,5%	7,5%	7,5%

На диаграмме данное распределение имеет следующий вид.



Рисунок 12(Б). КВИ для частоты 500Гц в 2-х группах **после лечения**. По горизонтальной оси отложены изменения КВИ в децибелах, а по вертикальной - число ушей с соответствующим показателем в процентах

3.2.2 КВИ до и после лечения для частоты 1000Гц

Таблица 7В.

Распределение пациентов по значению КВИ
для частоты 1000Гц в 2-х группах **до лечения**

КВИ		10дБ	20дБ	30дБ	50дБ
Количество пациентов (в процентах)	Первая группа (ТТИ)	0%	0%	58%	42%
	Вторая группа (ШБП)	10%	20%	30%	50%

Полученные данные КВИ в двух группах для частоты 1000Гц изображены ниже на диаграмме (*рисунок 12В*).



Рисунок 12(В). КВИ для частоты 1000Гц в 2-х группах до лечения. По горизонтальной оси отложены изменения КВ интервала в дБ, а по вертикальной - число ушей с соответствующим показателем

Таблица 7Г.

Распределение пациентов по значению КВИ
для частоты 1000Гц в 2-х группах после лечения

КВИ		10дБ	20дБ	30дБ	40дБ
Количество пациентов (в процентах)	Первая группа (ТТИ)	73%	15%	6%	6%
	Вторая группа (ШБП)	50%	35%	10%	5%

Показатели таблицы 7Г изображены на рисунке 12Г в виде диаграммы.



Рисунок 12Г. КВИ частоты 1000Гц в 2-х группах после лечения. По горизонтальной оси отложены изменения КВИ в децибелах, а по вертикальной - число ушей с соответствующим показателем

3.2.3 КВИ до и после лечения для частоты 2000 Гц

Ниже, в таблице 7Д, приведено количество ушей в процентах в каждой группе с определенным значением КВИ для частоты 2000Гц.

Таблица 7Д.

Распределение пациентов по значению КВИ
для частоты 2000Гц в 2-х группах до лечения

КВИ		10дБ	20дБ	30дБ	50дБ
Количество пациентов (в процентах)	Первая группа (ТТИ)	21%	58%	21%	0%
	Вторая группа (ШБП)	42,5%	42,5%	12,5%	2,5%

Данные таблицы 7Д наглядно изображены на рисунке 18Д в виде диаграммы.



Рисунок 12Д. КВИ для частоты 2000Гц в 2-х группах до лечения. По горизонтальной оси отложены изменения КВИ в дБ, а по вертикальной - число ушей с соответствующим показателем

Таблица 7Е.

Распределение пациентов по значению КВИ
для частоты 2000Гц в 2-х группах *после лечения*

КВИ		10дБ	20дБ	30дБ	50дБ
Количество пациентов (в процентах)	Первая группа (ТТИ)	94%	6%	0%	0%
	Вторая группа (ШБП)	77,5%	17,5%	5%	0%

Ниже, на рисунке 12 Е отображены данные КВИ для частоты 2000 Гц после лечения в виде диаграммы, на которой по горизонтальной оси отложены изменения КВИ в дБ, а по вертикальной - число ушей с соответствующим показателем.



Рисунок 12Е. КВИ частоты 2000Гц в 2-х группах **после** лечения.

3.2.4. КВИ до и после лечения для частоты 4000 Гц

КВИ для частоты 4000 Гц до и после лечения в двух группах представлены соответственно в таблицах 7Ж и 7З.

Таблица 7Ж.

Распределение пациентов по значению КВИ
для частоты 4000Гц в 2-х группах **до** лечения

КВИ		10дБ	20дБ	30дБ	50дБ
Количество пациентов (в процентах)	Первая группа (ТТИ)	0%	27%	42%	30%
	Вторая группа (ШБП)	2,5%	27,5%	47,5%	22,5%

Данные таблицы 7Ж изображены на рисунке 12Ж в виде диаграммы, на которой по горизонтальной оси отложены изменения КВИ в дБ, а по вертикальной - число ушей с соответствующим показателем.



Рисунок 12(Ж). КВИ для частоты 4000Гц в 2-х группах до лечения.

Таблица 73.

Распределение пациентов по значению КВИ
для частоты 4000Гц в 2-х группах **после лечения**

КВИ		10дБ	20дБ	30дБ	40дБ
Количество пациентов (в процентах)	Первая группа (ТТИ)	73%	15%	9%	3%
	Вторая группа (ШБП)	45%	42,5%	7,5%	5%

Данные таблицы 73 изображены на рисунке 123 в виде диаграммы, на которой по горизонтальной оси отложены изменения КВИ в дБ, а по вертикальной - число ушей с соответствующим показателем.



Рисунок 123. КВИ частоты 4000Гц в 2-х группах *после лечения*.

3.2.5 Среднее уменьшение КВИ

Исходя из показателей КВИ до и после, посчитали среднее уменьшение КВИ для частот от 500Гц до 4000Гц отдельно для каждой группы следующим образом: на каждую частоту (от 500Гц до 4000Гц) определили уменьшение КВИ в результате лечения (разница КВИ до и после) для каждого пациента отдельно для первой и второй группы, далее суммируя полученные значения для каждой группы, делили полученное значение на количество ушей соответствующей группы.

В результате, в первой группе среднее уменьшение КВИ после лечения на частоте 500Гц составило $15,2 \pm 1,1$ (95% ДИ 12,7-17,5), во второй группе данный показатель составил $15,0 \pm 1,5$ (95% ДИ 11,8-18,1), однако, различие этих

показателей между двумя группами для частоты 500Гц статистически незначимо ($p > 0.05$, по t-тесту Стьюдента).

На частоте 1000Гц в первой группе среднее уменьшение КВИ составило $20,5 \pm 1,2$ (95% ДИ 17,8 - 23,0), что статистически значимо ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента) отличается от аналогичного показателя контрольной группы, который составил $14,9 \pm 1,1$ (95% ДИ 12,4 - 17,2).

На частоте 2000Гц в первой группе среднее уменьшение КВИ в результате лечения составило $9,5 \pm 1,0$ (95% ДИ 7,4 - 11,6), во второй группе данный показатель составил $6,2 \pm 1,1$ (95% ДИ 3,9 - 8,4). На данной частоте, КВИ в результате лечения в первой группе статистически значимо уменьшился ($p < 0,05$, t-критерий Стьюдента).

На частоте 4000 Гц в первой группе среднее уменьшение КВИ после лечения составило $15,6 \pm 1,3$ (95% ДИ 12,7 - 18,4), во второй группе данный показатель составил $12,4 \pm 1,1$ (95% ДИ 10,0 - 14,6). Но, несмотря на наглядность полученных результатов для частоты 4000Гц, различие, по уменьшению КВИ в результате лечения для данной частоты, статистически незначимо ($p > 0.05$, t- критерий Стьюдента).

Выше приведенные данные в собранном виде представлены в виде диаграммы на рисунке 13. По горизонтальной оси отложены указанные частоты, а по вертикальной – соответствующие уменьшения КВИ по группам.



Рисунок 13. Уменьшение КВИ по группам. По горизонтальной оси отложены частоты (Гц), а по вертикальной – соответствующие уменьшения КВИ (дБ) по группам.

Подводя итоги, можно отметить, что в результате лечения у пациентов первой группы, прошедших лечение по поводу ЭСО с ТТИ с применением дексаметазона, показатели КВИ для частот 1000Гц и 2000Гц статистически значимо были лучше ($p < 0.05$, t-критерий Стьюдента), чем аналогичный показатель у пациентов во второй группе, подвергшихся ШБП.

Также, отмечены лучшие результаты КВИ в первой группе по сравнению со второй для частот 500Гц и 4000Гц, однако полученные различия результатов между двумя группами для этих частот статистически незначимы ($p > 0.05$, t-критерий Стьюдента).

3.2.6 Средний КВИ в результате лечения

Как отметили ранее для сравнения двух методик учитывали как уменьшение КВИ в результате лечения (больше 20дБ), так и КВИ, полученный после лечения (менее 10дБ). Таким образом, для сравнения двух групп по значению КВИ после лечения, посчитали средний КВИ после лечения для диапазона частот от 500Гц до 4000Гц для каждой группы.

Ниже, на диаграмме (*рисунок 14*) отображены данные среднего КВИ в результате лечения двумя методами в диапазоне частот от 500Гц до 4000Гц, где по горизонтальной оси приведены средние значения КВИ в дБ, а по горизонтальной - число ушей с соответствующим показателем.



Рисунок 14. Среднее значение КВИ в 2-х группах в диапазоне частот 500-4000Гц после лечения.

Соответственно, в данном диапазоне частот КВИ в результате лечения составил менее 10дБ в 66% случаев (22 уха) в первой группе, прошедших лечение ТТИ, что в 1,6 раз больше аналогичного показателя во второй группе- 42 % случаев (17

ушей), подвергшихся ШБП. Однако полученное различие между группами статистически незначимо ($p=0,08$, t- тест Стьюдента).

3.3. Расчеты по восстановлению аудиологических показателей в двух группах

Термин «восстановление» соответствовал следующим аудиологическим критериям:

- тимпанограмма тип А
- средний КВИ в диапазоне частот от 500 до 4000Гц уменьшился более чем на 20 дБ и/или в результате лечения составил менее 10дБ.

Если аудиологические показатели соответствовали вышеперечисленным критериям, результат кодировали числом 1, а если нет – 0. Расчеты показали, что вероятность восстановления аудиологических показателей в первой группе составила 0.61 (61%), а во второй группе – 0.3 (30%). Статистическую достоверность этого результата проверили по непараметрическому U тесту Манна-Уитни, который используется для сравнения двух независимых групп (в нашем случае – первой и второй) (Таблица 8А, 8Б). Статистический анализ показал, что полученные нами данные статистически достоверны ($p=0,009$).

Таблица 8А.

U тест Манна- Уитни

	Группа	Количество	Средний ранг	Сумма рангов
Восстановление аудиологических показателей	1	33	43,12	1423,00
	2	40	31,95	1278,00
	Всего	73		

Таблица 8Б.

Статистический анализ ^a (Test statistics)

	Результаты непараметрического U-теста по Манн-Уитни
Манн- Уитни U	458,000
Вилкоксон W	1278,00
Z (параметр)	-2,605
Асимптотическая значимость (двусторонний)	0,009

а. Группирующая переменная: Группа

На таблице 8Б продемонстрирован статистический анализ по выявлению достоверности различия аудиологических показателей в результате лечения между двумя группами.

