

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
УХА, ГОРЛА, НОСА И РЕЧИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Блинова Марина Леонидовна

**Профилактика и коррекция кохлеовестибулярных нарушений после
стапедопластики у пациентов с отосклерозом**

3.1.3. Оториноларингология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Голованов Андрей Евгеньевич

Санкт-Петербург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1 Эпидемиология и классификация отосклероза, а также некоторые исторические аспекты, касающиеся открытия данного заболевания.....	14
1.2 Патогенез и гипотезы возникновения отосклероза	16
1.3 Клиника и диагностика отосклероза.....	21
1.4 Хирургические методы лечения отосклероза	26
1.5 Неблагоприятные исходы стапедопластики	27
1.6 Особенности гидродинамических и метаболических характеристик внутреннего уха у пациентов с отосклерозом	36
1.7 Способы доставки лекарственных препаратов в среднее ухо и к структурам внутреннего уха.....	40
1.8 Местная глюкокортикостероидная терапия при отосклерозе.....	41
1.8.1 Историческая эволюция применения глюкокортикостероидов при патологии внутреннего уха.....	42
1.8.2 Представительство глюкокортикостероидных рецепторов в структурах внутреннего уха и особенности регуляции синтеза кортикостероидов организме человека.....	44
1.8.3 Глюкокортикостероиды и их эффекты.....	49
1.8.4 Основные механизмы транспортировки лекарственных средств к структурам внутреннего уха при интратимпанальном способе введения	53
1.8.5 Принципы распространения лекарственных препаратов в жидкостях внутреннего уха	59
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	64
2.1 Общая характеристика обследованных	64
2.2 Методы исследования	69
2.2.1 Методики исследования слуховой функции.....	72
2.2.2 Методики исследования вестибулярной функции	76

2.2.3 Методы хирургического лечения пациентов по группам.....	89
2.2.4 Послеоперационное ведение пациентов по группам	95
2.2.5 Критерии включения и исключения	96
2.2.6 Описание методов статистического анализа	97
ГЛАВА 3. ОПИСАНИЕ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ, ОСНОВАННОЕ НА	
РЕЗУЛЬТАТАХ ОБСЛЕДОВАНИЙ, ПРОВЕДЕННЫХ НА	
ДООПЕРАЦИОННОМ ЭТАПЕ, В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ	
ПЕРИОДЕ И В ОТДАЛЕННЫХ СРОКАХ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ	
3.1 Структурные особенности I группы пациентов и описание	
функционального состояния внутреннего и среднего уха у пациентов данной	
группы.....	100
3.1.1 Результаты аудиологического обследования пациентов I группы	102
3.1.2 Результаты обследования периферического отдела вестибулярного	
аппарата у пациентов I группы	106
3.2 Структурные особенности II группы пациентов и описание	
функционального состояния внутреннего и среднего уха	115
3.2.1 Результаты аудиологического обследования пациентов II группы.....	117
3.2.2 Результаты обследования периферического отдела вестибулярного	
аппарата у пациентов II группы	120
3.3 Структурные особенности III группы пациентов и описание	
функционального состояния внутреннего и среднего уха	127
3.3.1 Результаты аудиологического обследования пациентов III группы	129
3.3.2 Результаты обследования периферического отдела вестибулярного	
аппарата у пациентов III группы.....	132
3.3.3 Клинический случай.....	138
3.4 Структурные особенности IV группы пациентов и описание	
функционального состояния внутреннего и среднего уха	142
3.4.1 Результаты аудиологического обследования пациентов IV группы	144
3.4.2 Результаты обследования периферического отдела вестибулярного	
аппарата у пациентов IV группы.....	147

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ МЕЖДУ ГРУППАМИ ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ И ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ.....	155
4.1 Сравнение результатов аудиологического обследования между группами пациентов.....	155
4.2 Сравнение результатов, полученных при обследовании периферического отдела вестибулярного аппарата между группами пациентов.....	171
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	195
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	203
ВЫВОДЫ	214
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	215
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	216
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	217

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Отосклероз является распространенным заболеванием. Около 1% населения земного шара страдает клинически выраженным отосклерозом [64, 185, 307]. При этом по данным литературы отосклеротическое поражение костной капсулы внутреннего уха, выявленное при гистологическом исследовании аутопсийного материала встречается в 12% случаев [46, 176, 311, 321, 352]. Отосклерозом болеют преимущественно люди трудоспособного возраста. Паллиативным слухоулучшающим методом реабилитации слуха у больных отосклерозом с кондуктивной и смешанной формами тугоухости является хирургическое лечение – стапедопластика. Данное оперативное вмешательство в 96% случаев приводит к хорошим функциональным результатам, то есть улучшению слуха [67, 381]. Однако угроза развития осложнений после стапедопластики высока. По данным литературы глухота наступает в 0,9-2% случаев, повышение порогов проведения по кости наступает в 3,5-5,9% случаев, при этом ухудшение порогов костной проводимости на низких частотах встречается в 8,3% случаев, на высоких частотах в 10-20% случаях [22, 26, 53, 59, 65, 354]. Дисфункция периферического отдела вестибулярного анализатора, длительностью около одной недели после оперативного лечения возникает в 27-37% случаев, а в 3-4% случаев фиксируется реакция продолжительностью до месяца [22, 35, 37, 52, 73, 227].

Интраоперационная травматизация лабиринта при стапедопластике неизбежна, что связано с хирургическими манипуляциями на подножной пластине стремени [239, 383]. Перфорация выполняется в непосредственной близости от отолитового рецепторного аппарата внутреннего уха. Ввиду того, что расстояния от подножной пластины стремени до маточки и мешочка крайне малы, гидродинамический удар по структурам внутреннего уха неизбежен [62, 306]. Возникновение клеточных реакций в соответствии с фазами раневого процесса, выделение провоспалительных, а затем и противовоспалительных факторов,

индуцируемых повреждением целостности естественных барьеров также неизбежны. В ходе выполнения манипуляций на подножной пластине нельзя исключить вероятность попадания костных отломков, элементов крови в преддверие лабиринта [105, 238, 278, 361, 363]. В случае применения боров, вибрация также будет оказывать негативное воздействие на рецепторный аппарат внутреннего уха [94, 194]. Помимо всего вышеуказанного в литературе встречаются данные о том, что стапедальный протез, установленный в перфоративное отверстие, может вызывать реакцию антиген-антитело, провоцировать токи перилимфы, приводящие к реакции со стороны структур внутреннего уха [203, 204]. Избыточное или наоборот недостаточное погружение протеза в преддверие также может являться причиной кохлеовестибулярных нарушений [207]. Образующаяся в избыточном количестве рубцовая ткань при заживлении раны, способна утягивать протез из перфоративного отверстия, помимо этого возможна фиксация протеза плотной рубцовой тканью, блокирующей его подвижность [278, 361, 363]. Вышеуказанные особенности с которыми так или иначе сталкиваются отохирурги в ходе выполнения стапедопластики могут приводить к неудовлетворительным результатам и осложнениям, что в свою очередь толкает ученых исследователей разрабатывать наиболее щадящие методы выполнения данной операции, а также разрабатывать методы послеоперационного лечения пациентов, которые будут служить мерой профилактики возникновению нежелательной реакции со стороны внутреннего уха, а в случае уже разыгравшихся кохлеовестибулярных расстройств будут вести к скорейшей стабилизации состояния.

Инtratимпанальное применение глюкокортикостероидов (ГКС) за последние годы активно изучается и используется с целью стабилизации функций внутреннего и среднего уха [108, 112, 120, 132, 146, 167, 212, 213, 214, 215, 217, 232, 301, 359, 364, 388, 406]. В клинической практике инtratимпанальное введение ГКС применяется при таких заболеваниях внутреннего уха как острая сенсоневральная тугоухость, болезнь Меньера, субъективный ушной шум. Встречаются единичные данные об инtratимпанальном применении ГКС у

пациентов после стапедопластики в раннем послеоперационном периоде. Методы доставки препарата в полость среднего уха и к структурам внутреннего уха являются недостаточно разработанными. Основные проблемы связаны с трудностями обеспечения пролонгированной доставки лекарственного препарата в полость среднего уха на оперированном ухе.

Таким образом, высокая степень рисков развития кохлеарной и вестибулярной дисфункции в раннем послеоперационном периоде после стапедопластики, положительные свойства интратимпанально применяемых ГКС по отношению к структурам внутреннего и среднего уха, при этом недостаточно изученных в отношении категории пациентов с отосклерозом в раннем периоде после стапедопластики, а также не решенный вопрос обеспечения пролонгированной доставки ГКС в полость среднего уха и к структурам внутреннего уха определяют актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Операция на стремени неотъемлемо связана с высокими рисками развития кохлеовестибулярных осложнений в послеоперационном периоде. Вопрос о профилактических мерах, способствующих минимизации возникновения кохлеарных и вестибулярных осложнений в результате стапедопластики на сегодняшний день, остается актуальным. В последнее время активно используется интратимпанально вводимый раствор дексаметазона с целью стабилизации функций среднего и внутреннего уха. Однако встречается крайне мало работ, посвященных изучению местного интратимпанального действия раствора дексаметазона в отношении функций внутреннего уха у пациентов с отосклерозом после стапедопластики в раннем послеоперационном периоде. Помимо этого, остается открытым вопрос об оптимальном способе доставки раствора дексаметазона в полость среднего уха и к структурам внутреннего уха. Новизна предложенного нами способа доставки ГКС в полость среднего и внутреннего уха в раннем послеоперационном периоде пациентам с отосклерозом делает

актуальным проведение клинических исследований, оценивающих эффективность и безопасность данной методики.

Цель исследования

Снизить риск возникновения кохлеовестибулярных нарушений у пациентов с отосклерозом после стапедопластики комплексом мер, направленных на интраоперационное уменьшение провоцируемой возбудимости рецепторного аппарата внутреннего уха и коррекцию его функционального состояния в послеоперационном периоде.

Задачи исследования

1. Усовершенствовать способ интратимпанальной доставки раствора дексаметазона в полость среднего уха в раннем послеоперационном периоде после стапедопластики.
2. Сравнить эффективность интратимпанального и внутривенного способов введения раствора дексаметазона в отношении развития кохлеовестибулярных нарушений в послеоперационном периоде.
3. Разработать комплекс мероприятий, снижающий риски развития интраоперационных и послеоперационных кохлеовестибулярных осложнений, у пациентов с отосклерозом после стапедопластики.

Научная новизна

Впервые разработан и применен на практике метод послеоперационной профилактики и лечения кохлеовестибулярных осложнений у пациентов с отосклерозом (Патент RU 2783256 C1 «Способ коррекции кохлеовестибулярных нарушений у пациентов после стапедопластики» от 10.11.2022).

Впервые проанализированы показатели, полученные в ходе аудиологического и вестибулярного обследования, выполненного на ранних послеоперационных сроках и в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с отосклерозом после поршневой стапедопластики, пролеченных в раннем послеоперационном периоде с применением способа пролонгированной доставки раствора дексаметазона к структурам внутреннего и среднего уха путем установки эластичного микрокатетера в глоточное отверстие слуховой трубы.

Впервые проведена сравнительная оценка аудиологических и вестибулярных показателей у пациентов после поршневой стапедопластики на разных послеоперационных сроках, выполненной в части случаев при помощи СО₂-лазера, а в другой части случаев при помощи микроинструментов (перфораторов), в том числе сравнивались функциональные результаты в группах пациентов с различными вариантами послеоперационного лечения, где часть пациентов получала раствор дексаметазона в раннем послеоперационном периоде интратимпанально через установленный эластичный микрокатетер в глоточное отверстие слуховой трубы в течение четырех суток после операции, а другая часть пациентов получала раствор дексаметазона внутривенно по нисходящей схеме в течение пяти суток после операции.

Впервые проанализированы и сопоставлены динамические изменения показателей отражающих состояние кохлеарной, вестибулярной функций и функции равновесия у пациентов с отосклерозом на ранних сроках после стапедопластики в соответствии с выбранной тактикой интраоперационного пособия (СО₂-лазер или мануальная техника холодным инструментарием) и тактикой послеоперационного лечения (введение в послеоперационном периоде раствора дексаметазона интратимпанально через установленный эластичный микрокатетер в глоточное отверстие слуховой трубы или внутривенно по нисходящей схеме).

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании проведенного исследования выявлены особенности функционирования рецепторного аппарата внутреннего уха у пациентов с отосклерозом в раннем послеоперационном периоде после стапедопластики в зависимости от применения интратимпанального или внутривенного способов доставки раствора дексаметазона. Выявлены различия в интраоперационно провоцируемой возбудимости рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора в зависимости от применяемой в ходе выполнения стапедопластики ассистенции, то есть при использовании перфораторов для фенестрирования подножной пластины стремени и при использовании СО₂-лазера. На основании результатов проведенного исследования усовершенствован метод интратимпанальной доставки раствора дексаметазона к структурам среднего уха в раннем послеоперационном периоде пациентам с отосклерозом после стапедопластики, а также разработан комплекс мероприятий сочетающий выполнение стапедопластики с применением СО₂-лазера и пролонгированной трансназальной катетеризации слуховой трубы микрокатетером через глоточное устье, который позволяет минимизировать риски развития кохлеовестибулярных осложнений после стапедопластики, а также в короткие сроки стабилизировать вестибулярную и слуховую функции пациента. В ходе работы обоснованы преимущества, безопасность и эффективность предлагаемого метода.

Методология и методы исследования

Работа выполнена в дизайне проспективного лонгитюдного рандомизированного контролируемого исследования. Применялись объективные, аудиологические, вестибулометрические, рентгенологические, интраоперационные и статистические методы исследования. При сборе и анализе данных исследования использовали количественные и качественные методы,

статическую обработку результатов с использованием критериев достоверности для неравномерных выборок.

Положения, выносимые на защиту

1. Интратимпанальное введение раствора дексаметазона пациентам с отосклерозом после стапедопластики через глоточное отверстие слуховой трубы, позволяет обеспечить доставку препарата в полость среднего уха и способствует более выраженной стабилизации функций рецепторного аппарата внутреннего уха, по сравнению с внутривенным способом доставки.

2. Сочетание поршневой стапедопластики с применением CO₂-лазера в совокупности с пролонгированной трансназальной катетеризацией слуховой трубы микрокатетером через глоточное отверстие для интратимпанальной доставки раствора дексаметазона в полость среднего уха в послеоперационном периоде у пациентов с отосклерозом, снижает риски возникновения интраоперационных осложнений и развития кохлеовестибулярных расстройств в послеоперационном периоде.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных в ходе исследования результатов определяется достаточным объемом выборки, корректным проведением методик исследования, а также применением современных методов статистической обработки данных. Для статистического анализа применялась программа StatTech v. 4.5.0.

Основные материалы диссертации доложены на 69-ой научно– практической конференции молодых ученых оториноларингологов (Санкт– Петербург, 2023 г.), XIII Петербургском форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 2024 г.), XIV Петербургском форуме оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 2025 г.), 11380-м пленарном заседании Санкт-Петербургского научного медицинского оториноларингологического общества (Санкт-Петербург, 2025 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы диссертации внедрены в лечебный процесс взрослого хирургического отделения ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, клиники оториноларингологии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации, оториноларингологического отделения СПбГБУЗ "Городская Больница №26". Результаты исследования используются в учебном процессе с врачами – курсантами циклов усовершенствования по оториноларингологии, аспирантами и клиническими ординаторами.

Личный вклад автора

Автор работы принимал непосредственное участие в проведении исследования по всем разделам диссертации. Автором были сформулированы цели и задачи исследования, определен дизайн исследования, определены методы обследования. Автор самостоятельно проводил обследования, сбор и анализ полученных данных. Автор принимал участие в хирургических вмешательствах и послеоперационном лечении пациентов. Основные результаты исследования оформлены диссертантом в виде публикаций и доложены на конференциях.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 8 научных печатных работ, из которых 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Получен патент Российской Федерации на изобретение No 2783256 C1 «Способ коррекции кохлеовестибулярных нарушений у пациентов после стапедопластики» от 10.11.2022.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 260 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержащего 433 источника, из которых 67 отечественных и 366 зарубежных. В работе представлено 33 рисунка и 79 таблиц.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология и классификация отосклероза, а также некоторые исторические аспекты, касающиеся открытия данного заболевания

Отосклероз – это многофакторное прогрессирующее заболевание, в основе которого лежит очаговое поражение энхондрального слоя костной капсулы ушного лабиринта, возникающее в результате генетических, метаболических и экологических нарушений [11, 48, 86, 92, 137]. При этом, за счет образующихся костных очагов, происходит фиксация стремени в овальном окне, что в свою очередь, препятствует проведению звуковых волн к рецепторному аппарату внутреннего уха. Отосклероз ведет к прогрессирующему кондуктивному снижению слуха, в 22,7-31,2% случаев развивается смешанная форма тугоухости [250].

Впервые об анкилозе стремени выступающей в роли причины снижения слуха сообщил А. М. Вальсальва в 1704 году [284]. Догадки о взаимосвязи между глухотой и фиксацией подножной пластины стремени высказывал также Mekkel [81, 142, 384, 387]. В 1841 году эта взаимосвязь была освящена в трудах J. Тоунбее после чего и начала активно развиваться [284]. Однако почти два столетия бытовало мнение о том, что анкилоз стремени вызван воспалительным процессом в среднем ухе и носил название «сухой катар среднего уха». Адам Политцер в 1893 году сообщил о том, что анкилоз стремени возникает вследствие образования «новой кости, перерастающей в овальное окно и на стремя», основываясь на посмертных исследованиях височных костей [325]. В 1901 году он положил начало существованию нового медицинского термина – «otosclerosis» [184, 404].

По данным отечественной литературы распространённость отосклероза среди населения земного шара составляет порядка 0,19-2,1% [64]. Распространенность клинического отосклероза составляет от 0,3% до 0,4% среди населения [185, 307]. При этом по данным литературы стапедопластика выполняется в 0,1% случаев [311]. Интересно, что в течение последних 10 лет

исследователями отмечена тенденция к увеличению выявляемых случаев отосклероза в структуре других заболеваний уха и сосцевидного отростка, и составляет до 4,8%. Отмечен также рост хирургического лечения отосклероза среди других заболеваний уха, составляющий порядка 11,9% [37, 61]. Распространенность гистологического отосклероза значительно выше клинического и составляет примерно 10-12% (данные получены при аутопсии височных костей) [46, 176, 311, 321, 352]. Соотношение гистологического отосклероза к клиническому составляет 1:10. Однако у 25% пациентов, которым был установлен диагноз отосклероз, во время операции Т. Karosi не было обнаружено гистологического подтверждения наличия характерных отосклеротических очагов [154]. Согласно эпидемиологическим данным на 100 000 жителей приходится 5,67 пациентов, страдающих отосклерозом [311]. Распространенность отосклероза среди европейской этнической группы составляет от 0,3 до 1% по данным различных авторов [145, 290]. При этом среди негроидной и азиатской рас распространенность отосклероза ниже [320, 324]. Отосклерозом болевают преимущественно люди молодой и средней возрастных групп и, по данным отечественной литературы, максимальная заболеваемость зафиксирована в возрасте от 25 до 36 лет (средний возраст начала заболевания составляет 30,2 года), что бесспорно указывает на высокую социальную и экономическую значимость данного заболевания. Женщины болеют отосклерозом чаще мужчин, их доля составляет около 63– 84% [3, 11, 21, 38, 39, 45, 64]. При этом юношеская форма отосклероза, приводящая к тяжелой степени тугоухости, составляет примерно 10% [29].

Выделяют субклинический или гистологический отосклероз и клинический [26, 58, 311]. Клинический отосклероз представлен тремя формами. Фенестральная (тимпанальная или стапедиальная) форма отосклероза, при которой очаги локализуются в области ниши овального окна. Основными проявлениями этой формы отосклероза являются снижение слуха, то есть кондуктивная тугоухость с нормальным костным проведением (за исключением зубца Кархарта) и субъективный ушной шум. Смешанная форма отосклероза – когда

остеодистрофический процесс локализуется и в костной капсуле ниши овального окна и в других отделах костной капсулы лабиринта. У таких пациентов нарушается не только внутритимпанальное звукопроведение из-за анкилоза стремени, но и внутрилабиринтное за счет нарушения гидродинамических процессов во внутреннем ухе. Следовательно, характерным для этой формы будет наличие сенсоневрального компонента (до 40 дБ), сочетающегося с костно-воздушным интервалом. Ретрофенестральная (кохлеарная) форма отосклероза – в случае поражения отосклеротическими очагами костной капсулы ушного лабиринта, не затрагивающая окна. Проявляется сенсоневральной тугоухостью. О гистологической форме отосклероза говорят в случае локализации очагов вне окон, а также в случае отсутствия каких-либо клинических проявлений. Эту форму отосклероза можно обнаружить при гистологическом исследовании аутопсийного материала [23].

Как отмечалось выше, эффективным паллиативным методом лечения клинической формы отосклероза является хирургическое вмешательство на стремени [67].

1.2 Патогенез и гипотезы возникновения отосклероза

Отосклеротический процесс заключается в замещении нормальной костной ткани склеротической или же спонгиозной [20, 50, 393]. Сначала происходит резорбция костной ткани, так называемая «отоспонгиозитическая» или активная фаза. Во время нее нормальная плоская кость капсулы внутреннего уха начинает рассасываться в области вокруг сосудов, образуя периваскулярные пространства [237]. Эта фаза характеризуется содержанием большого количества остеокластов, гистиоцитов, лимфоцитов, плазматических клеток и повышенной сосудистой микроциркуляцией [153]. Новая образовавшаяся костная ткань характеризуется большим объемом, по сравнению с замещённой нормальной костной тканью, что в свою очередь приводит к утолщению пораженной области (например, подножной пластины стремени). Далее идет преобразование в спонгиозную костную ткань,

которая характеризуется повышенным количеством остеобластов – так называемая «переходная» фаза [397]. Губчатая кость постепенно перестраивается в очень плотную костную ткань, за счет ее активной минерализации и окостенения. В результате данной фазы образуется «склеротический» очаг, состоящий в большей мере из волокон коллагена с практически полным отсутствием внеклеточного матрикса и микроциркуляции – неактивная фаза [325]. Процесс остеогенеза вновь возникающий в уже имеющихся очагах отосклероза за счет формирования в них плотной соединительной ткани говорит о прогрессировании заболевания. При этом остециты и остеокласты образуют полости, где вновь формируется плотная склеротическая костная ткань со слабой васкуляризацией. В гистологических исследованиях было обнаружено, что чаще всего (в 96% случаев) очаги отосклероза образуются, в «*fissula ante fenestram*» – области перед овальным окном [352]. Учеными было доказано, что рост отосклеротических очагов приводит к снижению эластичности основной мембраны и ее укорочению с 0,85 мкм. до 0,78 мкм [237, 238]. Соответственно амплитуда бегущей волны при отосклерозе также будет снижена. Многие авторы указывают, что при исследовании височных костей, ими была обнаружена гиалинизация спиральной связки. Некоторые исследователи утверждают, что основными гистопатологическими коррелятами нейросенсорного компонента потери слуха при отосклеротическом процессе является поражение эндоста улитки и отложение коллагена по всей спиральной связке, то есть ее гиалинизация [149, 183, 222, 228, 235, 303]. Гиалинизация возникает вблизи активных очагов отосклероза и только в том случае, когда отосклеротический очаг проникает в эндост улитки. E.G. Nelson et al. (2014) определили, что гиалиновый материал состоит из коллагена I типа, хондроитинсульфата и кератинсульфата [288].

По течению, отосклероз имеет волнообразный характер, состоящий из периодов обострения и стабилизации. В период обострения происходит прогрессирование тугоухости, возникает или усугубляется субъективный ушной шум. Следовательно, существует активная (незрелая) и неактивная (зрелая) стадии. Соответственно, в клинической практике определение стадии активности

отосклеротического очага будет определять тактику лечения [11, 13, 51, 97, 200, 272].

На сегодняшний день, причины возникновения отосклероза остаются не до конца изученными. Предложено множество гипотез в отношении провоцирующих факторов, запускающих развитие отосклероза. Особую роль авторы отдают наследственной предрасположенности, которое характеризуется аутосомно-доминантным, моногибридным аутосомным, полигенным полиморфным типом наследования [263, 282, 336, 397]. 60% пациентов имеют семейный анамнез по этому заболеванию, однако у 40-50% пациентов отосклероз возникает спонтанно [86, 263, 282, 341, 397, 400, 401]. Среди приверженцев этой теории были В.И. Воячек, В.Ф. Ундриц, М.С. Михелович, Дж. Тойнби, Э.Г. Вебер, Е.П. Фоулер. Учеными найдено 8 генов, которые отвечают за образование отосклеротических очагов в капсуле лабиринта [11, 38, 68, 69, 70, 71, 72, 111, 236, 243]. В частности, найден ген COLA1 (тип I), нарушения в транскрипции которого приводят к нарушениям остеогенеза [85, 268, 322, 368].

Схожесть отосклероза и болезни Педжета заставила ученых задуматься о вирусной природе заболевания [276]. Интересным открытием стало то, что ген COLA1 активируется вирусом кори [291]. В перилимфе, взятой во время выполнения стапедопластики, Н.Р. Niedermeyer et al. (1995 год) было обнаружено большое количество антител к вирусу кори [293]. Относительно недавно проведенные исследования также обнаружили вирусные частицы в подножной пластине стремени и антитела к вирусу кори в жидкостях внутреннего уха пациентов с отосклерозом [130, 292]. Однако N. Komune и его коллегам (2012), не удалось выделить ни одной полной последовательности мРНК вируса кори ни из одного гистологического образца [294]. Эпидемиологами в свою очередь было замечено снижение количества заболеваемости отосклерозом после проведенной вакцинации населения против кори [396, 422]. То же самое подтверждает W. Arnold (2007 год), обследовавший 64112 пациентов на предмет заболеваемости после противокоревой вакцинации [396]. Точная этиологическая роль кори в развитии или прогрессировании отосклероза до сих пор остается неизвестной.

J. Causse в 1980 году предположил, что потенциальной причиной возникновения отосклероза является нарушение внутриулиткового кровотока [105]. T.J. Yoo в 1984 году выдвинул теорию о том, что отосклероз – это аутоиммунное заболевание. Им было обнаружено повышение антител к коллагену II типа у пациентов с отосклерозом [432]. Позже выявлен высокий титр антител к коллагену IX типа [11]. В свою очередь и положительный ответ на лечение глюкокортикостероидами, а в некоторых случаях и цитостатиками является также неким опознавательным маркером в отношении аутоиммунных процессов, к которым на сегодняшний день относят болезнь Меньера, идиопатическую сенсоневральную тугоухость, поражение внутреннего уха при болезни Лайма, при синдроме Когана [49, 87, 101, 246, 340, 408].