Как видим, в результате исследования, в лечении ЭСО вероятность восстановления аудиологических показателей у пациентов, прошедших лечение транстимпанальными инъекциями дексаметазона, оказалась в 2 раза выше, чем у

пациентов, подвергшихся ШБП ($p < 0,05$, U тест Манна-Уитни). Это объясняется прежде всего функциональными и склеротическими изменениями структур среднего уха, которые являются результатом повреждения б\п разрезом, длительным нахождением шунта в б/п, нарушением аэродинамики в полостях среднего уха в результате ношения шунта у пациентов второй группы, что, влияло на данные тимпанограммы и на пороги воздушной проводимости на аудиограмме. Что касается ТТИ, как уже было доказано, вероятность полноценного восстановления аудиологических показателей составляет 60%, что еще раз подтверждает высокую эффективность данной методики.

3.4. Предикторы эффективности транстимпанальных инъекций дексаметазона

3.4.1 Влияние длительности заболевания на эффективность транстимпанальных инъекций дексаметазона

Для определения статистически значимой корреляции между длительностью ЭСО и эффективностью лечения ТТИ дексаметазона применяли логистическую регрессию.

Определили отдельно влияние длительности заболевания как на изменения тимпанометрической кривой, так и на изменения КВИ на ТПА.

Средняя продолжительность заболевания у пациентов в первой группе составила 64,2 дней, а средний возраст пациентов в этой же группы составил 45,3 лет.

Таблица 9.

Переменные уравнения

		В (коэф- фициент)	Стан- дартная ошибка	Вальд	Степень свободы	Зна- чимость	Exp(B)
Шаг 1 ^a	Длитель- ность ЭСО	-0.013	0.006	4.222	1	0.040	0.987
		2.540	0.688	13.637	1	0.000	12.682

а. Переменная(ные) включенная(ные) в шаге 1: Длительность ЭСО

Логистическое уравнение для эффективности по тимпанограмме составили в зависимости от длительности заболевания. Как видим в таблице 9, коэффициенты уравнения (0,013 и 2,54) статистически значимы (р-значения 0,04 и 0,000 соответственно). Вероятность эффективного лечения находится по формуле

$$P = \frac{1}{1 + e^{-g}},$$

где $g = 2,54 - 0,013t$. В этой формуле t - это длительность заболевания по дням.

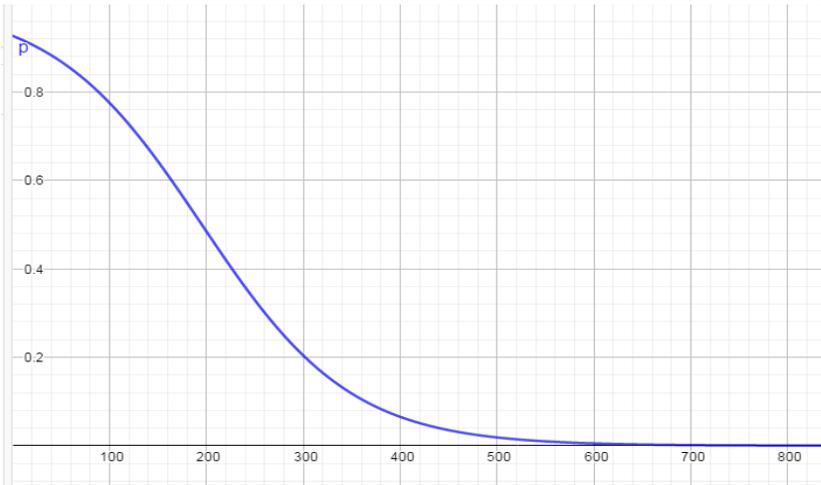


Рисунок 14. По горизонтальной оси отображена длительность заболевания по дням, по вертикальной- вероятность эффективного лечения $Exр(В)$.

В вышепредставленном графике (рисунок 14) продемонстрирована зависимость эффективного лечения от длительности заболевания, на которой наглядно представлена как вероятность эффективного лечения уменьшается с увеличением длительности ЭСО.

Как известно, $Exр(В)$ показывает отношение шансов лечения при изменении независимой переменной (в нашем случае – длительности ЭСО) на единицу. В нашем анализе $Exр(В)=0,987$. Таким образом, с увеличением длительности ЭСО с каждым последующим днем, вероятность эффективного лечения уменьшается в $1/0,987=1,013$ раз.

Таким образом, длительность заболевания с достаточной точностью можно считать одним из прогностических критериев эффективности лечения ЭСО по тимпанограмме.

На основании полученных данных посчитали среднюю продолжительность ЭСО у пациентов первой группы, у которых в результате лечения ТТИ, тимпанометрическая кривая улучшилась до нормы (тип А), а также для

пациентов, у которых она не изменилась или была представлена типом С. Соответственно, в первом случае средняя продолжительность заболевания составила 31,5 дней, а во втором случае - 114,5 дней.

Также отдельно определили влияние длительности ЭСО на улучшение КВИ на ТПА. Результаты логистической регрессии приведены в таблице 10.

Таблица 10.

Переменные уравнения

		В	Стандартная ошибка	Вальд	Степень свободы	Значимость	Exp(B)
Шаг 1 ^a	Длительность ЭСО	- 0.010	0.006	2.882	1	0.090	0.990
	Постоянная	1.459	.498	8.591	1	0.003	4.301

а. Переменная(ные) включенная(ные) в шаг 1: Длительность ЭСО

Логистическое уравнение эффективности по данным ТПА в зависимости от времени заболевания имеет вид

$$P = \frac{1}{1 + e^{-g}}, \text{ где } g = 1.46 - 0.01t.$$

На нижепредставленном графике (рисунки 15) изображена зависимость эффективности по изменениям КВИ на ТПА от длительности заболевания. Как показывает график, с увеличением длительности ЭСО уменьшается вероятность эффективного лечения (Exp(B)=0,990). Расчеты показывают, что увеличения длительности ЭСО на каждые 10 дней уменьшает вероятность эффективного лечения в 1.105 раз.

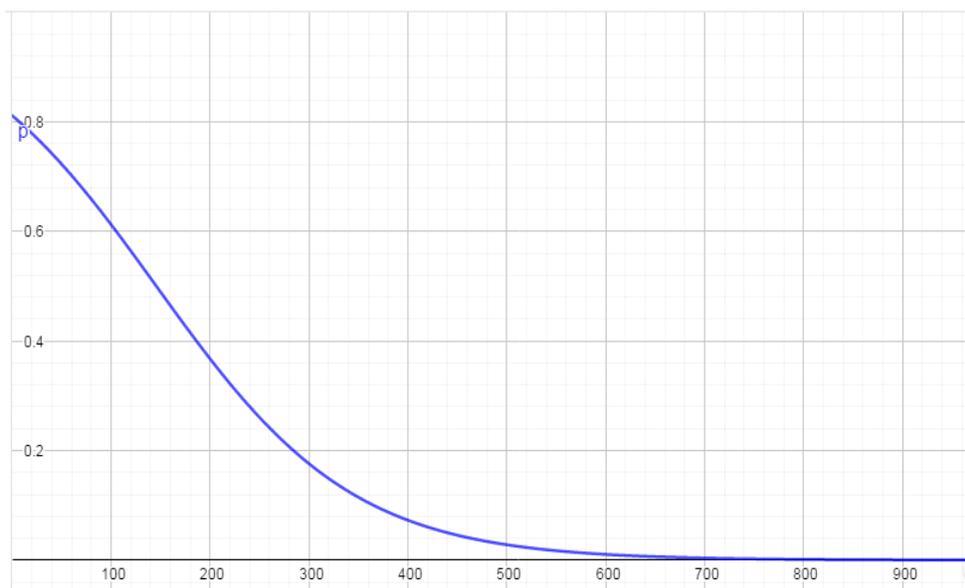


Рисунок 15. По горизонтальной оси отложена длительность заболевания по дням, по вертикальной- вероятность эффективного лечения по данным ТПА (Exp(B)).

Однако отметим, что статистическая значимость коэффициента несколько ниже 0,05 ($p = 0,09$).

3.4.2 Зависимость эффективности ТТИ от характера ЭСО (первичный или рецидивирующий) и от наличия в анамнезе ШБП

Для обнаружения корреляционной взаимосвязи между двумя переменными: между характером ЭСО (первичный и рецидивирующий) и эффективностью ТТИ дексаметазона в лечении ЭСО, использовали линейный коэффициент корреляции Пирсона. В результате не обнаружили корреляционной связи между эффективностью и характером ЭСО. Коэффициент корреляции Пирсона составил 0,044; $p=0,404$.

Также не существует корреляционной связи между эффективностью ТТИ и наличием в анамнезе ШБП. Коэффициент корреляции Пирсона составил 0,268, который был статистически незначим ($p=0,132$).

3.5 Предикторы, влияющие на количество необходимых ТТИ

Проводили статистический анализ методом Anova I для определения взаимосвязи между длительностью ЭСО и количеством ТТИ, необходимых для восстановления аудиологических показателей у пациентов первой группы.

Для этой цели посчитали среднюю продолжительность ЭСО для пациентов, прошедших одну ТТИ для восстановления аудиологических показателей, а также для пациентов, прошедших 2 ТТИ. В первом случае средняя длительность заболевания составила 41,27 дней, а ДИ с уровнем значимости 0,05 составил от 13,48 дней до 69,07 дней. Во втором случае - 19,56 дней, а ДИ с уровнем значимости 0,05 составил от 7,36 до 31,75 дней. Однако анализ Anova I показал, что полученное различие значений между двумя группами статистически незначимо.

Исследование корреляционной взаимосвязи между характером ЭСО (первичный или рецидивирующий) и количеством ТТИ, необходимых для восстановления аудиологических показателей, показало, что коэффициент корреляции Пирсона между ними равен 0,032 ($p=0,895$), что свидетельствует о том, что не существует корреляции между этими параметрами.

Также, не существует статистически значимой корреляции между количеством необходимых ТТИ и наличием в анамнезе ШБП, коэффициент корреляции Пирсона между ними равен 0,183, а p -значение = 0,44.

3.6. Оценка рецидива экссудативного среднего отита после лечения

Рецидив ЭСО мы оценивали по выявлению жалоб на заложенность уха, снижение слуха на исследуемое ухо, подтвержденных данными отомикроскопии, тимпанометрии, а также ТПА.

В проведенный анализ были включены 65 пациентов (всего 73 уха), прошедших лечение по поводу ЭСО двумя разными методами: 31 пациент (33 уха) составили первую группу, лечились ТТИ, и 34 пациентов (39 уха) второй группы, подверглись ШБП.

Длительность безрецидивного периода у пациентов после лечения была определена с помощью метода анализа дожития по Каплану- Майеру.

При проведении анализа дожития цензурированными считали случаи дожития пациентов до окончания 12-месячного срока наблюдения после лечения при отсутствии появления жалоб на заложенность уха, снижение слуха, являющихся характерными симптомами рецидива ЭСО. В качестве нецензурированных случаев рассматривали появление вышеперечисленных жалоб до истечения 12-месячного периода наблюдения.