Экспериментально доказано, что ГКС оказывают угнетающее действие на процесс развития отосклеротических очагов. Было доказано, что ГКС влияют на воспалительный процесс, посредством ингибирования интерлейкина-6 в измененной отосклерозом ткани [173, 331]. В связи с тем, что женщины подвержены отосклерозу больше чем мужчины, группами ученых E. Pearson (1951 год), Elbrond и K.J. Jensen (1979 год), R.E. Gristwood и W.N. VENABLES (1983 год), William H. Lipsey (2005 год) неоднократно выдвигалась теория о роли эндокринных и метаболических перестроек во время беременности [138]. По мнению M. Rudic et al. гормональные перестройки, такие как половое созревание, беременность и менопауза, могут провоцировать стремительное снижение слуха у пациентов с уже существующим отосклерозом [397]. Также по данным литературы, риск передачи заболевания ребенку возрастает, если во время беременности у женщины проявляется отосклероз. В отосклеротических очагах обнаружены рецепторы к эстрогену [144]. Гиперэстрогения активизирует остециты и тем самым ускоряет остеогенез при отосклерозе [20, 27]. Исследователями было замечено, что ряд пациентов, страдающих отосклерозом на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии отмечали более выраженные темпы снижения слуха. Данный факт послужил проведению массового исследования, включившего 17 000 женщин, находившихся под

наблюдением длительное время (до 26 лет). Выводом послужило отсутствие наличия какой-либо корреляции между использованием оральных контрацептивов и развитием отосклероза [199, 418]. В исследованиях A. B. Grayeli et al. (1999) было отмечено, что, паратиреоидный гормон также способствует разрастанию очагов отосклероза [304].

Есть предположения, что спонгиозная кость, разрастающаяся в области овального окна с последующей фиксацией стремени, возникает в результате механического раздражения, сил давления и натяжения *m. tensor tympani* на заложенные в эмбриональном периоде очаги хрящевой ткани, расположенные в костной капсуле внутреннего уха [100].

Из трудов В.Г. Ермолаева 1941 года, известно, что отосклеротические очаги в костной капсуле лабиринта начинают развиваться в результате длительного раздражения звуком. Такую же взаимосвязь высказывал Н.В. Белоголовов в 1933 году. В результате шумового воздействия нарушается кровоснабжение капсулы лабиринта и развивается кальциноз хрящевой ткани [110]. В 1960-х годах изучалось влияние фторирования питьевой воды на распространенность отосклероза и прогрессирование потери слуха, связанной с его недостатком. Некоторые исследования сообщают о наличии связи между клиническим отосклерозом, ухудшением слуха и низким содержанием фтора в питьевой воде [122, 415, 416]. При этом применение добавок с фторидом натрия для предотвращения ухудшения слуха оказал благоприятный эффект [98, 300]. Считается, что фторид натрия ингибирует протеолитические ферменты и стабилизирует патологически повышенные обменные процессы костной ткани [206]. Относительно недавно проведенное исследование обнаружило, что фторид натрия ингибирует переносчик сульфатов (DTDST), который играет важную роль в обменных процессах костной ткани, а именно участвует в сульфатировании гликозаминогликанов костного матрикса. Было обнаружено, что он обладает повышенной активностью в отосклеротических очагах [206]. Повышенная активность DTDST коррелировала с нейросенсорной потерей слуха, из чего следует, что его подавление может предотвратить ухудшение слуха.

1.3 Клиника и диагностика отосклероза

Существует ряд классических симптомов отосклероза. Отосклероз чаще всего является двусторонним процессом, поэтому жалобы с большой вероятностью будут иметь двусторонний характер. Основными жалобами, характерными для данного заболевания будут: двустороннее снижение слуха и субъективный ушной шум. Вышеуказанные жалобы при отосклерозе могут иметь некоторые особенности, например: улучшение слуха в условиях нахождения пациента среди громких звуков и шумов, что носит название «*paracusis Willisii*», в то же время, когда пациент с отосклерозом совершает глотательные движения или жевательные, отмечается, наоборот, снижение слуха и ухудшение разборчивости речи – «*deprecusis Scheer*», в случае, когда пациент участвует в беседе одновременно с двумя и более лицами происходит также ухудшение разборчивости речи – «симптом Тойнби», при полном вовлечении, загруженности и сосредоточенности внимания пациента на каких-либо объектах разборчивость речи и слух также ухудшаются – «симптом Урбанчика-Вальбе» [3, 5, 21, 38].

Авторами были описаны характерные для пациентов с отосклерозом отоскопические симптомы, которые, однако, на сегодняшний день, уже не признаются патогномичными. К ним относится симптом Тилло – Верховского, то есть наличие широких по диаметру наружных слуховых проходов, симптом Тойнби – Бинга, который заключается в снижении или даже вовсе полном отсутствии выработки ушной серы, симптом Фрешельса – проявляется повышением порогов чувствительности к раздражителям кожи наружного слухового прохода и барабанной перепонки (то есть отсутствие кашлевого рефлекса, отсутствие гиперемии в ответ на раздражение), о симптомах Холмгрена и Лемперта говорят при наблюдении избыточной мобильности барабанной перепонки (при глотке например) и ее атрофичности [38], также наряду с атрофичной барабанной перепонкой часто встречается сухая и атрофичная кожа наружного слухового прохода – симптом Хилова. Характерным симптомом для активной фазы отосклероза является симптом Шварце, при котором сквозь

барабанную перепонку будут просвечивать сосуды активного отосклеротического очага, находящегося на промоториуме, таким образом это будет выглядеть в виде пятна розового цвета [11, 38, 241]. Существуют также симптом Лемперта (барабанная перепонка с «узором», напоминающим пчелиные соты) и симптом Майера (наличие остеома наружного слухового прохода), которые, также на сегодняшний день больше не считаются патогномичными [17]. Интересными являются симптомы «голубых склер» и заостренные черты лица – «птичий хабитус».

При обследовании пациента с отосклерозом камертонами, характерными признаками будут: выявление триады Бецольда, то есть нормальная или удлиненная проводимость по кости в опыте Швабаха, отрицательный опыт Ринне и латерализация в опыте Вебера в сторону хуже слышащего уха. Типичным будет отрицательный опыт Желле [9, 17].

Диагноз можно установить в результате проведения комплексного обследования: по данным акуметрии (опыты Федеричи, Бинга и Ринне), тональной пороговой аудиометрии, импедансометрии, а также компьютерной томографии (КТ) височных костей [11, 12, 14, 16, 17, 30, 121].

КТ височных костей является объективным методом выявления локализации и распространенности отосклеротического процесса, позволяет определить степень активности, исключить анатомические особенности и аномалии строения височных костей [11, 26, 30, 287, 420].

Такой характерный признак на аудиограмме у пациентов с отосклерозом, как зубец Кархарта встречается в 31-64% случаев. Он представляет собой повышение порогов костной проводимости на 15-20 дБ на частоте 2000 Гц, иногда в интервале от 2 000 до 3 000 Гц [3, 12, 14, 15, 16, 21]. Зубец Кархарта многие авторы рассматривают как признак анкилоза стремени. Характерным является его исчезновение после хирургического лечения [3, 14].

Для отосклероза характерными являются тимпанограммы типа А и As [4, 111] и инвертированный акустический рефлекс [17, 26, 175].

Как правило отосклероз поражает оба уха (примерно в 80% случаев) [92], и часто, по данным литературы, временной промежуток между клиническими проявлениями составляет до одного года [3, 64]. Одностороннее поражение зарегистрировано в 2 – 15 % случаев [3, 5, 15, 16, 17, 39, 45, 64, 38], однако в последнее время односторонний процесс стал встречаться чаще – до 30% [11].

Отосклероз имеет волнообразный характер течения, длящийся на протяжении всей жизни. Процесс резорбции костной ткани (активная стадия) сменяется ее склерозированием и периодами стабилизации (неактивная стадия). Исходя из этого при отборе кандидатов на оперативное лечение, целесообразно оценить активность отосклеротического процесса по данным КТ височных костей с денситометрией. В случае выявления активного процесса, хирургическое лечение необходимо переносить, так как повышается вероятность развития интраоперационных осложнений, например реанкилозирование протеза, то есть костное заращение окна преддверия, вследствие чего происходит фиксация протеза стремени, помимо этого интраоперационная травматизация активного очага отосклероза провоцирует активацию и выраженный рост новой костной ткани [13]. Плотность очагов в единицах Hounsfield (далее HU) менее +1000 считается признаком активной стадии отосклероза. Следовательно, при обнаружении активности отосклеротического процесса пациентам рекомендуется прохождение специфической терапии, направленной на инактивацию отосклероза и стабилизацию слуха. Данная терапия включает в себя следующие препараты: бисфосфонаты, фторид натрия, карбонат кальция и витамин D3 [13, 23, 26, 41, 57, 99]. В случае обнаружения активных очагов интраоперационно, целесообразно назначение инактивирующей терапии уже в послеоперационном периоде [41]. По мнению Д.Ц. Дондитова (2000), К. Brookler (2008), В. Liktors (2013), Н.Л. Кунельской и соавт. (2014) проведение консервативной терапии пациентам с активной стадией отосклероза снижает токсическое действие продуктов метаболизма выделяемых отосклеротическими очагами на рецепторные структуры внутреннего уха и в то же время, за счет того что идет аккумуляция Са, происходит

скорейшее склерозирование очагов отоспонгиоза, а следовательно и стабилизация порогов слуха по костной проводимости [13, 41, 99, 312].

Вследствие фиксации стремени, происходит повышение порогов звукопроводения по воздуху. В начальном периоде заболевания происходит снижение слуха на низких частотах. В случае прогрессирования отосклеротического процесса, разрастания очагов по костной капсуле внутреннего уха и усилении фиксации стремени в овальном окне, происходит повышение порогов звукопроводения на всех частотах. При отосклеротическом процессе, не затрагивающим улитку считается, что максимальной границей порогов воздушного звукопроводения будет 50-65 дБ [266]. В случае, когда в отосклеротический процесс вовлечена уже и улитка, повышение порогов костной проводимости будет отмечаться на всех частотах. Кохлеарная форма отосклероза будет проявляться сокращением костно-воздушного интервала до минимальных значений по данным тональной пороговой аудиограммы и сопровождаться смешанной или же вовсе сенсоневральной тугоухостью [115].

В 1899 году F. Siebenmann предположил, что развитие сенсоневрального компонента тугоухости при отосклерозе провоцируют токсические по отношению к рецепторным клеткам внутреннего уха метаболиты, высвобождаемые в перилимфу и эндолимфу из отосклеротических очагов [90]. Данное предположение несколько позже было подтверждено исследованиями, которые доказали содержание протеолитических ферментов в жидкостях внутреннего уха [106]. Одним из свойств дексаметазона, в свою очередь, является способность снижать концентрацию протеолитических ферментов, за счет стабилизации лизосомальных мембран.

В 1983 году C.P. Parahy и F.H. Jr. Linthicum была выявлена прямая корреляция между степенью активности очагов отосклероза и процессом гиалинизации в спиральной связке. А гиалинизация спиральной связки в свою очередь, приводит к атрофии сосудистой полоски [74, 139]. В спиральной связке начинают образовываться венозные шунты из-за нарушения кровообращения. Результатом такого процесса является снижение поступления кислорода к сенсорным клеткам,

и соответственно страдает их функциональная биоэлектрическая активность, происходит их дезинтеграция [46].

Субъективный ушной шум у больных отосклерозом зарегистрирован в 65-92% случаев [127]. Было выявлено, что ушным шумом чаще страдают женщины [180]. Обнаружена интересная закономерность: чем сильнее снижен слух по воздушной и костной проводимости, тем меньшее беспокойство субъективный ушной шум вызывает у пациентов. В 2000 году М. Gersdorff сообщил, что после стапедопластики субъективный ушной шум в 64% прекратился, в 16% уменьшился, в 14% остался на прежнем уровне и в 6%-усилился.

Помимо периферического слухового анализатора, во внутреннем ухе располагается периферический вестибулярный анализатор и, за счет анатомической и функциональной взаимосвязи, остеодистрофический процесс может распространяться на оба отдела внутреннего уха [31, 34]. Как правило у пациентов с отосклерозом вестибулярные симптомы носят скрытый характер. По литературным данным их распространенность составляет около 20-50%. Нарушение равновесия выявляется в 30% случаев, системное головокружение выявляется у 4% пациентов, комплекс симптомов периферической вестибулярной асимметрии, таких как системное головокружение, спонтанный нистагм, отклонение туловища в сторону лабиринта, находящегося в гипofункции, встречается в 20% случаев [6, 8, 227].

U. Fish (1965 год) обследовав 59 пациентов с отосклерозом до оперативного лечения при помощи электронистагмографии в 29% случаев обнаружил наличие спонтанного или позиционного нистагма, обследовав пациентов спустя 7 дней после операции на стремени выявил спонтанный нистагм у 73% пациентов [161]. D.T. Cody и H.L. Baker в 1978 году на основании обследования 500 пациентов с отосклерозом обнаружили наличие вестибулярной патологии у 46% [116]. В то же время E. Aantaa и E. Virolainen (1978 год) сообщают о наличии субъективной вестибулярной симптоматики у 4,8% из 125 обследованных пациентов с отосклерозом до оперативного лечения, при обследовании этих же 125 пациентов методом электронистагмографии отклонения от нормы были выявлены в 31,2%

случаев в виде наличия спонтанного нистагма, позиционного нистагма, асимметрии по лабиринтам в калорическом тесте [73]. В 1985 году L. Birch обследовав 722 пациента выявил среди них 11% с жалобами на наличие головокружения на дооперационном этапе. При проведении калорического теста в среднем спустя 15 лет после операции на стремени 345 пациентам, у 6% был выявлен парез лабиринта, в 4% частичная гипофункция лабиринта, в 6% преобладание в работе лабиринта на стороне операции [96]. Из работы А.А. Вавиловой (2002 год), используя метод видеоокулографии, было выявлено 49% больных с отосклерозом с нарушениями вестибулярной функции. Автор сообщает, что в 25% случаев имели место нарушения равновесия. В случае рестапедопластики вестибулярная дисфункция наблюдалась в 64% [6].

1.4 Хирургические методы лечения отосклероза

Стапедопластика является паллиативным хирургическим методом лечения отосклероза [360]. Впервые в литературе вмешательство на стремени было описано в конце XIX века. J. Shea и P. Portmann разработали два типа выполнения стапедопластики: стапедотомия, где создается перфоративное отверстие в подножной пластине стремени, и стапедэктомия, где удаляется частично или полностью подножная пластина стремени [123, 240, 360, 362]. Стапедотомия является более щадящим методом в отношении травматизации структур внутреннего уха и влечет за собой меньше последствий для кохлеарной и вестибулярной функций [160, 361]. В трудах Н. А. Jr. Bailey отражены соответствующие результаты послеоперационных кохлеовестибулярных осложнений у пациентов, перенесших стапедотомию и стапедэктомию [88]. Также, по данным литературы, стапедотомия дает лучшие результаты повышения звукопроводения по воздуху на высоких и речевых частотах [88, 160, 225, 372]. Стапедэктомия дает хорошие результаты на низких частотах [225, 313]. R. Vincent и его коллеги проанализировали 3050 стапедотомий и пришли к выводу, что

данный тип операции в 94,2% дает хорошие результаты при лечении кондуктивной тугоухости у пациентов с отосклерозом [381].

На сегодняшний день существует много вариантов выполнения стапедопластики основной разницей среди которых является выбор способа перфорирования подножной пластины стремени (с помощью лазера, перфоратора или микробора), варианты тампонирования в месте установки протеза в овальном окне, а также вопрос выбора протеза (синтетические, ауто- или алломатериалы) [188, 333, 365, 372]. Наиболее перспективным направлением в области хирургии на стремени, на сегодняшний день является применение лазерных технологий. Преимущество лазера обусловлено тем, что в отличие от перфораторов, он позволяет настроить четкие параметры лазерного луча, что в свою очередь способствует большей сохранности структур внутреннего уха и соответственно сохранению его функций. Бесконтактная вапоризация сухожилия стремени, наковальне-стремени сустава, задней ножки стремени и, конечно же, перфорация в подножной пластине стремени, менее травматична для структур внутреннего уха. Соответственно снижается риск развития кохлеовестибулярных осложнений [7, 18, 60]. Многие исследования говорят о хороших результатах независимо от способа выполнения стапедопластики [151, 160, 249, 375]. Также распространено мнение, что при выполнении стапедопластики любым из предложенных методов, развитие кохлеовестибулярных осложнений послеоперационном периоде, неминуемо [239, 383].

1.5 Неблагоприятные исходы стапедопластики

Несмотря на то, что хирургическое оснащение постоянно совершенствуется, несмотря на значительный рост количества пациентов, которым выполняется хирургическое лечение по поводу отосклероза, тенденции к снижению осложнений в послеоперационном периоде не отмечено.

Существует три категории осложнений после стапедопластики по мнению R.J. Wiet et al. (1993 год): интраоперационные, послеоперационные и отдаленные [427].

Частым интраоперационным осложнением является перфорация барабанной перепонки, корректируется это осложнение выполнением мирингопластики. В некоторых случаях, перфорацию оставляют для самостоятельного заживления. Подвывих наковальни, также является интраоперационным осложнением, который также должен быть устранен во время операции. При удалении арки стремени, есть риск того, что подножная пластина стремени станет излишне подвижной, вследствие чего может произойти ее погружение в овальное окно [427]. Нарушение вкусовой чувствительности языка на стороне оперированного уха, по данным литературы, встречается достаточно часто даже при условии сохранения целостности *chorda tympani* [391, 389].

Парез лицевого нерва является грозным осложнением [155, 160]. Риск травмирования лицевого нерва возрастает при наличии анатомических аномалий и особенностей его строения [425]. Также парез лицевого нерва может развиваться в результате действия местной анестезии, приходящий спустя несколько часов после операции в норму. J. J. Jr. Shea и X. Ge в 2001 году опубликовали сообщение, о своих наблюдениях за 2152 пациентами с отосклерозом, которым была выполнена стапедотомия. Авторы сообщили о том, что у 11 пациентов развился парез лицевого нерва, при этом возникал он на 5-16 сутки после операции. Данным пациентам были проведены серологические исследования, в которых было обнаружено повышение титра антител к вирусу герпеса и ветряной оспы [358]. На основании полученной информации ученые предложили использовать противовирусные препараты для профилактики развития пареза лицевого нерва пациентам с признаками наличия вируса герпеса и иммунодепрессивных состояний [128, 358]. Глюкокортикостероиды обладают противовирусным действием за счет подавления образования антител [171].

Сенсоневральная тугоухость, проявляющаяся повышением порогов костного звукопроводения вплоть до полной глухоты, также является одним из возможных

осложнений в послеоперационном периоде [354]. Н. Ludman и Н. Grant совершили наблюдение за 322 пациентами после стапедопластики в течение длительного времени. В 1973 году они сообщили о том, что у 3,4% пациентов в течение первого года после выполненной операции на стремени развилась полная потеря слуха, а в семи случаях потеря слуха возникла в более отдаленных сроках [229, 252, 390]. J. Marquet опубликовал сообщение в 1994 году о проведенном анализе 1681 пациента после стапедопластики. Он выявил, что в 0,9% случаях (23 пациента) произошло повышение порогов звуковосприятия по кости до 80 дБ и выше. При этом в девяти случаях осложнение возникло в течение первого года после оперативного лечения, а у остальных в течение последующих 11 лет [376]. В литературе есть данные более современного анализа (2004 год), где из 3050 прооперированных пациентов, повышение порогов звуковосприятия по кости, было зафиксировано в 0,5% случаев [381].

Пациенты с отосклерозом после операции на стремени часто предъявляют жалобы на головокружение и нарушение равновесия. Головокружение является одним из самых тягостных для пациента осложнений, значительно ухудшающим качество его жизни, а также нарушающим восстановление в послеоперационном периоде. Количество исследований, касающихся послеоперационного головокружения, возникшего в результате операции на стремени, не так велико, поскольку основной интерес всегда уделялся улучшению слуха. Результаты имеющихся исследований говорят о том, что вестибулярная симптоматика и объективные показатели нарушения вестибулярной функции могут быть результатом самого заболевания, а также могут возникать после хирургического вмешательства на подножной пластине стремени. J. Kujala et al. (2010 год) сообщают о том, что у 31% пациентов с отосклерозом при предоперационном обследовании вестибулярного аппарата (видеоокулография или электронистагмография) выявлены те или иные отклонения от нормы [226]. Другие авторы, сообщают о том, что в 30% случаев пациенты с отосклерозом на дооперационном этапе предъявляли жалобы на эпизоды неустойчивости, головокружение или приступы головокружения [226, 259]. Некоторые

исследователи считают, что вестибулярная симптоматика довольно редка и в большей степени встречается у пациентов с далеко зашедшими формами отосклероза или когда отосклеротический очаг вовлекает лабиринт, что можно выявить по данным КТ [84, 94]. Однако на сегодняшний день в литературе нет данных о наличии корреляции между показателями дооперационного обследования вестибулярного аппарата и степенью прогрессирования отосклероза [429].

Помимо самого заболевания операция на стремени вызывает раздражение рецепторного аппарата периферического вестибулярного анализатора и провоцирует появление вестибулярной симптоматики. По данным литературы признаки нарушения в работе периферического отдела вестибулярного анализатора чаще встречаются у пациентов в послеоперационном периоде [73, 227]. Исследователи сообщают, о том, что вестибулярные симптомы после операции обнаруживаются в 12-50% случаев [226, 398]. Более ранние исследования говорят о том, что распространенность вестибулярных симптомов у пациентов с отосклерозом колеблется от 5 до 11% на дооперационном этапе и соответственно от 12 и до 39% в послеоперационном периоде [73, 96, 227, 366]. Как правило вестибулярные симптомы проходят менее чем за неделю после оперативного лечения, но существует небольшой процент пациентов, у которых головокружение продолжается длительно и в итоге даже может привести к инвалидизации [94, 129]. Важен также тот факт, что вестибулярные расстройства и головокружение находятся в тесной взаимосвязи с нарушением контроля статической позы человека (возникает усиленное раскачивание тела). Исследователи это связывают с возникновением конфликта между вестибулярными, зрительными и соматосенсорными центрами головного мозга [156, 157]. В 2019 году опубликовано сообщение, в котором группа итальянских ученых M. Alessandrini et al. провели обследование у 36 пациентов с отосклерозом на предоперационном этапе и спустя 6 недель после стапедопластики [382]. Всем пациентам были выполнены бинокулярная электронистагмография, видеоимпульсный тест (vNIT), статическая постурография. Исследование выявило улучшение постуральной функции у

пациентов по сравнению с дооперационными результатами. Однако, интересным представляется факт, что у пациентов с нейросенсорным компонентом нарушения слуха исследование показало меньшую вероятность восстановления баланса после операции на стремени. Авторы объясняют это тем, что с физиологической точки зрения, восстановление эффективной передачи звука влияет на функцию баланса тела, за счет предоставления центрам головного мозга дополнительной информации об окружающей среде. Звук выступает в роли пространственного ориентира и оказывает влияние на интеграционные центры головного мозга в совокупности с другими сенсорными сигналами. Таким образом происходит улучшение контроля равновесия тела в пространстве и обеспечивается лучший контроль движений тела [126, 373]. Это исследование дает новое представление о роли стапедопластики в отношении улучшения общего баланса тела. Оно также подтверждает гипотезу о том, что нейронные импульсы, включающие в себя импульсы, исходящие от периферического отдела вестибулярного аппарата, участвуют в улучшении равновесия за счет активации вестибуло-постурального рефлекса [318, 403]. A. Singh et al. (2018) обследовали 80 пациентов с клинически диагностированным отосклерозом [367]. Оценка вестибулярной функции производилась путем измерения скорости смещения центра давления, то есть скорости раскачивания пациента с использованием статической постурографии. Сравнивались результаты полученные до стапедопластики, на первой и четвертой неделе после операции. Через неделю после операции у всех пациентов был зарегистрирован «вестибулярный дефицит», который к четвертой неделе значительно компенсировался. В исследовании проведенном M. M. Hamdy et al. (2022), посвященном изучению баланса после стапедотомии, авторы набрали группу из 50 пациентов с отосклерозом и обследовали их перед операцией, через неделю и месяц соответственно [89]. Всем пациентам было проведено аудиологическое обследование, а также тест сенсорной организации (SOT). Вестибулярные показатели при тестировании через неделю после операции на стремени улучшились только у 1 пациента (2%), а у остальных 49 пациентов (98%) ухудшились. Через месяц после операции была зафиксирована нормализация

исследуемых показателей до предоперационного уровня. Исследователями не было выявлено взаимосвязи между аудиологическими и вестибулярными данными касательно равновесия тела. Согласно жалобам пациентов, головокружение на дооперационном этапе в данном исследовании встречалось у 9 пациентов (18%), после операции 36 пациентов (72%) предъявляли жалобы на наличие головокружения, через месяц после операции только 2 пациента (4%) страдали головокружением. Группой ученых J. Kujala et al. в 2009 году (г. Хельсинки, где стапедопластика является амбулаторной операцией) были обследованы 21 пациент после операции на стремени. Пациентам была выполнена видеоокулография (оценивали скорость медленной фазы нистагма и его направление) и были собраны ранние послеоперационные вестибулярные симптомы с помощью 5 бального опросника. Данное обследование проводилось в среднем через 4 часа после оперативного лечения. Целью исследования являлось оценить наличие и природу раннего раздражения вестибулярного аппарата. Вестибулярные симптомы были выявлены у 11 (52%) пациентов. Спонтанный нистагм сразу по завершении операции был зарегистрирован у трех пациентов (14%), причем субъективно головокружения данные пациенты не отмечали. Через 4 часа в 33% случаев (7 пациентов) был зарегистрирован горизонтальный нистагм с ротаторным компонентом I степени со скоростью медленной фазы от 1 до 3°/с, причем у четырех это был нистагм возбуждения, у трех – нистагм угнетения. В данном исследовании не было выявлено корреляции между наличием нистагма и вестибулярной симптоматикой. Авторы считают, что незначительный ротаторный компонент нистагма, связан с раздражением полукружных каналов [226]. J. Kujala et al. сообщают, о том, что в другом исследовании проведенном ими же в 2005 году вестибулярные симптомы были выявлены в 27% случаев (у 9 пациентов из 33) через неделю после оперативного лечения и только у одного пациента оно длилось более 1 месяца. Спонтанный горизонтальный нистагм до операции был выявлен у 18% пациентов (СМФ 1,3-3,3°/с) и после операции у 19% пациентов (СМФ 1,3–3,8°/с). В данном исследовании авторы также сообщают об отсутствии корреляции между наличием нистагма и субъективным ощущением головокружения. В данном

исследовании приводится интересный факт о том, что материал, которым герметизировалось отверстие вокруг поршня протеза (кусочки фасции ($n = 19$), жира ($n = 3$), крови ($n = 11$)) не оказал значимого влияния на послеоперационный исход [227]. По данным отечественной литературы, вестибулярная дисфункция возникает в 45-49% случаях в раннем послеоперационном периоде, при видеоокулографическом исследовании вестибулярная дисфункция обнаружена у 49-52%, жалобы на явные головокружения, на неустойчивость предъявляли 25% пациентов, а при условиях реоперации на стремени вестибулярная дисфункция была зафиксирована у 64% пациентов. Доказана достоверная прямая корреляция между выраженностью нарушения вестибулярной функции (при объективном исследовании) и повышением порогов звуковосприятия на высоких частотах [22]. Даже самое деликатное вмешательство в области подножной пластины стремени влечет за собой вестибулярную и кохлеарную реакцию. Это связано с близостью расположения хирургических манипуляций к структурам внутреннего уха. По данным, полученным в исследованиях, проведенных в 2005 году Z. M. Wang было определено среднее расстояние между пластиной стремени и утрикулусом— 1,1 мм., расстояние между подножной пластиной стремени и саккулусом— 1,67 мм. [423]. По данным отечественной литературы расстояние от подножной пластины стремени до мешочка составляет -0,75 мм., и до маточки 0,5 мм. [62]. В. К Pauw et. al. в своих исследованиях определили, что расстояние от подножной пластины стремени до маточки находится в интервале от 1,9 до 2,4 мм. и до мешочка соответственно от 1,7 до 2,1 мм. [306]. Данные расстояний, представленных различными авторами, значительно варьируют, что может быть связано с выбором разных точек для измерения глубины. Такая близость подножной пластины стремени к отолитовым рецепторам внутреннего уха является одной из основных причин развития реакции со стороны рецепторов периферического отдела вестибулярного аппарата. Экспериментально было доказано, что стапедиальный протез при колебаниях давления может смещаться в преддверие до 0,5 мм. [204]. При развитии стойкого головокружения после стапедопластики пациентам как правило рекомендуют выполнить КТ височных костей с целью исключения