В таблице 11 представлено распределение пациентов в первой и второй группах по выявлению рецидива до истечения 12-месячного периода наблюдения.

Таблица 11.

Распределение пациентов по истечению 12-месячного периода наблюдения

	Безрецидивный период 12 месяцев	Рецидив до истечения 12-месячного периода
Первая группа (n=33уха)	30(90,9%)	3(9%)
Вторая группа (n=39 уха)	30(76,9%)	9(23%)

Ниже представлена диаграмма (рисунок 15) с результатами анализа дожития по Каплану—Майеру.

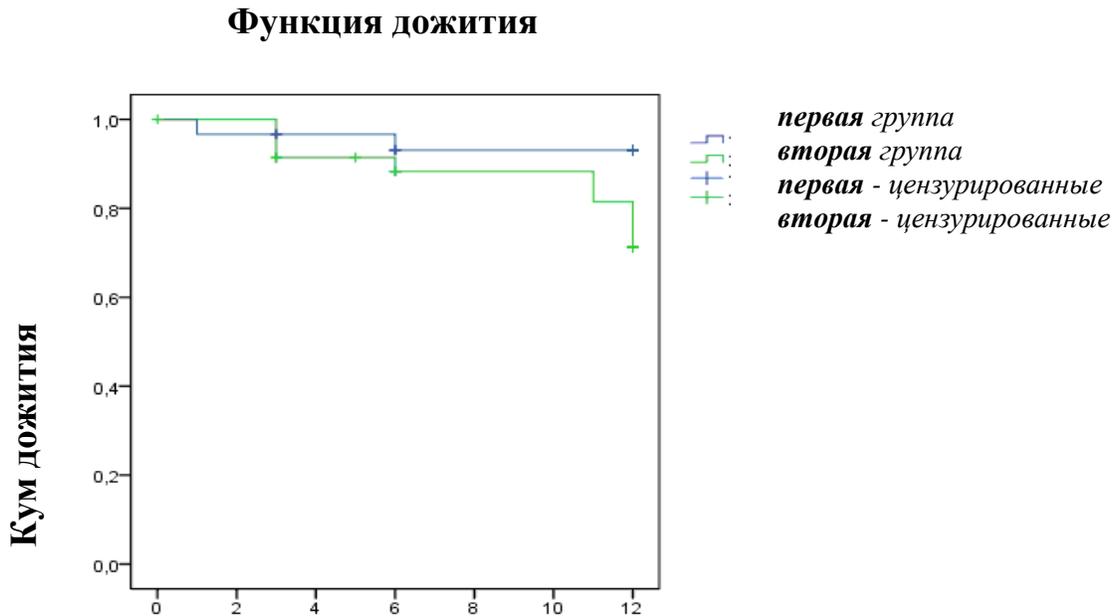


Рисунок 15. Кривая Каплана - Майера оценки функции дожития до рецидива у пациентов с ЭСО после лечения в первой и второй группах

Кривая Каплана- Майера показывает почти 93,1 % вероятность дожития без рецидива до окончания 12-месячного срока наблюдения среди пациентов первой группы, прошедших лечение по поводу ЭСО ГТИ. Во второй группе аналогичная вероятность 1,3 раза ниже и составила 71,3%.

Среднее время дожития до рецидива ЭСО для пациентов первой группы составило $11,4 \pm 0,41$ (95% ДИ 10,6-12,2), что статистически значимо ($p=0.05$) отличается от аналогичного показателя, рассчитанного для второй группы- $10,9 \pm 0,48$ (95% ДИ 10,0-11,9) (таблица 12).

Таблица 12.

Результаты анализа дожития
Средние значения времени дожития

Группы	Средние значения			
			95% Доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
1	11,419	0,411	10,612	12,225
2	10,972	0,481	10,028	11,915
Общий	11,177	0,326	10,539	11,816

а. Оценка ограничивается наибольшим временем выживания, если оно подвергается цензуре

Для оценки статистической значимости различий дожития до рецидива ЭСО использовали логранговый критерий Мантела - Кокса.

Результаты проверки статистической значимости различия показаны в таблице 13. Таким образом, нулевая гипотеза об однородности распределения времени рецидива в обеих группах по уровню значимости 0.05 отвергается.

Таблица 13.

Результаты оценки статистически значимых различий дожития до рецидива (Логранговый критерий Мантела-Кокса).

Общее сравнение

	Хи- квадрат	Степень свободы	Значимость
Логранг (Мантел-Кокс)	3,826	1	0,050

Проверка равенства распределений выживаемости для разных уровней Группы

3.7. Минимальная инвазивность транстимпанальных инъекций

В ходе нашего исследования, ни у одного пациента первой группы, прошедших лечение ГТИ, не наблюдались значимые осложнения, такие как кровотечение, “болевого синдром” после вмешательства, перфорация б/п, мирингосклероз и т. д. Пациенты испытывали неприятные ощущения во время манипуляции, сами описывали, как “ощущение распираания”, “дискомфорт”. 5 пациентов из всех отметили терпимую боль в момент инъекции, которая купировалась сразу после завершения инъекции. У 7 пациентов из всех в первой группе наблюдалось головокружение во время введения препарата, длительность которого не превышала 40 секунд, купировалось самопроизвольно и не повлияло на способность пациента передвигаться после вмешательства.

У всех пациентов инъекционное отверстие закрылось уже на следующий день после процедуры, отомикроскопически на 3-е сутки оно выглядело как “красная точка” на б/п, на 7-е сутки - отомикроскопически оно не определялось.

Клинические примеры

В качестве примера приведем два клинических случая.

Клинический случай 1.

Больной 30 лет, обратился в клинику с жалобами на заложенность левого уха, ощущение переливания жидкости в нем с длительностью 1,5 месяца. До обращения в нашу клинику пациент лечился по месту прикрепления, получал антибиотикотерапию – «Вильпрафен – солютаб» 7 дней, ушные капли «Нормакс» - 7 дней, затем «Кандибиотик» - 7 дней, курс продуваний по Политцеру, пневмомассаж № 7.

При отомикроскопии б/п резко втянута, за б/п просвечивается экссудат, при пробе Вальсальвы б/п неподвижна (*рисунок 16*).

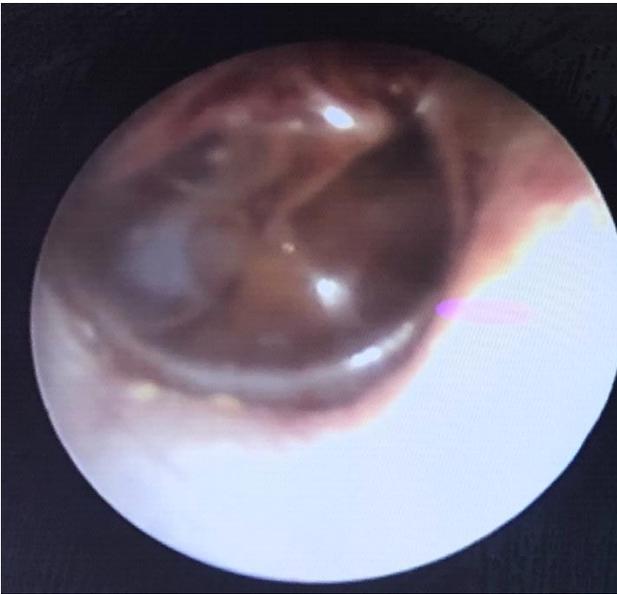


Рисунок 16. *Отоэндоскопическая картина б/п до вмешательства*

Тимпанограмма тип В (*рисунок 17*).

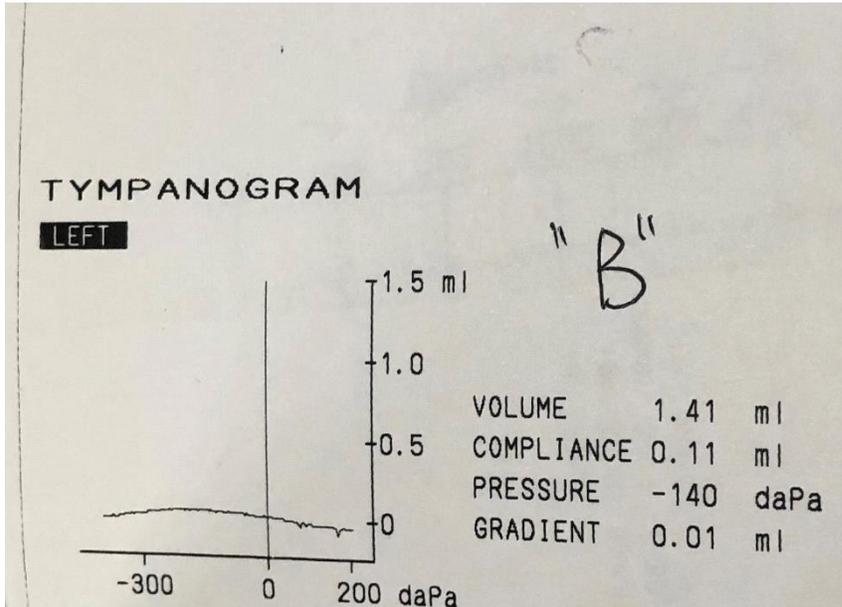


Рисунок 17. Тимпанограмма пациента до вмешательства

По данным тональной пороговой аудиометрии - кондуктивная тугоухость 1 степени (рисунок 18).

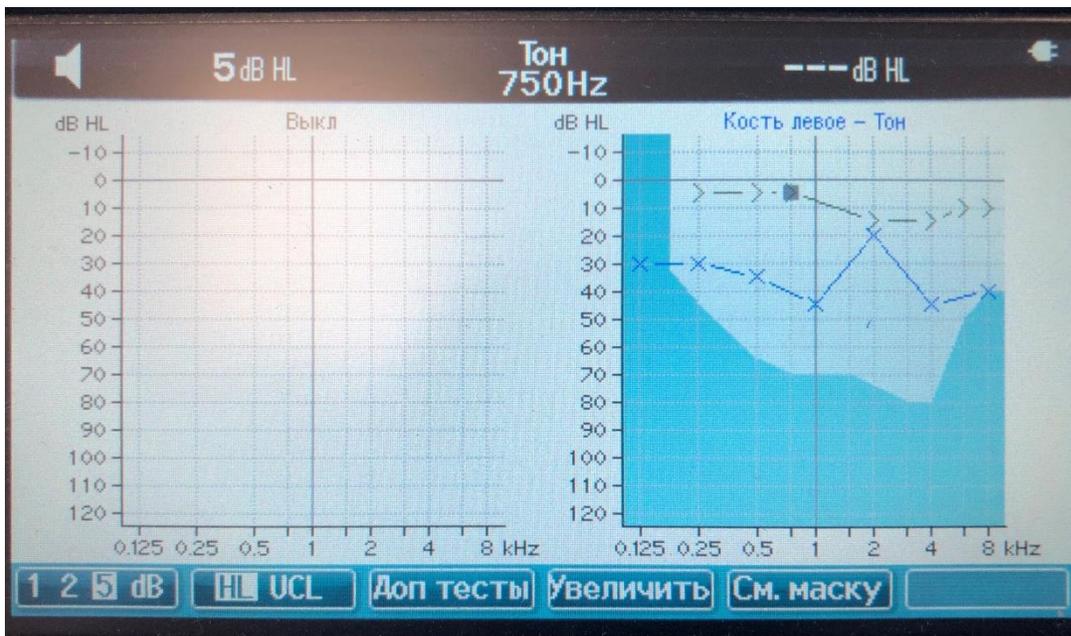


Рисунок 18. Тонально- пороговая аудиометрия до вмешательства.