слишком глубокого погружения поршня протеза в преддверие лабиринта. Однако исследования показали, что измерения по КТ завышают размеры погружения протеза в преддверие [203]. Тем не менее, даже при отсутствии контакта поршня стапедального протеза с рецепторами преддверия, его передвижение может провоцировать турбулентные токи перилимфы, тем самым приводя в раздражение маточку и мешочек [207]. Это согласуется с жидкостно-механической теорией, которая описана в отношении калорического возбуждения ампулярных рецепторов [305]. Именно в связи с такой особенностью анатомического расположения стапедотомии рекомендуется выполнять в задней трети подножной пластины, так как в этом положении поршень будет дальше всего находиться от отолитовых рецепторов [80]. Также есть данные о наличии мембранных соединений между утрикулусом и центральной и задней частью подножной пластины стремени выявляемые в 26% случаев, которые могут также повреждаться при стапедопластике [91, 332]. Вестибулярные нарушения, возникающие после стапедопластики проявляются рядом периферических вестибулярных симптомов, включающих в себя системное головокружение, нарушение постуральной устойчивости, вегетативные реакции, спонтанный нистагм, возникающий вследствие асимметрии в работе лабиринтов, позиционный нистагм. Все эти явления обусловлены операционной травмой структур внутреннего уха в результате гидродинамического удара, которого невозможно избежать даже при самом щадящем и бережном выполнении операции. Среди других причин вестибулярных нарушений после стапедопластики выделяют: перилимфатическую фистулу [278, 361, 363], в 0,06%-1,8% случаев развитие репаративной гранулемы [102, 257, 334, 355], отолитиаз, серозный лабиринтит [94, 194]. Помимо этих причин головокружение в послеоперационном периоде может быть связано с избыточной аспирацией перилимфы [129].

Найдены сообщения о том, что при отосклерозе достаточно часто обнаруживается гидропс лабиринта [113]. Кроме того, по мнению M. Sone et al. (2017) пациенты с отосклерозом и эндолимфатической водянкой могут страдать длительными головокружениями [256]. Таким образом, наличие гидропса в

преддверии может также являться причиной длительного головокружения после операции на стремени у пациентов с отосклерозом. T.J. Yoo et al. в 1984 году опубликовали результаты гистологического обследования 182 височных костей, пораженных отосклерозом. В 37 случаях были выявлены признаки эндолимфатического гидропса, у 8 из них клинически при жизни был установлен диагноз Болезнь Меньера [432]. A. Pollak (2007) в своих исследованиях обнаружил окклюзию эндолимфатического протока отосклеротическим очагом, что влекло за собой возникновение эндолимфатической водянки [315]. R. Ishaï et al. (2016) в своем исследовании, сравнил 93 оперированные височные кости с отосклерозом, 156 не оперированных височных костей с отосклерозом и 253 височные кости с пресбиакузисом (контрольная группа), эндолимфатическая водянка была обнаружена в 11,8%, 1,9% и 3,5% соответственно [201].

Вероятная связь между отосклерозом и анатомо-физиологическими нарушениями в области структур внутреннего уха была высказана H. Hayashi et al. (2006), которыми была обнаружена высокая частота встречаемости отосклеротических очагов в области купулярных рецепторов вестибулярного аппарата [84]. L. Saim et al. (1996) у пациентов с отосклерозом обнаружили более низкое количество ганглиозных клеток в узле Скарпа [345]. Атрофия вестибулярного нерва у пациентов с отосклерозом была обнаружена A. Amali et al. (2014) [342]. При исследовании патологоанатомического материала височных костей пациентов, которым была выполнена стапедопластика были выявлены следующие изменения: атрофия сосудистой полоски; дисбаланс ионного состава эндолимфы, а следовательно, и нарушение эндокохлеарного потенциала улитки; спайки в области преддверия лабиринта; перилимфатическая фистула; грануляции; признаки акустической травмы; костные отломки, попавшие в лабиринт; обнаружены ферменты крови во внутреннем ухе [105, 238]. В литературе встречаются также данные о том, что во время и после стапедопластики происходят следующие процессы, оказывающие пагубное влияние на структуры внутреннего уха: происходит реакция антиген-антитело, увеличивается концентрация протеолитических ферментов в жидкостях внутреннего уха, увеличивается

давление внутри лабиринта, нарушается его кровоснабжение [417]. Вопрос вестибулярных и кохлеарных нарушений в результате неизбежной травматизации структур внутреннего уха при операции на стремени на сегодняшний день остается не решенным.

1.6 Особенности гидродинамических и метаболических характеристик внутреннего уха у пациентов с отосклерозом

Учеными доказано, что у пациентов с отосклерозом нарушается внутритимпанальное звукопроведение из-за анкилоза стремени, а внутрилабиринтное вследствие изменения гидродинамических процессов передачи звука во внутреннем ухе [53]. Костно-воздушный интервал (КВИ) повышение порогов воздушного звукопроведения объясняется не только нарушением проведения звука структурами, относящимися к полости среднего уха, то есть внутритимпанальным компонентом, но и нарушением гидродинамических механизмов внутреннего уха. Соответственно, сокращение КВИ представляет собой процесс, когда за счет разблокировки окон, происходит восстановление гидродинамических процессов внутреннего уха. В свою очередь звуковосприятие страдает по причине токсического действия на сенсорные клетки метаболических соединений, являющихся продуктами жизнедеятельности отосклеротических очагов, а также вследствие нарушения электролитного состава перилимфы и эндолимфы. Считается, что эти метаболиты приводят сенсорные клетки в состояние парабриоза. В некоторых случаях происходит гибель этих клеток [36, 40, 53].

При разрастании костных очагов в сторону жидкостной среды лабиринта, меняется объем жидкостей и внутрилабиринтное давление. Эти силы приводят к изменению функционирования систем звукопроведения и звуковосприятия. Существуют данные о том, что у пациентов с отосклерозом страдает костная проводимость (КП) в связи с изменением вязкости перилимфы [25, 53]. Имеются сообщения, в которых говорится о том, что изменение вязкости перилимфы путем

частичной ее замены в области преддверия на физиологический раствор приводит к улучшению КП [48]. Однако на сегодняшний день распространено мнение о том, что улучшить проведение по кости невозможно, исключением является зубец Кархарта. В то же время, существуют гипотезы, которые объясняют причины снижения функциональной активности или вовсе гибель сенсорных клеток внутреннего уха при отосклерозе. Есть предположения, что вследствие блокировки окна преддверия неподвижным стремением происходит застой перилимфы, который приводит структуры внутреннего уха и их естественное биологическое состояние к нарушению функционирования сначала с обратимым характером, а затем с необратимым, т.е. к органическому изменению [36, 40]. Существует теория, автором которой является Б.М. Сагалович (1988), заключающаяся в том, что фиксация стремени влечет за собой изменение свойств гематолабиринтного барьера, из-за чего происходят гипоксические процессы в жидкостях внутреннего уха и, соответственно, в рецепторном аппарате. Существуют также теории касающиеся участия центральных отделов головного мозга, запускающих процессы апоптоза в клетках, при отсутствии достаточной афферентной сигнализации от них [63]. Помимо этого, возможно и сдавление спирального ганглия или кохлеарного нерва очагами отосклероза.

Некоторыми авторами замечено, что у пациентов с отосклерозом нарушена прозрачность перилимфы, что является следствием содержания в ней продуктов метаболизма отосклеротически измененной костной ткани [66]. Эти метаболиты, в свою очередь токсически влияют на рецепторы внутреннего уха. По данным проведенных исследований установлено, что метаболиты влияют на физико-химический состав эндолимфы, а именно на концентрацию кальция и фосфора [66]. Некоторые ученые – исследователи заметили, что в ряде случаев после произведения перфорации подножной пластины стремени не наблюдается поступления перилимфы из преддверия, что указывает на отсутствие ее восполнения. Авторы предполагают, что данное явление возникает вследствие нарушений гидродинамических процессов внутреннего уха [53], которые чаще всего обусловлены разрастанием отосклеротических очагов в области водопровода

улитки. Нельзя исключать и факт механического сдавления сенсорных клеток и сосудов, питающих эти клетки, очагами отосклероза. Это происходит вследствие прорастания в них костной ткани. Механическое сдавление сосудистой полоски отосклеротическим очагом может происходить в случае, если очаг находится и прорастает в области спиральной связки, то есть в проекции вестибулярной лестницы, с внутрилабиринтной направленностью роста очага. Эти процессы вызывают явления гипоксии внутреннего уха, которая приводит к изменению эндокохлеарного потенциала лабиринта. Кроме того, описанный выше характер роста обеспечивает прямой доступ продуктов метаболизма отосклеротического очага в эндолимфу и к сенсорным клеткам. В случае, когда очаги располагаются в области лестницы преддверия, метаболиты перемещаются в перилимфу барабанной или вестибулярной лестниц и уже оттуда диффундируют через базилярную или Рейснерову мембрану в срединную лестницу, таким образом попадая к сенсорному эпителию [53].

Неорганическими продуктами метаболизма очагов отосклероза являются кальций и фосфор, содержание которых в перилимфе достаточно высоко. В Рейснеровой мембране есть К-Са каналы, которые могут обеспечить их транспортировку в эндолимфу. Помимо минеральных метаболитов, отосклеротические очаги выделяют части межклеточного матрикса, к которым относятся щелочная фосфатаза и гликозаминогликаны. Эти компоненты также оказывают свое токсическое действие на сенсорный эпителий внутреннего уха [45, 339]. Гликозаминогликаны связывают воду и катионы K^+ , Na^+ , Ca^+ , что обуславливает загустевание перилимфы и изменение концентрации электролитного состава. Изменение свойств перилимфы в сторону загустевания, напрямую влияет на гидроакустические механизмы звукопроводения. Так как жидкости внутреннего уха – это постоянные среды с постоянным составом и свойствами, то малейшее отклонение от нормы будет негативно сказываться на функционировании внутреннего уха. Интересным представляется, что увеличение вязкости происходит неравномерно, то есть максимально увеличивается в области, которая находится ближе к отосклеротическому очагу, где происходит процесс

«производства» токсических метаболитов. В свою очередь увеличение вязкости перилимфы приводит к увеличению скорости бегущей волны. Однако из-за неоднородности плотности перилимфы в разных отделах внутреннего уха, на разных участках скорость волны будет разной, таким образом возникает дисбаланс в механизме бегущей волны [53, 66, 223, 298, 310, 317].

Эндолимфа в норме по своему составу сходна с цитоплазмой. Она характеризуется высоким содержанием ионов К, низким содержанием ионов Na и ионов Са. Постоянство ионного состава поддерживается на микромолекулярном уровне. Ионный гомеостаз эндолимфы обеспечивается работой специальных каналов и секретирующих клеток, которые находятся в сосудистой полоске. Волосковые клетки органа Корти на своих мембранах также содержат потенциалзависимые кальциевые и кальций-активируемые калиевые каналы. Соответственно данные ионные каналы обеспечивают движение ионов внутрь клетки (K^+) и наружу (Ca^+). Взаимодействие данных ионных токов определяет явление электрического резонанса волосковых клеток (Art et al., 1986; Hudspeth, 1986, цит. по Я. А. Альтман). Когда концентрация Ca^+ становится выше необходимых микромолекулярных значений происходит разбалансировка в работе потенциалзависимых кальциевых и кальций-активируемых калиевых каналов. Полярность мембраны волосковой клетки меняется в ответ на увеличение концентрации Ca^+ в эндолимфе и органе Корти. Помимо этого, высокая концентрация Ca^+ в эндолимфе провоцирует прекращение поступления этого иона из сосудистой полоски согласно механизму обратной связи. В результате повышенная концентрация Ca^+ будет нарушать механизм возбуждения волосковой клетки. Проявляться это будет тем, что каждое, даже самое незначительное механическое смещение стереоцилий будет провоцировать неадекватную силу стимула реакцию перевозбуждения или же наоборот, торможения. Описанным механизмом обусловлены функциональные нарушения, происходящие в работе сенсорных клеток. В случае, если этот процесс длится продолжительное время, возможно наступление необратимых изменений [53]. Повышенная концентрация ионов Ca^+ будет влиять на изменение суммационного и микрофонного потенциалов

улитки, так как нарушается механизм образования рецепторного потенциала действия.

1.7 Способы доставки лекарственных препаратов в среднее ухо и к структурам внутреннего уха

На сегодняшний день разработано множество способов доставки лекарственных препаратов во внутреннее ухо. К известным и успешно применяемым способам относятся: введение лекарственных средств в полость среднего уха через слуховую трубу классическим металлическим катетером (канюля Гартмана), интратимпанальное введение препаратов через шунт [24, 28], меатотимпанальное шунтирование барабанной полости [28], введение препарата при помощи специального микрокатетера – Silverstone MicroWick [192], доставка препарата к мембране круглого окна через искусственно созданный канал под барабанной перепонкой – IntraEar Round Window μ -CathTM и E-CathTM, пролонгированное дренирование слуховой трубы [10], интратимпанальное введение препаратов путем тимпанопункции [248], введение препарата с наложением перфорации в барабанной перепонке CO₂ – лазером [118] или радиоволновым аппаратом [1]. Известно о разрабатываемом способе доставки лекарственных средств с применением препаратов, с замедленным высвобождением лекарства в течение определенного времени, к которым относятся липосомы, биоразлагаемые микросферы с содержанием лекарственного вещества, полимерные конъюгаты и гели [296]. Разрабатываются способы внутрилабиринтной доставки вещества через мембрану окна улитки, полукружные каналы, костную капсулу лабиринта и эндолимфатический мешок [346]. Применяется неинвазивный способ трансмембранного транспорта лекарственного препарата во внутреннее ухо путем воздействия электрического поля, оказывающего электропоративный и ионофоретический эффект [197, 198, 247, 405]. Встречаются сообщения об ускоренной диффузии лекарственного препарата

с помощью специальных веществ-носителей, и его последующего фагоцитоза [347].

Однако, поиск наиболее щадящего и безопасного способа доставки лекарственного препарата к структурам внутреннего уха на сегодняшний день остается открытым.

1.8 Местная глюкокортикостероидная терапия при отосклерозе

На сегодняшний день в отечественной и зарубежной литературе появляется все больше сообщений об успешном применении ГКС для лечения патологии внутреннего уха путем местного – интратимпанального введения. Обнаружено большое количество клинических сообщений, связанных с местным применением ГКС при острой потере слуха [108, 120, 146, 167, 213, 232, 301, 388], при болезни Меньера [132, 217, 359, 406], при шуме в ушах [112, 212, 214, 215, 364]. Поиск литературы, посвященной влиянию раствора дексаметазона на кохлеарные и вестибулярные расстройства, возникшие у пациентов с отосклерозом после стапедопластики, дал не так много результатов. Найдены единичные сообщения, посвящённые эффективности лечения ГКС кохлеовестибулярных расстройств, возникших после операции на стремени. В работе Д.М. Кузьмина (2016) изучалось действие раствора дексаметазона на кохлеарную и вестибулярную системы у пациентов после стапедопластики в зависимости от способа введения препарата: с помощью шунта, интраоперационно установленного в барабанную перепонку, посредством меатотимпанального шунтирования или системно [28]. В 2021 году Н.Л. Кунельской и соавторами, зарегистрирован патент: «Способ пролонгации действия лекарственного препарата при интратимпанальном введении на структуры внутреннего уха». Суть этого изобретения заключается в укладке кусочков гемостатической коллагеновой губки пропитанных раствором дексаметазона в область мембран окна преддверия и окна улитки (укладка осуществлялась после выполнения стапедопластики и перед возвращением меатотимпанального лоскута). Данный способ пролонгации действия раствора

дексаметазона приводит к уменьшению риска развития кохлеовестибулярных расстройств в послеоперационном периоде [42].

Опубликованы сообщения, касающиеся системного применения ГКС с целью консервативного лечения отосклероза [105]. N. Yehudai с соавторами (2006) сообщили об опыте применения ГКС системно при развившейся глухоте у пациента после выполненной стапедопластики [431].

В 2020 году опубликована статья, в которой L. Székely et. al. вводили пациентам в течение первых двух часов после начала стапедопластики 500 мг преднизолона внутривенно и в последующем анализировали отдаленные аудиологические результаты. Исследование показало, что КВИ и пороги воздушной проводимости (ВП) были статистически значимо лучше по сравнению с результатами в контрольной группе [274].

1.8.1 Историческая эволюция применения глюкокортикостероидов при патологии внутреннего уха

Уже более 60 лет ГКС применяются при нарушениях функции слуха и равновесия [413].

Их назначают при острой сенсоневральной тугоухости, при болезни Меньера, при подозрении на аутоиммунную природу снижения слуха, при многих заболеваниях периферического отдела вестибулярного анализатора. На сегодняшний день используются в основном растворы дексаметазона, преднизолона и метилпреднизолона. В 1945 году D. G. Cogan выявил взаимосвязь между развитием аутоиммунных заболеваний органа зрения с патологическими процессами, возникающими в органах слуха и равновесия. Им была установлена связь между системными аутоиммунными заболеваниями и воспалительными процессами внутреннего уха. В 1950 году J. A. Hilger и N. F. Goltz также заподозрили потенциальную способность ГКС «предотвращать» потерю слуха, обусловленную аутоиммунным процессом. Они наблюдали положительный эффект, оказываемый ГКС на слух, у пациента, которого лечили по поводу колита.

Однако, на тот момент вопрос о том, являлось ли улучшение слуха эффектом от проведенного лечения ГКС, оставался открытым [193]. В 1951 году J. A. Hilger и N. F. Goltz уже целенаправленно применили ГКС с целью лечения пациента, у которого предполагался воспалительный процесс во внутреннем ухе. Исследователи внесли предложение о включении ГКС в арсенал методов, используемых для лечения патологии внутреннего уха. В 1950-1960 гг. ГКС стали применяться для лечения аутоиммунного поражения внутреннего уха [308, 370, 378]. В 1960-х годах глюкокортикоиды и минералкортикоиды применялись для лечения пациентов с болезнью Аддисона (недостаточностью коры надпочечников), у которых также было отмечено положительное влияние стероидной терапии на слуховую и вестибулярную функции [190]. В.F. McCabe в 1979 году ввел термин «аутоиммунная сенсоневральная тугоухость». Для подавления иммунного ответа им было рекомендовано применение ГКС и циклофосфида [267]. Таким образом ГКС стали широко применяться при патологии кохлеарной и вестибулярной систем за счет противовоспалительных и иммуносупрессивных свойств [162].

Длительное время применялся системный способ введения ГКС для доставки лекарств во внутреннее ухо. Однако, по наблюдениям исследователей, такой способ оказался недостаточно эффективным в связи с тем, что гематоперилимфатический барьер препятствует накоплению достаточной концентрации препарата во внутреннем ухе [187]. С 1956 года стали появляться первые сообщения об интратимпанальной доставке лекарств к структурам внутреннего уха [353]. Такой способ местной доставки препаратов оказался более эффективным, нежели системное введение стероидов. Учеными было доказано, что при интратимпанальном введении ГКС риск развития системных побочных эффектов минимален, это является значимым преимуществом перед внутривенным введением [140].

W.R. Wilson в 1980 году доказал эффективность системного применения ГКС при лечении острой сенсоневральной тугоухости [379, 428]. Было проведено множество исследований в отношении эффективности пероральных форм ГКС. В исследованиях было выявлено понижение порогов звуковосприятия на фоне такого

лечения. Однако пероральные формы оказались менее эффективными по сравнению с системными. Доказано, что системное введение безопасных для организма доз ГКС не может обеспечить необходимую концентрацию стероидов в жидкостях внутреннего уха. Одновременно с этим высокие дозы системных ГКС, необходимые для обеспечения желаемого терапевтического эффекта в отношении кохлеовестибулярных нарушений, будут негативно влиять на другие системы и органы человека. Системное применение ГКС противопоказано при сахарном диабете, артериальной гипертензии. Кроме того, при увеличении доз ГКС повышается риск развития побочных эффектов, таких как язва желудка, катаракта, гипергликемия, недостаточность надпочечников и др. Способ интратимпанального применения ГКС позволяет обойти развитие системных побочных эффектов. Помимо этого, еще одним несомненным преимуществом является то, что при интратимпанальном введении препарата, достигаются более высокие дозы ГКС в перилимфе за счет диффузии препарата через мембрану окна улитки [108], а также через структуры окна преддверия [216], чем при системном применении.

1.8.2 Представительство глюкокортикостероидных рецепторов в структурах внутреннего уха и особенности регуляции синтеза кортикостероидов организме человека

Глюкокортикостероиды – это гормоны, которые высвобождаются в ответ на стрессовые ситуации, их основной функцией является поддержание гомеостаза [271]. Кортикостероиды вырабатываются корой надпочечников. К ним относятся глюкокортикоидный кортизол и минералкортикоидный альдостерон. Во внутреннем ухе представлены рецепторы к кортикостероидам, глюкокортикоидный и минералкортикоидный соответственно. Причем у минералкортикоидного рецептора во внутреннем ухе способность к связыванию выше, чем у глюкокортикостероидного [124]. Минералкортикоидный рецептор активирован постоянно, в то время как глюкокортикоидный активируется в ответ на стресс.

Глюкокортикоидный кортизол отвечает за подавление иммунного ответа, белковый, углеводный и липидный обмен. Альдостерон отвечает за транспорт ионов Na^+ и K^+ , резорбцию этих ионов, принимает участие в почечной фильтрации, играет важную роль в ионном гомеостазе всего организма. Циркулирующие в плазме уровни глюкокортикостероидов в 1000 раз превышают циркулирующие уровни минералкортикоидного альдостерона [350]. Рецепторы к ГКС были обнаружены во внутренних и внешних волосковых клетках внутреннего уха, спиральной связке, а также в нейронах спирального ганглия [244, 245, 270, 289, 327]. В нейронах спирального ганглия обнаружена самая высокая экспрессия глюкокортикостероидных рецепторов, во внутренних волосковых клетках их представительство несколько ниже, а в спиральной связке и наружных волосковых клетках обнаружено самое небольшое количество, что представлено на рисунке 1 [413]. Глюкокортикостероидные рецепторы (далее ГР) являются внутриклеточными специфическими ядерными рецепторами.



Рисунок 1 – Локализация и относительное представительство глюкокортикоидных рецепторов в улитке [413]

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС) – это нейроэндокринная система, опосредующая реакцию организма на стресс. Работа ГГНС заключается в реагировании на стрессовые события, поступающие к паравентрикулярному ядру гипоталамуса от лимбической системы, ствола мозга и

других областей мозга, в результате чего активируются различные гены и происходит высвобождение кортикотропин-рилизинг-гормона и аргинин-вазопрессина. Данные пептиды в свою очередь запускают высвобождение из передней доли гипофиза адренотропного гормона (АКТГ), который уже активирует синтез надпочечниками ГКС [271].

ГГНС работает по механизму отрицательной обратной связи. Следовательно, выделившиеся ГКС инактивируют ГГНС и восстанавливают гомеостаз [191]. В. Canlon et al. (2007 год) утверждают, что «эндогенные ГКС – это гормоны, высвобождающиеся в ответ на события, вызванные стрессом, в роли которого, к примеру, может выступать акустическая травма» [170].

ГКС, связываясь с ГР, осуществляют свои действия за счет геномных (ядерных) и негеномных механизмов [77, 107, 231, 328]. ГР представляет собой ядерный рецепторный белок [181]. ГР располагается в цитоплазме в комплексе с белком теплового шока 90 – шапероном [329]. При связывании ГКС с ГР, происходит трансформация комплекса белок-рецептор, тем самым освобождая рецептор от белка-шаперона. Вследствие этого ГР перемещается в ядро клетки и связывается со специфическими последовательностями ДНК, в результате чего происходит экспрессия генов мишеней, что представлено на рисунке 2 [271].

Негеномный механизм осуществляется посредством ГР, локализованных на мембране клетки и в ее цитозоле. Считается, что он более быстродействующий чем геномный [186]. Негеномные механизмы ГР участвуют в регуляции иммунных реакций, за счет образующихся на мембранах комплексов ГР с Т-клеточным рецептором [251]. Противовоспалительное действие ГКС оказывают за счет негеномных механизмов.

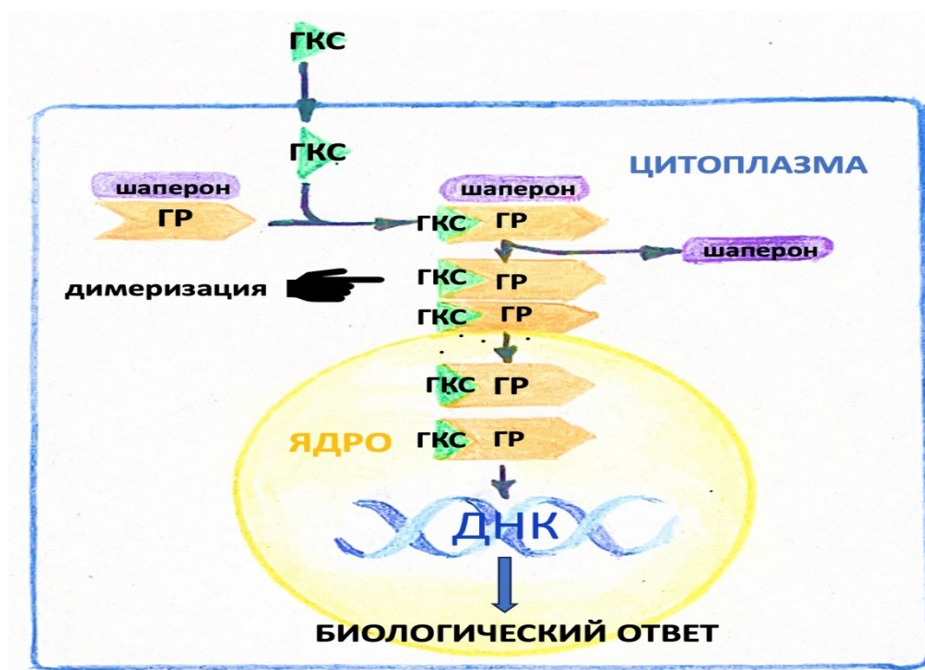


Рисунок 2 – Механизм действия ГКС через связывание с ГР на мембране клетки, находящимся в связи с белком теплового шока-90, с дальнейшей трансформацией ГР, его высвобождения из комплекса ГР-шаперон, дальнейшая димеризация и транслокация в ядро клетки, где и происходит экспрессия генов мишеней [271]

В 2012 году D. Trune с соавторами провели исследование массива генов, представленных во внутреннем ухе мыши (17 500 генов). Они вводили ГКС подкожно и интратимпанально. Однократная терапевтическая подкожная доза дексаметазона вызывала повышение регуляции 4792 генов внутреннего уха и снижение регуляции 4632 генов за 6 часов [407]. При интратимпанальном введении дексаметазона, эти цифры достигли 9118 и 5781 соответственно. Следовательно, 85% генов внутреннего уха подвержены значительному влиянию от одной интратимпанальной дозы дексаметазона. Таким образом, был доказан положительный отклик на интратимпанально введенный раствор дексаметазона большого количества генов, отвечающих за ионный гомеостаз внутреннего уха, стабилизация которого благотворно влияет на восстановление слуха и функций периферического отдела вестибулярного анализатора [412].