Пациенту проводили ТТИ дексаметазона 1,0 мл/4мг однократно.

Пациент манипуляцию перенес удовлетворительно, побочные эффекты не отмечались.

Через 3 дня после вмешательства пациент обратился на повторный осмотр, отметив уменьшение заложенности левого уха, улучшение слуха.

По данным отомикроскопии - подвижность б/п восстановилась, экссудат за б/п разрешился.

Тимпанограмма тип А.

Через 2 недели пациент обратился на повторный осмотр: жалобы пациента полностью купировались, отомикроскопически - б/п интактна, тимпанограмма тип А, проведена тонально - пороговая аудиометрия: в диапазоне частот 500-4000Гц КВИ уменьшился на 20-40дБ (рисунок 19).

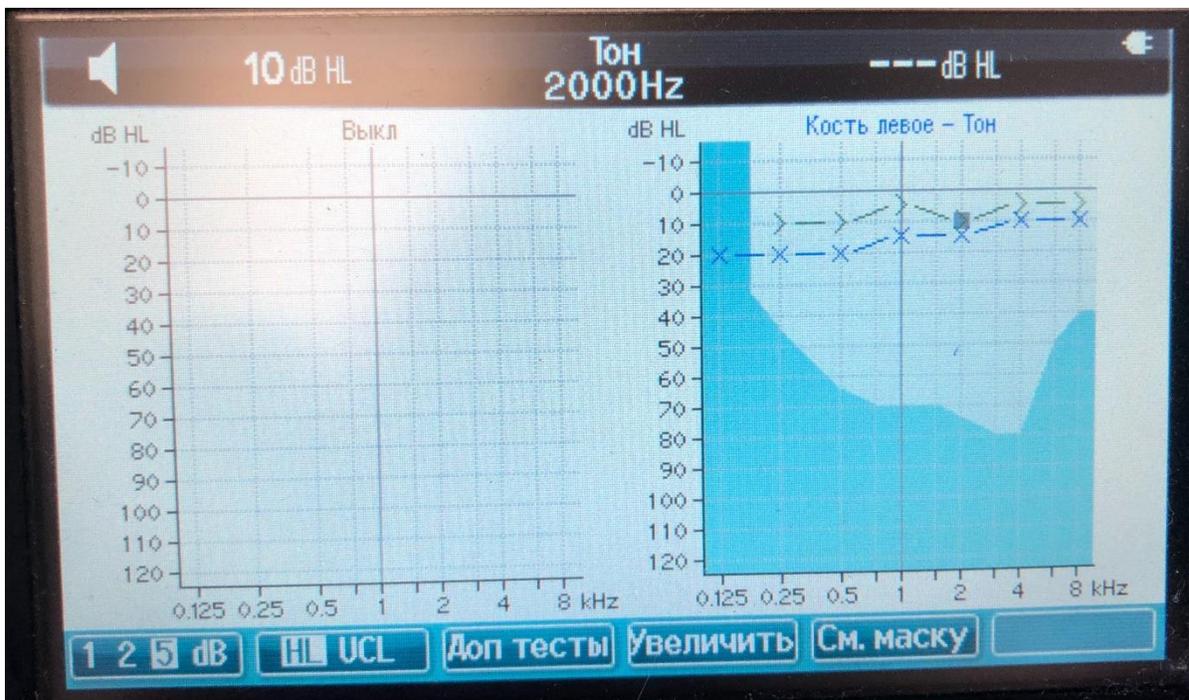


Рисунок 19. ТПА через 2 недели после вмешательства.

Пациент наблюдался в течение 1 года, за этот период не отмечал жалобы на заложенность уха, снижение слуха или иные жалобы на левое ухо.

Контрольное аудиологическое обследование проведено через 3 месяца после вмешательства, отмечалась аналогичная картина.

Клинический случай 2.

Пациентка 45 лет, обратилась с жалобами на заложенность правого уха, снижение слуха на правое ухо, шум в нем, длительность жалоб - 1 месяц.

До обращения пациентка лечилась по месту прикрепления - получила антибиотики (Амоксиклав) 7 дней, капли «Отипакс» в правое ухо, трехкратно проводили катетеризацию слуховой трубы, без улучшения. В связи с сохранением жалоб, пациентка направлена на компьютерную томографию (КТ) височных костей, после получения результатов обследования, оториноларингологом направлена в стационар на хирургическое лечение с предварительным диагнозом “острый мастоидит?” (рисунок 20А,Б).



Рисунок 20А. Компьютерная томография височных костей. Аксиальная плоскость. Справа ячейки сосцевидного отростка заполнены патологическим содержимым без костно-деструктивных изменений

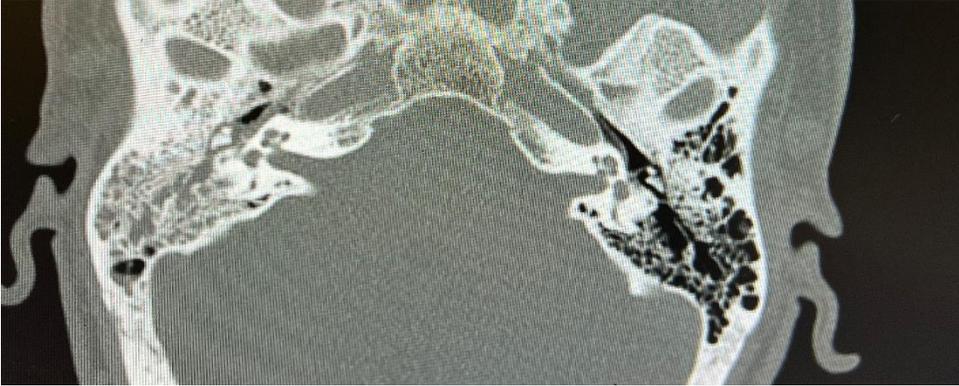


Рисунок 20Б. Компьютерная томография височных костей. Аксиальная плоскость. Справа ячейки сосцевидного отростка и барабанная полость заполнены патологическим содержимым, определяются единичные воздушные ячейки, костно-деструктивных изменений нет

В поисках иного мнения, пациентка обратилась в нашу клинику, где после проведения осмотра, отомикроскопии и аудиологического обследования (тимпанометрия, ТПА) установили диагноз: правосторонний экссудативный средний отит.

Проводили ТТИ с введением дексаметазона двукратно с трехдневным интервалом. Вмешательство пациентка перенесла удовлетворительно, во время введения препарата ощущала небольшой дискомфорт.

Через 7 дней после вмешательства проведено повторное аудиологическое обследование: тимпанограмма тип А, по данным ТПА - уменьшение порогов ВП до нормы, уменьшение КВИ до нормы.

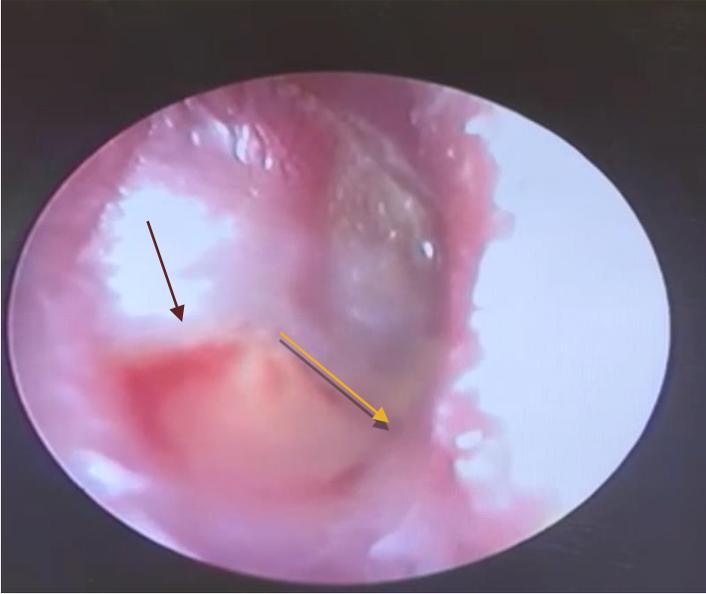


Рисунок 21. *Отоэндоскопическая картина б/п пациентки сразу после ТТИ. Отмечается небольшое кровоизлияние в области инъекционного отверстия (указано красной стрелкой). Также можно заметить отхождение жёлтого серозного содержимого из барабанной полости через инъекционное отверстие (указано желтой стрелкой)*

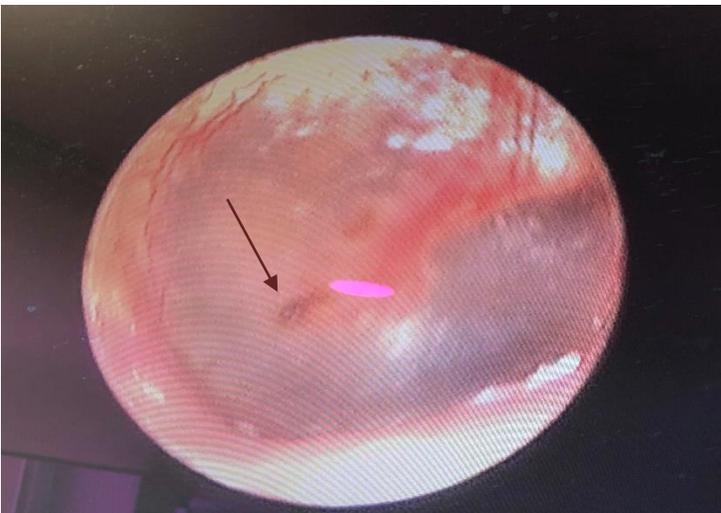


Рисунок 22. *Отомикроскопическая картина б/п пациентки через 5 дней после ТТИ (стрелкой указано место инъекции).*

Контрольное обследование проводили через 6 месяцев после лечения, получили аналогичные результаты.

Через год после вмешательства проводили контрольный осмотр и сбор анамнеза для уточнения вопроса о возможном рецидиве заболевания: заболевание за этот период не рецидивировало.

Алгоритм лечения пациентов с экссудативным средним отитом

Ниже представлен алгоритм поэтапного лечения пациентов с ЭСО, разработанный в результате данного исследования, включающий: последовательность выжидательной тактики, консервативной терапии, ТТИ дексаметазона, хирургических методов (тимпаностомия, лазерная мириготомия, ревизия барабанной полости и т.д.) Понятие выжидательной тактики подразумевает самопроизвольное разрешение экссудативного отита и включает динамическое наблюдение пациента без применения каких-либо методов лечения. Консервативная терапия оправдана при наличии сопутствующих патологий полости носа, околоносовых пазух, носоглотки или евстахиевой трубы и направлена на разрешение последних, а именно снижение отека и воспалительных явлений слизистой оболочки респираторного пространства. Для определения сроков выжидания/консервативной терапии следует ориентироваться на полученные в результате исследования факты: доказано, что ТТИ оказывают максимальную эффективность при длительности заболевания до 31,5 дней. Исходя из этого, продолжительность выжидания/консервативного лечения не должно превышать этот срок, а целесообразнее всего начинать лечение не позднее 2-х недель, чтобы не приближаться к верхней границе сроков эффективности лечения. В определении сроков выжидания/консервативного лечения также нужно учитывать особенности профессии пациента, поскольку некоторые профессии, например, музыканты, учителя и т.д., требуют скорейшего восстановления слуха и в этих случаях начинать лечение необходимо раньше, чтобы максимально быстро восстановить качество жизни. Таким образом, транстимпанальные инъекции рекомендуется применять при неэффективности тактики выжидания/консервативного лечения на 15-30 сутки заболевания. После

проведения первой ТТИ необходимо также применять выжидательную тактику от 3 до 7 дней; за этот период б/п полностью восстанавливается после инъекции, а также введенный препарат оказывает свое противовоспалительное действие в среднем ухе.

Так как, в нашем исследовании не выявили корреляционной связи между длительностью ЭСО, характером ЭСО (первичный/рецидивирующий), наличием в анамнезе тимпаностомии и количеством необходимых ТТИ, решение вопроса о необходимости повторной ТТИ рекомендуется принимать исходя из данных тимпанометрии, отомикроскопии, а также субъективных жалоб пациента следующим образом;

- При сохранении жалоб пациента на заложенность уха, сохранении тимпанограммы тип В, что свидетельствует о наличии экссудата в барабанной полости, а также при определении неподвижности б/п отомикроскопически, рекомендуется повторно проводить ТТИ через 3-7 дней после первой ТТИ.

- При уменьшении жалоб пациента, улучшении тимпанограммы до типа С, следует применять выжидательную тактику до 7 дней, тем самым, давая время препарату (дексаметазон) оказывать свое противоотечное, муколитическое действие в полостях среднего уха, а пневматической системе среднего уха - восстановить свой нормальный газообмен.

- При получении типа А на тимпанограмме, следует повторить аудиологическое обследование (тимпанометрию, ТПА), а также отомикроскопию через 7 дней, для исключения повторного скопления экссудата в барабанной полости.

По вышеописанному принципу следует проводить 3 ТТИ, при неэффективности последних, рекомендуется прибегать к хирургическим методам лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным мировой статистики, ЭСО по частоте встречаемости выходит на одно из первых мест среди всех воспалительных заболеваний среднего уха. Заболевание продолжает отличаться длительностью течения, резистентностью к стандартному лечению среднего отита и склонностью к рецидивированию. Бесконтрольное течение ЭСО может приводить к формированию фиброзного облитерирующего процесса в среднем ухе, к развитию стойкой тугоухости, что снижает социальную адаптацию и качество жизни у взрослых пациентов и оказывает негативное влияние на развитие ребенка, в том числе и на формирование речи. Структурные изменения б/п могут быть как последствием ранее проведенного хирургического вмешательства, в частности ШБП, так и осложнением заболевания.

ШБП является одним из самых часто проводящихся хирургических вмешательств и главной причиной применения общего наркоза среди детей в Соединенных Штатах [7]. В литературе описывается ряд возможных осложнений как во время, так и после ношения шунта. Наличие тимпаностомической перфорации в 3–3,8 % случаев вызывает риск инфицирования барабанной полости и появление постоянной или рецидивирующей отореи. В 20–30 % у больных с шунтом выявляется мирингосклероз. Т.А. Бокучава с соавторами (2008) считает, что на развитие мирингосклероза влияет продолжительное пребывание шунта в барабанной полости, так как шунт вызывает механическое раздражение слизистой оболочки среднего уха, хроническую фиброзную гиперплазию участков б/п, их гиалинизацию и кальцификацию. Также могут иметь место следующие осложнения: стойкая перфорация барабанной перепонки

(3%), тимпаносклероз (39-65%), атрофия барабанной перепонки, и даже развитие холестеатомы (1%).

Помимо вышеперечисленных осложнений, вмешательство не всегда приводит к разрешению воспалительного процесса и ЭСО может, \ рецидивировать с частотой между 9,1% и 59% случаев (8).

Таким образом, высокая распространённость ЭСО, высокий процент больных с рецидивированием заболевания после хирургического вмешательства (в частности тимпаностомии), неудовлетворённость результатами лечения больных с данной патологией явилось поводом для проведения данного исследования.

Исследование выполнено на анализе результатов лечения 65 пациентов (всего 73 уха) с ЭСО в период с 2018 по 2020 год. Пациенты были рандомизированы на две однородные группы - первую и вторую:

Первая группа – пациентам этой группы лечение проводили ТТИ дексаметазона. В данную группу вошли 31 человек (всего 33 уха), из них 29 - с односторонним заболеванием, двое - с двусторонним процессом.

Все пациенты ТТИ получали в амбулаторных условиях в ЛОР - кабинете клиники “ПРОФЛОРЦЕНТР” на базе ЦКБ Гражданской авиации.

Решение о проведении повторной ТТИ принимали с учетом данных отомикроскопии, субъективных данных, а также повторной тимпанометрии. Интервал между инъекциями составил от 3 до 7 дней (в среднем 6,5 дня).

При каждом вмешательстве определяли и регистрировали объем введенного препарата, непосредственные побочные эффекты (боль, зуд, кровоизлияние в б/п, заложенность уха, шум в ушах, головокружение и т.д.).

Вторая группа - пациентам данной группы проводили ШБП. В данную группу вошли 34 человек (всего 40 ушей) с ЭСО, из них 6 человек имели двусторонний характер ЭСО.

Пациенты второй группы проходили лечение как в стационаре (28 человек) на базе ЛОР отделения ЦКБ Гражданской авиации, так и в амбулаторных условиях (6 человек) в клинике “ПРОФЛОРЦЕНТР” (г. Москва).

В стационаре пациенты находились от 2 до 4 дней, после выписки из больницы пациенты наблюдались амбулаторно.

До начала лечения всем пациентам проводили сбор и анализ жалоб, стандартный оториноларингологический осмотр, отомикроскопию, эндоскопический осмотр носа и носоглотки с целью исключения новообразований, аудиологическое обследование, включающее тонально-пороговую аудиометрию, которая позволяла определить тип и степень тугоухости, и тимпанометрию.

Термин «восстановление» соответствовал следующим аудиологическим критериям:

- тимпанограмма тип А в результате лечения;
- уменьшение КВИ в диапазоне частот 500-4000Гц более чем на 20дБ, и/или в результате лечения в данном диапазоне частот КВИ составил менее 10дБ.

По результатам полученных тимпанограмм в исследуемых группах после лечения нормальная тимпанометрическая кривая (тип А) в первой группе наблюдали в 81% случаев, в то время как во второй группе всего 50 % случаев ($p < 0,05$; U тест Манна-Уитни). У пациентов второй группы, подвергшихся ШБП, в результате лечения в 35% случаев тимпанограмма представлена типом С1, что вероятнее всего связано фиброзно-склеротическими изменениями б/п и нарушением нормального газообмена среднего уха в результате длительного нахождения шунта в б/п. У пациентов первой группы, прошедших ТТИ, в результате лечения в 81,8% случаев тимпанограмма восстановилась до нормы (тип А), что свидетельствует о том, что после ТТИ в б/п и полостях среднего уха

не происходят значимые структурные и функциональные изменения, влияющие на подвижность, эластичность б/п и газообмен среднего уха.

Сравнивая изменения (среднее уменьшение) КВИ пациентов с ЭСО после лечения в двух группах, установили статистически значимое различие: у пациентов первой группы, прошедших лечение ТТИ, показатели КВИ для частот 1000Гц и 2000Гц статистически значимо были лучше в первой группе ($p < 0.05$, t -критерий Стьюдента), чем аналогичный показатель у пациентов второй группы, подвергшихся ШБП. Очевидное улучшение аудиологических показателей после применения транстимпанальных инъекций у пациентов первой группы доказывает минимальную инвазивность и эффективность данной методики.

Также, получили лучшие результаты КВИ после лечения для пациентов первой группы (ТТИ) по сравнению со второй (ШБП) в диапазоне частот от 500Гц до 4000Гц; КВИ в результате лечения составил менее 10дБ в 66% случаев (22 уха) для пациентов первой группы, прошедших лечение ТТИ, что в 1,6 раз больше аналогичного показателя в контрольной группы- 42 % случаев (17 ушей), подвергшихся ШБП. Однако, полученное различие между группами статистически незначимо ($p=0,08$, t - тест Стьюдента).

На основании полученных вышеописанных аудиологических показателей посчитали вероятность восстановления аудиологических показателей (тимпанограмма тип А, средний КВИ в диапазоне частот 500- 4000Гц уменьшился более чем на 20дБ и/или после лечения составил меньше 10дБ) каждой методики. Таким образом, в первой группе она составила примерно 61%, а во второй группе – 30% ($p < 0,05$; U тест Манна-Уитни). Это объясняется прежде всего функциональными и склеротическими изменениями структур среднего уха, которые являются результатом повреждения б\п разрезом, длительным нахождением шунта в б/п, нарушением аэродинамики в полостях среднего уха в

результате ношения шунта у пациентов второй группы, что, влияло на данные тимпанограммы и на пороги воздушной проводимости на аудиограмме. Что касается ГТИ, как уже было доказано, вероятность полноценного восстановления аудиологических показателей составляет 60%, что еще раз подтверждает высокую эффективность данной методики.