Экзогенные ГКС (преднизолон, дексаметазон, метилпреднизолон), применяемые в качестве стероидной терапии, влияют на баланс гипоталамо-

гипофизарно-надпочечниковой системы. Повышение естественных уровней ГКС за счет поступающих извне, может привести к развитию таких серьезных побочных эффектов, как: дисбаланс жидкости и электролитов, гипергликемия, гипертония, остеопороз, миопатии, повышенная восприимчивость к инфекциям, могут развиваться поведенческие нарушения, перераспределение жира, катаракта и др. Такой спектр возможных нежелательных эффектов ГКС обусловлен широким представительством ГР в большинстве органов и тканей организма человека [285, 343, 350, 369]. Как говорилось выше, синтез ГКС находится под строгим контролем системы отрицательной обратной связи. Этому контролю подвержены как ГКС, так и минералкортикостероиды, и их естественная выработка снижается вследствие повышения в сыворотке уровней экзогенных стероидов. G. Abraham et al. (2005) доказал, что даже небольшой дозы экзогенных ГКС, входящих в состав ушных капель, хватает чтобы снизить естественно вырабатываемый кортизол [75]. Авторы утверждают, что применяемые высокие терапевтические дозы ГКС значительно снижают уровни эндогенных стероидов в долгосрочной перспективе, что будет негативно сказываться на гомеостазе всего организма, в частности внесет отрицательный вклад в отношении функций органов слуха и равновесия. Y. Tahera et al. сообщают, что в норме через 2 часа после стрессового воздействия достигается максимальная транскрипция мРНК ГР, которая постепенно снижается в течение последующих 24 часов. Однако, при нарушении механизма отрицательной обратной связи, происходит усугубление снижения слуха в следствие травмирующего стимула [335]. Более того, С.Т. Dinh и его коллеги говорят о том, что нарушение динамики механизма отрицательной обратной связи препятствует клеточному восстановлению в результате нарушения апоптотических каскадов, взаимодействующих с ГР [134]. Интратимпанальный способ введения ГКС в разы снижает риск развития побочных эффектов [83, 114, 299].

1.8.3 Глюкокортикостероиды и их эффекты

ГКС используются для лечения таких патологий, как острая сенсоневральная тугоухость, потеря слуха в результате акутравмы, при болезни Меньера, при наличии субъективного ушного шума.

Дексаметазон, синтетически полученная фторированная форма природного гидрокортизона. Также дексаметазон является препаратом длительного действия (период полувыведения из плазмы составляет 3–5 часов, период полувыведения из тканей составляет 36–54 часа), применяется как системно, так и местно, оказывает противовоспалительное, противоаллергическое и иммуносупрессивное действие. На сегодняшний день дексаметазон имеет широкий спектр применения в клинической практике. Встречаются сообщения, в которых говорится о защитной роли ГКС в отношении акутравмы [319, 371, 385]. Раствор дексаметазона применяется при установке кохлеарного электрода в улитку с целью минимизации травмирования структур внутреннего уха [337]. Известны результаты исследований *in vitro*, которые показали, что гибель слуховых клеток в результате воздействия фактора некроза опухоли α снижается под воздействием дексаметазона [95]. Как указывалась ранее, одним из продуктов метаболизма очагов атеросклероза, является фактор некроза опухоли α .

В ходе многочисленных исследований было доказано, что ГКС обладают свойствами способными поддерживать, улучшать и защищать функциональное состояние внутреннего уха. ГКС положительно влияют на кровоснабжение структур улитки и периферического отдела вестибулярного анализатора, соответственно они уменьшают или вовсе предотвращают ишемические процессы, происходящие во внутреннем ухе [172]. Обнаружены свойства ГКС, обеспечивающие защиту улитки и периферического отдела вестибулярного анализатора от катаболических воспалений и цитокинов (интерлейкинов 1 и 6) [169]. Выявлена способность ГКС модифицировать и обрывать воспалительный каскад, приводящий в свою очередь к гибели сенсорных клеток. ГКС способствуют поддержанию внутриулиткового давления на постоянном уровне за счет регуляции

секреции ионов Na и K в сосудистой полоске. В отношении шумовых воздействий, было обнаружено, что ГКС влияют на защитные механизмы внутреннего уха, за счет чего предупреждают снижение слуха. Экспериментально было доказано ингибирующее действие ГКС на рост отосклеротической ткани за счет уменьшения активности интерлейкина-6 и, соответственно, замедления процесса воспаления [173, 331].

Противовоспалительный эффект ГКС осуществляется за счет ингибирования синтеза и высвобождения воспалительных цитокинов и одновременного усиления действия внутриклеточных цитокинов [131, 134]. Наличие провоспалительных цитокинов и клеточных агентов, участвующих в воспалительных реакциях, было обнаружено в клетках внутреннего уха, подвергшихся акустической травме [288, 289], после вибрационной потери слуха [419], у пациентов с сенсоневральной тугоухостью аутоиммунной природы [169, 210, 374].

S.M. Нааке с соавторами (2009 год) сообщили о том, что дексаметазон нормализует регуляцию NF- κ B, который является универсальным фактором транскрипции, контролирующим экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Нарушение его регуляции в кохлеарных клетках приводит к усилению повреждающего действия, оказываемого провоспалительными цитокинами или акустической травмой [133, 297]. Было также выявлено положительное влияние ГКС, подтверждающее его защитные свойства в отношении акустической травмы, опосредованные взаимодействием ГР с внутриклеточными каскадами, включающими активированные митогеном протеинкиназы (MAPKs) [76, 208, 269, 356] и фактор транскрипции (PLZF) [309].

Имеется большое количество сообщений, посвященных «находкам» в полости среднего уха, обнаруженным при выполнении повторного, ревизионного вмешательства у пациентов, которым ранее выполнялась стапедопластика. В ряде случаев было обнаружено сужение перфоративного отверстия в подножной пластине стремени за счет образования «околопротезного» фиброза, часто выявляли грануляционную ткань или спайки, что в свою очередь могло ограничивать подвижность протеза [221]. Образование рубцовой ткани в полости

среднего уха может способствовать нарушению нормального функционирования евстахиевой трубы и соответственно привести к нарушению нормальной вентиляции среднего уха. Экспериментально доказано, что ГКС оказывают ингибирующее действие на рост грануляционной ткани [394], уменьшают сосудистую гиперплазию и фиброз, таким образом снижают риск развития спаечных процессов в полости среднего уха в послеоперационном периоде [395].

Интересной представляется теория сосудистого воспаления, которое также попадает под влияние ГКС. Нарушение целостности эндотелиальных клеток воспалительными факторами в сосудистой полоске внутреннего уха может приводить к дестабилизации слуха и вестибулярной дисфункции. На сегодняшний день, установлено, что циркулирующие иммунные клетки, антитела, цитокины и патогены, провоцируют клетки эндотелия к выработке своих цитокинов. В результате чего плотные межклеточные соединения разрушаются и из капиллярного русла происходит транспорт сывороточных факторов [202, 261, 414]. Воспалительные факторы повреждают защитный гликокаликс эндотелиальной клетки, в ответ на такое воздействие эндотелиальная клетка начинает вырабатывать свои медиаторы воспаления [392]. Данный механизм продемонстрирован на рисунке 3.

Такая сосудистая реакция нарушает производство эндолимфы и поддержание электролитного потенциала внутреннего уха [119, 150]. ГКС оказывают положительное влияние на регенераторные процессы сосудистой полоски и ускоряют восстановление межклеточных соединений, что также объясняет восстановление слуха и стабилизацию рецепторов периферического отдела вестибулярного аппарата [158, 174].



Рисунок 3 – Механизм разрушения межклеточных соединений и защитного гликокаликса в сосудистой полоске внутреннего уха различными факторами воспаления [413]

Эндотелий сосудистого русла внутреннего уха очень чувствителен к циркулирующим воспалительным факторам. Любое нарушение целостности барьера эндотелиальных клеток может способствовать развитию вестибулярной и кохлеарной дисфункции. ГКС обеспечивают защиту эндотелиального барьера. По мнению D. R. Trune et al. даже легкая сосудистая патология нанесет ущерб внутреннему уху быстрее, чем любой другой системе органов. Это подтверждается в исследованиях, где во внутреннем ухе подопытных мышей с аутоиммунными заболеваниями, первичным дефектом был обнаружен дефект кровеносных сосудов полосатой вены [409], нарушение целостности гемато-перилимфатического барьера лабиринта [234, 411], нарушение электролитного потенциала внутреннего уха [338] и, соответственно, нарушение слуха [410].

1.8.4 Основные механизмы транспортировки лекарственных средств к структурам внутреннего уха при интратимпанальном способе введения

Анатомически внутреннее ухо расположено в толще височной кости, соответственно для обеспечения доставки лекарственного препарата во внутреннее ухо необходимо преодолеть следующие физиологические «барьеры»: 1) барабанная перепонка – граница между наружным слуховым проходом и полостью среднего уха; 2) мембраны окон преддверия и улитки, которые являются «разделительным барьером» между барабанной полостью и лабиринтом.

Целью лекарственного вещества при интратимпанальном введении является достижение им сенсорных и поддерживающих клеток внутреннего уха. На пути к сенсорным и поддерживающим клеткам препарат должен сначала проникнуть в жидкости внутреннего уха, эндолимфу и перилимфу, которые уже непосредственно окружают сенсорные клетки. В свою очередь из полости среднего уха до перилимфы лекарственный препарат проникает механизмом диффузии сквозь мембрану окон преддверия и улитки (в случае с оперированным ухом после стапедопластики также через перфоративное отверстие в подножной пластине стремени), а также частично диффундирует через костную капсулу лабиринта. Далее из перилимфы в эндолимфу лекарственный препарат может распространяться за счет постоянного движения перилимфы, которое осуществляется в сторону водопровода улитки. Движение перилимфы обусловлено разницей градиентов давления между перилимфатическим и субарахноидальным пространствами, которые сообщаются между собой посредством водопровода улитки. Перилимфатическое пространство находится под большим давлением по сравнению с субарахноидальным, что и обеспечивает постоянное движение перилимфы.

Надо отметить, что проникновение и накопление лекарственного препарата в жидкостях внутреннего уха при внутривенном способе введения значительно ограничено. Это связано с наличием гематоперилимфатического барьера, который является трудно проницаемым, соответственно, значительно ограничивает

возможности распространения лекарственных препаратов из сосудистой системы в эндолимфу и перилимфу.

В течение длительного периода времени ученые считали, что вещества из барабанной полости во внутреннее ухо проникают в основном через мембрану окна улитки, которая обеспечивает сообщение с барабанной лестницей. Степень проницаемости данной мембраны была досконально изучена. В свою очередь проницаемость структур окна преддверия стала изучаться лишь с недавних пор. К. Tanaka и S. Motomura в 1981 году в своих исследованиях на основании данных, полученных при проведении электронной микроскопии, обнаружили, что структуры овального окна, а именно кольцевидная связка и подножная пластина стремени являются проницаемыми [386]. В 2008 году M. Ohashi et al. сообщили, что кольцевая связка обладает пористым строением [195]. A. N. Salt et al. в 2012 году зафиксировали факт осуществления транспорта ионного маркера триметилфениламмония через структуры окна преддверия в преддверие внутреннего уха [262]. Было обнаружено, что строение мембран окна преддверия и окна улитки различаются между собой. Во внешнем слое мембраны окна улитки представленным плоским эпителием имеются плотные межклеточные соединения, в свою очередь отсутствующие в структурах мембраны окна преддверия. Данный факт свидетельствует в пользу того, что вещества легче проникают через мембрану окна преддверия [166, 179]. Кроме этого, E.B. King et al. (2011, 2013); J. Zou et al. (2012) изучали проникновение гадолиния и гентамицина во внутреннее ухо. Они выявили, что транспорт лучше осуществляется через мембрану окна преддверия, нежели через мембрану окна улитки [135, 166, 302]. В 2005 году J. Zou et al. сообщили о том, что преимущественное накопление вещества, при проникновении через мембрану окна преддверия, было обнаружено в преддверии периферического вестибулярного анализатора [117]. В течение продолжительного времени ученые придерживались мнения, что транспорт веществ, осуществляемый через мембрану окна преддверия, приводит к его накоплению в лестнице преддверия в меньших концентрациях чем при проникновении через мембрану окна улитки [344, 347]. В течение последних лет все больше возрастает интерес к изучению проницаемости

мембраны окна преддверия. Shan Ding et al. в 2017 году сообщили о результатах своего исследования, где проводился сравнительный анализ между проникновением наночастиц через мембраны окон преддверия и улитки. Помимо этого, они изучали и сравнивали особенности распределения наночастиц в вестибулярных и кохлеарных клетках внутреннего уха в зависимости от путей проникновения. Наночастицы вводились интратимпанально морским свинкам *in vitro* и *in vivo* и наносились локально на мембраны окон преддверия и улитки. Исследователи пользовались методами просвечивающей электронной микроскопии и флюоресценции. В результате проведенной работы, ученые обнаружили, что наночастицы накапливаются в высоких концентрациях в поддерживающих клетках, в вестибулярных клетках ампул полукружных каналов и темных клетках маточки и мешочка. Одновременно с этим в волосковых клетках улитки и эпителиальных клетках концентрация наночастиц была обнаружена в незначительных количествах. Выводом из данного исследования послужило то, что при проникновении веществ через структуры окна преддверия они будут распределяться и накапливаться преимущественно в структурах вестибулярного отдела внутреннего уха, а также был установлен факт о том, что проникновение вещества через мембрану окна преддверия будет преобладать над проникновением через мембрану окна улитки.