В ходе исследования было изучено влияние причинных факторов на эффективность лечения ГТИ, таких как длительность заболевания, характер ЭСО (первичный или рецидивирующий), наличие в анамнезе ШБП.

Таким образом, с помощью логистической регрессии была установлена статистически значимая закономерность между увеличением длительности заболевания и снижением эффективности лечения ГТИ ($p=0.04$, $\text{Exp}(B)=0,987$). Следовательно, длительность заболевания с достаточной точностью можно считать одним из прогностических критериев эффективности лечения ЭСО.

В ходе исследования была изучена средняя продолжительность ЭСО у пациентов первой группы, у которых в результате лечения ГТИ тимпанометрическая кривая улучшилась до нормы (тип А), а также для пациентов, у которых она не изменилась или была представлена типом С. Соответственно, в первом случае средняя продолжительность заболевания составила 31,5 дней, а во втором случае - 114,5 дней.

Для обнаружения корреляционной взаимосвязи между двумя переменными: между характером ЭСО (первичный и рецидивирующий) и эффективностью ГТИ дексаметазона в лечении ЭСО, посчитали линейный коэффициент корреляции Пирсона. В результате не обнаружена корреляционная связь между эффективностью и характером ЭСО; коэффициент корреляции Пирсона составил 0,044, $p=0,404$.

Также не существует корреляционной связи между эффективностью ТТИ и наличием в анамнезе ШБП. Коэффициент корреляции Пирсона составил 0,268, который был статистически незначим ($p=0,132$).

Взаимосвязь между длительностью ЭСО и количеством ТТИ, необходимых для восстановления аудиологических показателей, статистический анализ провели методом Anova I. Корреляционной связь между этими параметрами не выявлена. При помощи анализа Каплана-Мейера была изучена длительность безрецидивного периода у пациентов, прошедших лечение ТТИ и у пациентов, подвергшихся ШБП. В первой группе в 93,1% случаев отсутствовали признаки рецидива до окончания 12-месячного срока наблюдения, в то же время во второй группе только в 71,3% случаев безрецидивный период составил 12 месяцев.

Таким образом, в нашей работе показана высокая эффективность методики ТТИ с применением дексаметазона в лечение ЭСО при недлительном течение заболевания. В силу минимальной инвазивности и простоты выполнения, ТТИ дексаметазона являются предпочтительным методом лечения ЭСО при своевременном обращении пациента, позволяющим в краткие сроки разрешить воспалительный процесс, восстановить слух, тем самым улучшить качество жизни и трудоспособность пациента.

ВЫВОДЫ

1. Транстимпанальный инъекционный метод с применением дексаметазона является перспективным методом лечения экссудативного среднего отита, учитывая его малоинвазивность, что обосновано отсутствием осложнений у пациентов, прошедших лечение данным методом, и доказанную эффективность.

2. Статистически доказано, что основным предиктором эффективности транстимпанальных инъекций с применением дексаметазона в лечение экссудативного среднего отита является длительность течения заболевания. Определена средняя продолжительность течения экссудативного среднего отита, при котором транстимпанальные инъекции оказывают максимальную эффективность - 31,5 дней.

3. Не существует корреляции между длительностью, характером заболевания (первичный или рецидивирующий), наличием в анамнезе тимпаностомии и количеством необходимых транстимпанальных инъекций дексаметазона в лечении пациентов с экссудативным средним отитом.

4. Вероятность дожития до рецидива экссудативного среднего отита до окончания 12-месячного срока наблюдения среди пациентов, прошедших лечение транстимпанальными инъекциями дексаметазона, составляет 93,1%. У пациентов второй группы, подвергшихся тимпаностомии, аналогичная вероятность в 1,3 раза ниже и составляет 71,3%. Среднее время дожития до рецидива ЭСО для пациентов первой группы составляет $11,4 \pm 0,41$ (95% ДИ 10,6-12,2), для второй группы - $10,9 \pm 0,48$ (95% ДИ 10,0-11,9).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лечение пациентов с экссудативным средним отитом должно носить поэтапный характер, согласно единому алгоритму с учетом продолжительности заболевания и аудиологических показателей. Поэтапный подход к лечению экссудативного среднего отита позволит избежать излишних инвазивных вмешательств, снизить риск возможных осложнений хирургических методов лечения, сократить сроки лечения, тем самым улучшить качество жизни пациентов с данной патологией.

2. Как наиболее щадящий метод, транстимпанальные инъекции рекомендуется применять между выжидательной тактикой/консервативной терапией и хирургическими методами лечения. Выполнять транстимпанальные инъекции дексаметазона рекомендуется при сохранении экссудата в барабанной полости более чем 15-30 дней от начала появления симптомов.

3. Решение вопроса о необходимости проведения повторной транстимпанальной инъекции необходимо принимать с учетом жалоб пациента, данных отомикроскопии и повторной тимпанометрии.

4. При неэффективности трех транстимпанальных инъекций рекомендуется прибегать к хирургическим методам лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	
ЭСО	экссудативный средний отит
ТТИ	транстимпанальные инъекции
ЕТ	евстахиевая труба
ШБП	шунтирование барабанной полости
КВИ	костно-воздушный интервал
ВП	воздушная проводимость
ИСНВТ	идиопатическая сенсоневральная внезапная тугоухость
ДИ	доверительный интервал
б/п	барабанная перепонка

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Otitis media with effusion: Comparative effectiveness of treatments /Berkman N.D., et al. // Comparative effectiveness Reviews. – 2013.– №101.
2. Мошняга В.Б. Применение волоконного лазера с целью шунтирования барабанной полости при лечении больных экссудативным средним отитом: Дис. канд. мед. наук. – М., 2005. – С. 150.
3. Лебедев Ю.А., Мошняга В.Б., Стратиева О.В. Эндоскопия в диагностике и лечении экссудативного среднего отита у детей. Москва – 2017
4. Стратиева О.В., Арэфьева Н.А. Тимпанотомия и методы функциональной реконструктивной отохирургии у больных экссудативным отитом: Метод. рек. - Уфа, 2000. – С. 48.
5. Immunologic aspects of otitis media / Palva T. et al. // Acta Otolaryngol. – 1980. – Vol. 89(3-4). – P. 177-81.
6. Косяков С.Я. Экссудативный Средний Отит: Поиски Оптимального Метода Лечения. Медфорум. – 2012. – Т. 36. - №1. – С. 34-38
7. Grommets (ventilation tubes) for hearing loss associated with otitis media with effusion in children / Browning G.G. et al. // Cochrane Database Syst Rev. – 2010. – Vol. 6(10).
8. Otitis media with effusion: recurrence after tympanostomy tube extrusion / Yaman H., et al. // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2010. – Vol. 74(3). – P. 271- 4.
9. Modulation of middle ear epithelial function by steroids: clinical relevance / Tan C.T., et al. // Acta Otolaryngol. – 1997. – Vol. 117(2). – P. 284-8.
10. Longitudinal results of intratympanic injection of budesonide for otitis media with effusion in children over 12 years and adults / Yang F. et al. // Otol Neurotol. – 2014 . – Vol. 35(4). – P. 629-34.

11. Diagnosis, natural history, and late effects of otitis media with effusion / Shekelle P., et al. // *Evid Rep Technol Assess(Summ)*. – 2002. – Vol. 55. – P. 1-5
12. Косяков С.Я. Избранные вопросы практической отохирургии.-Москва: МЦФЭР. – 2012. – С. 224.
13. Tos M. Etiologic Factors In Secretory Otitis / Tos M., Poulsen G., Borch J. // *Arch. Otolaryngol*. – 1979. – Vol. 105(10). – P. 582 – 588.
14. Экссудативный Средний Отит У Детей. Патогенетический подход к лечению: Метод. Указания. М. / Дмитриев Н. С., Милешина Н.А., Колесова Л.И. // Научный центр аудиологии с слухопротезирования. – 1996. – С.21 .
15. Экссудативный Средний Отит: Причины, Диагностика, Лечение / Стратиева О.В., Ланцов А.А., Арефьева Н.А. // Уфа: Башкирский Гос. Мед. Университет. – 1998. – С.322.
16. Экссудативный средний отит– Современные возможности консервативного лечения / Свистушкин М., и др. // *Российская оториноларингология*.- 2014. - Т. 2 (69). – С. 153-161
17. Kanick S.C. Barotrauma during air travel: predictions of a mathematical model / Kanick S.C., Doyle W.J. // *J Appl Physiol*. – 2005. – Vol. 98. – P. 1592–602
18. Li S. Clinical Comparative Study On The Treatment Characteristics Of Secretory otitis Media Between Cleft And Non-Cleft Palate Patients / Li S., Zhang H., Wei Y., Zhang X. // *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. – 2015. – Vol. 33(3). – P. 259–262.
19. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion / Rosenfeld R.M., et al. // *Otolaryngol Head Neck Surg*. - 2004. – Vol. 130(5). – P. 95-118.
20. Otitis media with effusion and eustachian tube dysfunction in adults and children / Iwano T., et al.// *Acta Otolaryngol Suppl*. – 1993. – Vol. 500. – P. 66–9.
21. The lamina propria and cholesteatoma / Ars. B., Decraemer, W., Ars-Piret. N. // *Clin. Otolaryngol*. – 1989. – Vol. 14. – P. 471-475.

22. O'Neill G. Prediction of post-operative middle ear pressure changes after general anaesthesia with nitrous oxide. *Acta Otolaryngol.* – 1985. – Vol. 100(1-2). – P. 51-7.
23. Янковский В.В. Диагностическая и лечебная тактика при экссудативном среднем отите у детей. Москва - 2014
24. Magnuson B. Functions of the mastoid cell system: auto-regulation of temperature and gas pressure. *J. Laryngol. Otol.* – 2003 . – Vol. 117. – P. 99-103.
25. Ventilation and clearance of the middle ear / Cohen D. et al. // *J Laryngol Otol.*- 2009. – Vol.123. – P. 1314–20
26. Relationship between middle ear pressure, mucosal lesion, and mastoid pneumatization / Aoki K. et al. // *Laryngoscope.* – 1998. – Vol. 108. – P. 1840– 5
27. Sade J. Middle ear and auditory tube: middle ear clearance, gas exchange, and pressure regulation / Sade J, Ar A. // *Otolaryngol Head Neck Surg.* - 1997. – Vol. 116. – P. 499– 524
28. Primary deficits in Eustachian tube function in patients with otitis media with effusion / Takahashi H., et al. // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1989. – Vol. 115. – P. 581–4
29. Buckingham R.A. Observations of middle ear pressures. Commentary with movie / Buckingham R.A., Ferrer J.L. // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 1980. – Vol. 89(3). – P. 56 –61
30. Continuous long-term measurements of the middle ear pressure in subjects without a history of ear disease / Tideholm B., et al. // *Acta Otolaryngol (Stockh).* – 1998. – Vol. 118. – P. 369 –74
31. Experimental evidence against middle ear oxygen absorption / Buckingham R.A., et al. // *Laryngoscope.* – 1985. – Vol. 95. – P. 437– 42

32. Sade J. Secretory otitis media in adults: II. The role of mastoid pneumatization as a prognostic factor / Sade J., Fuchs C. // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 1997. – Vol. 106. – P. 37–40
33. Buckingham R.A. Middle ear pressures in eustachian tube malfunction: manometric studies / Buckingham R.A., Ferrer J.L // *Laryngoscope.* – 1973. – Vol.83. – P. 1585-93.
34. Sade J. Prognostic evaluation of secretory otitis media as a function of mastoid pneumatization / Sade J., Hadas E. // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 1979 . – Vol. 225(1). – P. 39-44.
35. Richards S.H. Middle ear pressure variations during general anesthesia / Richards S.H., O'Neill G, Wilson F. // *J Laryngol Otol.* – 1982 . – Vol. 96. – P. 883-92.
36. Yousaf M. Medical versus surgical management of otitis media with effusion in children / Yousaf M., Inayatullah Khan F. // *J Ayub Med CollAbbottabad.* – 2012. - Vol. 24(1). – P. 83–85
37. New therapeutic strategy for treating otitis media with effusion in post irradiated nasopharyngeal carcinoma patients / Kuo C.L., et al. // *J Chin Med Assoc.* – 2012. – Vol. 75(7). – P.329-34.
38. Otorrhea after grommet insertion for middle ear effusion in patients with nasopharyngeal carcinoma / Ho W.K., et al.// *Am J Otolaryngol.* – 1999. – Vol. 20(1). – P. 12–15
39. The otological status of patients with nasopharyngeal carcinoma after megavoltage radiotherapy / Tang N.L., et al. // *J Laryngol Otol.* – 1992. – Vol. 106(12). – P.1055–1058
40. Imaging endolymphatic hydrops at 3 tesla using 3D-FLAIR with intratympanic Gd-DTPA administration / Naganawa S. et al. // *Magn Reson Med Sci.* – 2008. – Vol. 7(2). – P. 85–91

41. Griffin G. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children / Griffin G., Flynn C.A. //Cochrane Database Syst Rev. – 2011. - Vol.7(9).
42. Efficacy of amoxicillin with and without decongestant-antihistamine for otitis media with effusion in children / Mandel E.M., et al. // N Engl J Med . – 1987. – Vol. 316. – P. 432-7
43. Prevention and therapy of serous otitis media by oral decongestant: a double-blind study in pediatric practice / Olson A.L., et al. // Pediatrics. – 1978. – Vol. 61. – P. 679-84.
44. Prevention and treatment of serous otitis media with an oral antihistamine / Klein S.W., et al. // Clin Pediatr. – 1980. – Vol. 19. – P. 342-7.
45. Haugeto O.K. Secretory otitis media, oral decongestant and antihistamine / Haugeto O.K., Schrøder K.E., Mair I.W.S. // J Otolaryngol. – 1981. – Vol. 10. – P. 359-62
46. The long-term outcome of nonsuppurative otitis media with effusion / Dusdieker L.B. et al. // Clin Pediatr. – 1985. – Vol. 24. – P. 181-6.
47. Mandel E.M., Casselbrant M.L. Antibiotics for otitis media with effusion / Mandel E.M., Casselbrant M.L. // Minerva Pediatr. – 2004. – Vol. 56. – P. 481-95.
48. Comparative efficacy of erythromycin-sulfisoxazole, cefaclor, amoxicillin or placebo for otitis media with effusion in children / Mandel E.M. et al // Pediatr Infect Dis. – 1991. – Vol. 10. – P. 899-906.
49. Rosenfeld R.M., Post J.C. Meta-analysis of antibiotics for the treatment of otitis media with effusion / Rosenfeld R.M., Post J.C. // Otolaryngol Head Neck Surg . – 1992 . – Vol. 106. – P. 378-86.
50. Use of antibiotics in preventing recurrent acute otitis media and in treating otitis media with effusion / Williams R.L. et al// JAMA. – 1993. – Vol. 270. – P. 1344-51.

51. Stool S.E., Berg A.O., Berman S. et al. Otitis media with effusion in young children. clinical practice guideline, Number 12. AHCPR Publication No. 94-0622. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, 1994
52. Modulation of middle ear epithelial function by steroids: clinical relevance / Tan C.T. et el. // *Acta Otolaryngol.* – 1997. – Vol. 117(2). – P. 284-8.
53. Glucocorticoid inhibition of cytokine production: relevance to antiallergic actions /Schweibert L.M. et al. // *J Allergy Clin Immunol.* – 1996 . - Vol. 97. – P. 143-52.
54. Mandel E.M. Recent developments in the treatment of otitis media with effusion / Mandel E.M., Casselbrant M.L. // *Drugs.*- 2006. – Vol. 66(12). – P. 1565-76.
55. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children / Simpson S.A. et al.// *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – Vol. 11. – P. 5. CD001935.
56. Lack G. The link between otitis media with effusion and allergy: a potential role for intranasal corticosteroids / Lack G., Caulfield H., Penagos M. // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2011. – Vol. 22(3). – P. 258-66.
57. Bhargava R. Double-blind randomized placebo-controlled trial of topical intranasal mometasone furoate nasal spray in children of adenoidal hypertrophy with otitis media with effusion / Bhargava R., Chakravarti A. // *Am J Otolaryngol.* – 2014. – Vol.35. – P. 766–70
58. Cengel S. The role of topical nasal steroids in the treatment of children with otitis media with effusion and/or adenoid hypertrophy / Cengel S., Akyol M.U. // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2006. – Vol. 70. – P. 639–45
59. Sastre J., Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids / Sastre J., Mosges R. // *J Investig Allergol Clin Immunol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 1-12.

60. Allen D.B. Systemic effects of intranasal steroids: an endocrinologist's perspective. *J Allergy Clin Immunol.* – 2000. – Vol. 106(4). – P. 179-90.
61. Safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyps in children /Chur V. et al. // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2013. – Vol. 24(1). – P. 33–8.
62. Mometasone furoate has minimal effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis when delivered at high doses / Affrime M.B. et al. // *Chest.* – 2000. – Vol. 118(6). – P. 1538–46.
63. The role of glucocorticoids in endotoxin-mediated otitis media with effusion / Baggett H. et al.// *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* - 1997. - Vol. 123. – P. 41–6.
64. Yaman H. Effectiveness of corticosteroids in otitis media with effusion: an experimental study / Yaman H., Ozturk K., Uyar Y., Gurbilek M.// *J Laryngol Otol.*-20081. -Vol. 22. – P. 25–30.
65. Nick A Francis. *Lancet.* Oral steroids for resolution of otitis media with effusion in children (OSTRICH): a double-blinded, placebo-controlled randomised trial. - 2018. - Vol.392(10147). – P. 557–568.
66. Hussein A. Oral steroids alone or followed by intranasal steroids versus watchful waiting in the management of otitis media with effusion / Hussein A., Fathy H., Amin S.M., Elsisy N.J.// *Laryngol Otol.*-2017. - Vol. 131(10). – P. 907-913.
67. The Efficacy of Nasal Steroids in Treatment of Otitis Media with Effusion: A Comparative Study / El-Anwar M.W., et al. // *Int Arch Otorhinolaryngol.* -2015.- Vol.19(4). – P. 298-301.
68. Rosenfeld R.M. Systemic steroids for otitis media with effusion in children / Rosenfeld R.M., Mandel E.M., Bluestone C.D. // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* – 1991. – Vol. 117(9). – P. 984-9.

69. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children / Thomas C.L., Simpson S., Butler C.C., van der Voort J.H. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. -Vol. 19. – P. (3).
70. Otitis Media With Effusion: Comparative Effectiveness of Treatments. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) / Berkman N.D., Wallace I.F. et al. // - 2013. Report №13-EHC091-EF.
71. Miller B.J. Elhassan H.A. Balloon dilatation of the Eustachian tube : an evidence-based review of case series for those considering its use. *Clin Otolaryngol.* – 2013. – Vol. 38(6). – P. 525-32.
72. Continuous Long-Term Measurements Of The Middle Ear pressure In Subjects Without A History Of Ear Disease. /Tideholm B., Carlborg B., Jonsson S., Bylander-Groth A. // *Actaotolaryngol (Stockh).* – 1998. – Vol. 118. – P. 369–74.
73. Вишняков В.В. Совершенствование метода хирургического лечения острого среднего отита с помощью СО₂-лазера /Вишняков В.В., Синьков Э.В., Чигиринова Е.В.// *Лазерная медицина.* – 2011. – 15(3). – С. 29-32
74. Жумабаев Р. Б. Обзор методик лечения экссудативного среднего отита в мировой практике /Жумабаев Р. Б. // *Вестн. Алматин. Гос. ин-та усовершенствования врачей.* – 2016. - № 2. – С. 6-12.
75. Cullen K.A. Ambulatory surgery in the United States, 2006. *Natl Health Stat Report.* – 2009. – Vol. 11:1-25.
76. Effect of probiotics in experimenatal otitits media with effusion / Kaytez S.K. et al.// *Int J Pediatr otorhinolaryngol.* – 2020. – Vol. 132:109922
77. Factors associated with tympanostomy tube insertion among preschool-aged children in the United States / Kogan M.D. et al. // *Am J Public Health.* – 2000. – Vol. 90(2). – P. 245-250.

78. Rosenfeld R.M. Natural history of untreated otitis media / Rosenfeld R.M., Kay D. // *Laryngoscope*.-2003. – Vol. 113. – P. 1645–57.
79. Effect of the combination of balloon Eustachian tuboplasty and tympanic paracentesis on intractable chronic otitis media with effusion / Liang M. et al. // *Am J Otolaryngol*. – 2016. – Vol. 37(5). – P. 442-6.
80. MRC Multicentre Otitis Media Study Group. Adjuvant adenoidectomy in persistent bilateral otitis media with effusion: hearing and revision surgery outcomes through 2 years in the TARGET randomised trial. *Clin Otolaryngol*. – 2012. – Vol. 37. – P. 107–16.
81. Kay D.J., Nelson M., Rosenfeld R.M. Meta-analysis of tympanostomy tube sequelae / Kay D.J., Nelson M., Rosenfeld R.M. // *Otolaryngol Head Neck Surg*. - 2001. – Vol. 124. – P. 374–80
82. Timing for removal of tympanic ventilation tube in children / Iwaki E. et al. // *Auris Nasus Larynx*. – 1998. – Vol. 25(4). – P. 361-8.
83. Tympanostomy tubes for serous otitis media and risk of recurrences / Klopp-Dutote N. et al // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2018. – Vol. 106. – P. 105-109.
84. Donlan R.M. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms / Donlan R.M., Costerton J.W. // *Clin Microbiol Rev*. – 2002. – Vol. 15(2). – P. 167-93.
85. Robert J. Biofilms 2007: Broadened Horizons and New Emphases / Robert J. Palmer, Jr. and Paul Stoodley. // *J Bacteriol*. – 2007. – Vol. 189(22). – P. 7948–7960.
86. Post J.C. Direct evidence of bacterial biofilms in otitis media. *Laryngoscope*. - 2001. – Vol. 111(12). – P. 2083-94.
87. Карпова Е.П., Тулупов А.П. Бактериальные биопленки в оториноларингологии. Москва- 2012.

88. Rosenfeld R.M. Natural history of untreated otitis media / Rosenfeld R.M., Kay D. // *Laryngoscope*. – 2003 . – Vol. 113. – P. 1645–57.
89. Grommet in otitis media with effusion:the most frequent operation in children. But is it associatd with significant complication / Vlastarakos P.V et. al. // *Eur J Pediatr.* - 2007. – Vol. 166. – P. 385-91.
90. Armstrong B.W. Chronic nonsupurative otitis media. Comparision of tympanostomy tubes and medication versus ventilation / Armstrong B.W, Armstrong R.B.// *Ann Otol Rhinol Laryngol*. – 1981. – Vol. 90. – P. 533-6.
91. Armstrong B.W. Ventilation tubes are the treatment of choice for chronic nonsupurative otitis media / Armstrong B.W., Armstrong R.B. // *Am H Otol*. – 1984. - Vol. 5. – P. 250-1.
92. Ciumen R.R. Middle ear drainage and ventilation: indications, complications and their treatment/ *Laryngolrhinootologie*. – 2016. – Vol. 95(5). – P. 250-1
93. Spontaneous course of secretory otitis and cjanges of the eardrum/ Tos M. et. al. // *Arch Otolaryngol*. – 1984. – Vol. 110. – P. 281-9.
94. Skinner D.W. A 15 year follow- up of a controlled trial of the use of grommets in glue ear / Skinner D.W. Lesser T.H. Richards S.H. // *Clin Otolaryngol Allied Sci*. – 1988. – Vol. 13. – P. 341-6
95. Maw A.R. Tympanic membrane atrophy, scar in atelectasis and attic retraction in persistent. untreated otitis media with effusion and following ventilation tubes insertion / Maw A.R. Bawden R. // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 1994. – Vol . 30. – P. 189-204
96. Late results of treatment with ventilation tubes for secretory otitis media in ENT practice / Sederberg - Olsen J.F. et. Al. // *Acta Otolaryngol*. – 1989. – Vol. 108. – P. 448-55

97. Butler C.C. Does early detection of otitis media with effusion prevent delayed language development? / Butler C.C., MacMillan H. // Arch Dis Child. – 2001. – Vol. 85. – P. 96–103.
98. Paradise J.L., Campbell T.F., Dollaghan C.A., Feldman H.M., Bernard B.S., Colborn D.K. et al. Developmental outcomes after early or delayed insertion of tympanostomy tubes. N Engl J Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 576–86.
99. Silva P.A. The Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study: a 15 year longitudinal study. Paediatr Perinat Epidemiol. – 1990. – Vol. 4. – P. 76–107.
100. Tympanostomy tubes and developmental outcomes at 9 to 11 years of age. / Paradise J.L. et al. // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 248-61.
101. Development outcomes after early or delayed insertion of tympanostomy tubes / Paradise J.L. et al. // N Engl J Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 576-86.
102. Effectiveness of Tympanostomy Tubes for Otitis Media: A Meta-analysis / Steele D.W. et al. // Pediatrics. – 2017. – Vol. 139(6)
103. OME (Glue Ear)/Adenoid and Grommet: Position Paper ENT UK2009. Available from https://www.entuk.org/sites/default/files/files/ome_glue_ear.pdf
104. Association of Tympanostomy tubes with future risk of advanced ear surgery- a population study / Jason A.B., et al. // Otol Neurotol- 2019. – Vol. 40. – P. 478-484.
105. Chandrasekhar S.S. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. Otol Neurotol. – 2001. – Vol. 22(1). – P. 18-23.
106. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: comparison of route of administration and use of facilitating agents / Chandrasekhar S.S., et al. // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2000. – Vol. 122(4). – P. 521-528.
107. Robey A.B. Systemic side effects of transtympanic steroids / Robey A.B., Morrow T., Moore G.F. // Laryngoscope. 2010. – Vol. 120(4). – P.217.

108. Bear Z.W. Intratympanic steroid therapy For Treatment Of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss intratympanic Steroid Therapy For Treatment Of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss / Bear Z.W., Mikulec A.A. // *Mo Med.* – 2014. – Vol. 111(4). – P. 352–356.
109. The Effect Of Intratympanic Dexamethasone Or Methylprednisolone On Treatment Of Sudden Sensorineural Hearing Loss / Yang J., et al.// *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* – 2010. – Vol. 24(13). – P. 594-7.
110. Intratympanic Therapies In Ménière Disease: Evaluation Of Outcomes And Early Vertigo Control / Naples J.G., et al. // *Laryngoscope.* – 2019. – Vol. 129(1). – P. 216-221.
111. The Role of Preoperative Steroids for Hearing Preservation Cochlear Implantation: Results of a Randomized Controlled Trial / Kuthubutheen J., et al. // *Audiol Neurotol.* – 2017. – Vol. 22(4-5). – P. 292-302.
112. Parnes L.S. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application / Parnes L.S., Sun A.H., Freeman D.J. // *Laryngoscope.* – 1999. – Vol. 109. – P. 1-17
113. Efficacy of intratympanic steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: comparison with systemic steroid therapy and combined therapy / Bae S. C. et. al. // *Acta Otolaryngol.* – 2013. – Vol. 133. – P. 428-433.
114. Sarafraz Z. Transtympanic Injections of N-acetylcysteine and Dexamethasone for Prevention of Cisplatin-Induced Ototoxicity: Double Blind Randomized Clinical Trial / Sarafraz Z., Ahmadi A., Daneshi A. // *Int Tinnitus J.* – 2018. – Vol. 22(1) 4. – P. 0-45.
115. Itoh A. Treatment of vestibular disorders / Itoh A., Sakata E. // *Acta Otolaryngol Suppl.* – 1991. – Vol. 481. – P. 617-623.

116. Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Meniere's disease: a two-year prospective, placebo-controlled, double blind, randomized trial / Garduno-Anaya M.A., et al. // *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. – 2005. – Vol. 133(2). – P. 285–94.
117. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study to assess safety and clinical activity of OTO-104 given as a single intratympanic injection in patients with unilateral Ménière's disease / Lambert P.R., et al. // *Otol Neurotol*. – 2012. – Vol. 33(7). – P. 1257-65.
118. Intratympanic dexamethasone versus high dosage of betahistine in the treatment of intractable unilateral Meniere disease / Albu S., et al.// *Am J Otolaryngol*. – 2015. – Vol. 36(2). – P. 205-9
119. The effects of transtympanic Accepted ArticleThis article is protected by copyright. All rights reserved micropressure treatment in people with unilateral Meniere's disease/ Gates G.A., et al.// *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2004. – Vol. 130(6). – P. 718-25.
120. Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report) / Silverstein H., et al.// *Ear Nose Throat J*. – 1996. – Vol. 75(8). – P. 468-71, 474, 476 passim.
121. Herr B.D. Intratympanic steroid perfusion for refractory sudden sensorineural hearing loss / Herr B.D., Marzo S.J. // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2005. – Vol. 132(4). – P. 527-531.
122. Chandrasekhar S.S. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation.-*Otol Neurotol*. – 2005. – Vol. 122(1). – P.18-23.
123. Gianoli G.J. Transtympanic steroids for treatment of sudden hearing loss / Gianoli G.J., Li J.C. // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2001. – Vol. 125(3). – P. 142-146.

124. Intratympanic dexamethasone For Sudden Sensorineural Hearing Loss After Failure Of Systemic Therapy / Haynes D.S. et. al. // *Laryngoscope*. – 2007. – Vol. 117(1). – P.3-15.
125. Intratympanic steroid Therapy In Moderate Sudden Hearing Loss: A Randomized, Triple-Blind, Placebo-Controlled Trial /Filipo R., et.al.//*Laryngoscope*. – 2013. – Vol. 123(3). – P. 774-778.
126. Battaglia A. Combination Therapy (Intratympanic Dexamethasone + High-Dose Prednisone Taper) For The Treatment Of Sudden Sensorineural Hearing Loss /Battaglia A., Burchette R., Cueva R. // *Otol Neurotol*. – 2008. – Vol. 29(4). – P. 453-460.
127. Randomized, duple-blind, placebo controlled trial on the safety and efficacy of continous intratympanic dexamethasone delivered via a round window catheter for severe to profound sudden idiopahic sensoneural hearing loss after failure of systemic therapy / Plonkte S.K., et al.// *Laryngoscope*. – 2009. – Vol. 119. – P. 359-369.
128. Novoa E. Systemic effect of intratympanic dexamethasone therapy/ Novoa E., Gartner M., Henzen Ch. // *Endocr Connect*. – 2014. – 3(3). – P.127-131.
129. Belhassen S. Pain assessment of the intratympanic injections: a prospective comparative study/ Belhassen S., Saliba I. // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2012. – Vol. 269. – P. 2467-2473
130. Nagi G.S. Intratympanic Dexamethasone in Sudden Sensoneural Hearing loss: A systemic Review and Meta-Analysis / Nagi G. S. Maida J. S. // *The laryngoscope*.- 2017. – Vol. 127(8). – P. 1897-1908.
131. Rate of tympanic membrane perforation after intratympanic steroid injection / Topf M.C. et. al. // *Am J Otolaryngol*. – 2017. – Vol. 38(1). – P. 21-25.
132. Banerjee A. Intratympanic corticosteroids for sudden idiopathicsensorineural hearing loss / Banerjee A., Parnes L.S. // *Otol Neurotol* – 2005. – Vol. 26(5). – P. 878-881.

133. Robey A.B, Morrow T., Moore G.F. Systemic side effects of transtympanic steroids /Robey A.B, Morrow T., Moore G.F. // Laryngoscope. – 2010. – Vol. 120 (4). – P. 217
134. Paksoy M. Effectiveness of intratympanic dexamethasone in otitis media with effusion resistant to conventional therapy / Paksoy M., Altin M., Eken M., Hardal U.// Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2013. – Vol. 65(3). – P. 461- 467