Shan Ding et al. называют мембрану окна преддверия «королевскими воротами» и говорят о том, что она является местом проникновения лекарственного вещества к периферическим рецепторам вестибулярного аппарата. Авторы подчеркивают значимость этого открытия в отношении лечения патологии периферического отдела вестибулярного анализатора [216].

Толщина мембраны окна улитки у людей в среднем составляет порядка 70 мкм [104, 141]. Она представлена тремя слоями: внешний, средний и внутренний. Соответственно со стороны барабанной полости располагается внешний слой и представляет собой низкие, плотно уложенные кубовидные эпителиальные клетки, продолжающие слизистую оболочку среднего уха [163]. Особенностью кубовидных клеток мембраны окна улитки является наличие широких

межклеточных пространств на боковых поверхностях, но в тоже время наличие плотных соединений. Средний слой – волокнистый, представлен соединительной тканью, в состав которой входят фиброциты, фибробласты, коллаген, эластин, капилляры, лимфатические сосуды и нервы. В структуре среднего слоя выявлена особенность, которая заключается в том, что по направлению к внутреннему эпителиальному слою прослеживается постепенное увеличение количества фибробластов, коллагена и эластина. Внутренний слой, который обращен в сторону перилимфы, представлен несколькими рядами плоских эпителиальных клеток. Этот слой является продолжением мезотелиальных клеток барабанной лестницы. Особенностью эпителиальных клеток данного слоя является то, что они тонкие, имеют широкие межклеточные пространства и длинные боковые расширения. В своих трудах M.V. Gooscoolea (2001) говорил о том, что ширина межклеточных пространств внутреннего слоя мембраны окна улитки настолько велика, что соединительнотканному (среднему) слою обеспечен чуть ли не прямой контакт с перилимфой. Он говорил также о том, что “прохождение веществ через мембрану происходит разными путями, природа которых, по-видимому, определяется внешним эпителием мембраны”. M.V. Gooscoolea считал, что основная роль физиологического барьера принадлежит прежде всего наружному эпителию за счет его свойств, нежели соединительнотканному [177, 179]. Как говорилось выше, мембрана окна улитки – это анатомический барьер, разделяющий полость среднего уха и улитку. Она играет важную роль в отношении транспортировки веществ, а именно их секреции и всасывании. Было изучено, что степень проницаемости мембраны окна улитки для разных веществ будет зависеть от размера молекулы вещества [330], от конфигурации вещества, его концентрации, растворимости в липидах, от электрического заряда частиц вещества [141, 178, 179, 295], помимо этого от “детерминант совместимости” к рецепторам эпителиальных клеток [179]. M.V. Gooscoolea (2001) обнаружил, что транспорт макромолекул (ферритин), латексных сфер и везикул с легкостью проходит путем диффузии через цитоплазму клеток и через межклеточные пространства мембраны окна улитки. Данный факт свидетельствует в пользу того, что молекулы небольших размеров будут

транспортироваться аналогично. Перемещение веществ через мембрану окна улитки может осуществляться либо путем диффузии через цитоплазму в виде пиноцитотических пузырьков, либо через межклеточные пространства в эпителии [141, 179]. В среднем соединительнотканном слое транспорт веществ осуществляется путем пиноцитоза и фагоцитоза с последующим их перемещением в перилимфу, кровеносные и лимфатические сосуды [179].

S. Lorne at al. в 1999 году опубликовали сообщение о проведенном исследовании, в котором они исследовали концентрации гидрокортизона, дексаметазона и метилпреднизолона в жидкостях внутреннего уха у морских свинок применяя три разных способа введения препаратов: перорально, внутривенно и интратимпанально. Гидрокортизон – это природный гормон, продуцирующийся корой надпочечников. Он относится к группе быстродействующих препаратов. Период его полувыведения из плазмы составляет 0,5-2 ч., период полувыведения из тканей 8-12 ч. Дексаметазон – это синтетически полученная фторированная форма природного гидрокортизона. Он относится к группе препаратов длительного действия. Дексаметазон в 25 раз более активный чем гидрокортизон. Период его полувыведения из плазмы составляет 3-5 ч., а период полувыведения из тканей 36-54 ч. Метилпреднизолон – препарат промежуточного по временному критерию действия. Его период полувыведения из плазмы составляет 2-4 ч., период полувыведения из тканей 12-36 ч. В своей работе исследователи обращали внимание на скорость накопления препарата во внутреннем ухе, его концентрацию и продолжительность, сохранения максимального уровня достигнутой концентрации ГКС в жидкостях внутреннего уха. Для определения уровня достигнутой концентрации ГКС в жидкостях внутреннего уха применяли метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. В результате данного исследования было установлено, что при интратимпанальном введении наблюдалось достижение наибольших концентраций препарата во внутреннем ухе. В течение 6 часов после интратимпанального введения исследователи фиксировали высокий уровень концентрации ГКС в жидкостях внутреннего уха, при этом концентрация

препаратов в эндолимфе была более высокой чем в перилимфе. При измерении концентраций ГКС спустя 18 часов, а затем спустя 24 часа после интратимпанального введения, препарат все еще обнаруживался в жидкостях внутреннего уха. Интересно, что исследование эндолимфы каждый раз показывало наличие более высоких уровней концентрации ГКС по сравнению с перилимфой. Проведенное исследование показало также, что ГКС активно транспортируются через мембранозный лабиринт и проникают в эндолимфатическое пространство.

A. A. Mikulec et al. (2008) сообщили, что при высыхании мембраны окна улитки степень ее проницаемости возрастает [275]. В экспериментальных исследованиях, в которых морским свинкам выполняли антротомию и тимпанотомию добиваясь тем самым снижения уровня влажности в полостях среднего уха, ученые наблюдали повышение проницаемости мембраны окна улитки. С. М. Kelso et al. в свою очередь сообщили о том, что микроперфорации способствуют повышению проницаемости мембраны круглого окна *in vitro* [333], однако даже небольшие перфорации приводили к истечению перилимфы в полость среднего уха *in vivo*, данное явление в свою очередь нарушает кинетику перилимфы [211]. MacArthur et al. (2013) обнаружили, что средний отит провоцирует экспрессию цитокинов, клаудинов в среднем волокнистом слое мембраны окна улитки, а также белков щелевого соединения во внутреннем ухе [209]. В 2021 году была опубликована статья, в которой Seong-Hun Jeong et al. сообщили результаты исследований, в которых осуществлялось сравнение достигаемых концентраций дексаметазона во внутреннем ухе крыс при интратимпанальном введении совместно с копратом натрия (первая группа) и просто интратимпанально введенного дексаметазона (вторая группа). Копрат – это жирная кислота с цепью C10. Эта кислота способна временно разрушать крепкие межклеточные соединения и расширять межклеточные пространства, тем самым способствуя более выраженному проникновению и всасыванию молекул. Соответственно, при нанесении копрата натрия на мембрану окна улитки, образуется полуповрежденная мембрана. В исследовании было доказано, что в первой группе (т.е. дексаметазон с копратом натрия) дексаметазон достигал своих

пиковых концентраций в жидкостях внутреннего уха уже через 30 минут, и такая концентрация сохранялась еще на протяжении 90 минут. Во второй группе время достижения пиковой концентрации дексаметазона в жидкостях внутреннего уха и ее дальнейшего поддержания на таком же уровне оказалось в 2,5 раза ниже [430].

1.8.5 Принципы распространения лекарственных препаратов в жидкостях внутреннего уха

Распространение веществ во внутреннем ухе происходит неоднородно. Внутреннее ухо представляет собой геометрически сложную фигуру. Костная капсула лабиринта изолирует ткани и жидкости внутреннего уха от соседних структур (среднего уха и головного мозга). Внутреннее ухо имеет два потенциальных сообщения со средним ухом – через мембрану окна улитки и мембрану окна преддверия. В свою очередь, выстилающие изнутри костную капсулу лабиринта клеточные слои эпителиальных и эндотелиальных клеток, их липидные мембраны и межклеточные соединения, также служат физиологическим барьером на пути проникновения веществ из полости среднего уха к структурам внутреннего уха [168].

Лабиринт по своему строению состоит из перилимфатического и эндолимфатического пространства, которые содержат соответственно перилимфу и эндолимфу. Перилимфа заполняющая барабанную и вестибулярную лестницы, по ионному составу сходна с внеклеточной жидкостью, характеризуется высоким содержанием Na^+ и низким содержанием K^+ . Интересно, что перилимфа барабанной лестницы, вестибулярной лестницы и преддверия по составу имеют различия. Перилимфа вестибулярной лестницы характеризуется более высоким содержанием K^+ [424]. Ученые обнаружили различия крови и перилимфы по белковому составу, чем опровергли существовавшее долгое время мнение о том, что перилимфа это ультрафильтрат крови [323, 351].

Эндолимфа – положительно поляризованный раствор с высоким содержанием K^+ , схожа с внутриклеточной жидкостью. Эндолимфатическое

пространство отделяется от перилимфатического пространства клеточными барьерами и плотными межклеточными соединениями [218]. Известно, что состав эндолимфы варьирует от базального завитка к апикальному концу улитки [424]. Эндолимфа характеризуется преобладающим содержанием катиона K^+ . Содержание K^+ и осмолярность эндолимфы выше у основания улитки, чем на апикальном ее конце [402]. За счет этой вариабельности градиентов, в базальном отделе улитки наблюдается более высокий электрический потенциал чем в апикальных ее отделах [103]. Такая неоднородность состава эндолимфы в структурах внутреннего уха поддерживается и регулируется локальными механизмами рециркуляции ионов в разных отделах улитки [377]. Механизмы, обеспечивающие гомеостаз эндолимфы были рассмотрены P. Wangemann, D.C. Marcus, в 2017 году [424].

Учеными выдвигается три теории, касающихся производства эндолимфы и ее оборота:

- «продольная», согласно которой эндолимфа образуется секреторным эпителием улитки и преддверия, а реабсорбируется в эндолимфатическом мешке [182, 316]. За счет такого механизма происходит транспортировка и реабсорбция клеточного «мусора», продуктов метаболизма и высокомолекулярных отходов через эндолимфатический мешок.

- «радиальная», согласно этой теории эндолимфа продуцируется сосудистой полоской, а мембрана Рейснера фильтрует ее и, соответственно, жидкости и электролиты транспортируются из эндолимфы в перилимфу. Помимо этого, мембрана Рейснера выполняет функцию, отвечающую за ионный обмен и обеспечение постоянства электрического потенциала эндолимфатических пространств улитки [230, 286].

- «динамическая» в свою очередь, сочетает в себе и продольную и радиальную теории [254].

Найдены сообщения о том, что источниками перилимфы являются: кровеносные сосуды, снабжающие внутреннее ухо; цереброспинальная жидкость

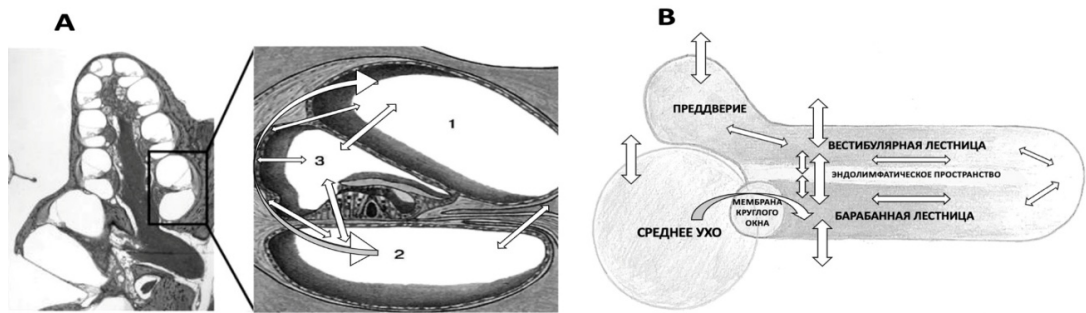
через улитковый акведук, а также через периваскулярные пространства и оболочки вестибулокохлеарных нервов [260, 283, 323].

Интересным представляется факт, что жидкости внутреннего уха не «перемещаются» активно, то есть не «текут», в отличие от большинства других жидкостей организма. Из этого следует, что распространение лекарств, вводимых местно в полость среднего уха, происходит медленно, за счет пассивной диффузии [348, 349]. Скорость распространения лекарств (коэффициент диффузии) зависит от физических характеристик молекул или частиц, от их молекулярной массы [196].

На рисунке 4 представлены принципы распределения веществ во внутреннем ухе при интратимпанальном введении [326, 349, 421]. К ним относятся:

- поперечный путь или «радиальный обмен» (по отношению к модиолусу – «центральному ядру улитки»). Процессы радиального распределения включают проникновение вещества к эндолимфатическому пространству через сосудистую полосу между барабанной и вестибулярной лестницами; через Рейснерову и базилярную мембрану; от барабанной и вестибулярной лестниц к модиолусу. Таким образом вектор распространения веществ от базального завитка к апикальному происходит относительно модиолуса вверх. Считается, что связь через латеральную стенку улитки между барабанной и вестибулярной лестницами самая быстрая [79, 326, 344].

- «продольный» путь распространения вещества, то есть по барабанной лестнице через геликотрему в вестибулярную лестницу. Такой путь распространения учитывает изменения размеров лестницы от базального к апикальному концу, поток и диффузию вещества вдоль модиолуса, а также учитывает вклад геликотремы и связь базальной части вестибулярной лестницы с преддверием. Движение здесь обусловлено разницей в градиентах давления между перилимфатическим и субарахноидальным пространством, как уже говорилось ранее.



1 – вестибулярная лестница, 2 – барабанная лестница, 3 – эндолимфатическое пространство

Рисунок 4 – Схематическое изображение распределения веществ во внутреннем ухе: А – радиальный обмен, В – продольный путь

Существует мнение, что при интратимпанальном введении препарата, преобладают процессы радиального распространения вещества.

Известно, что в нормальной, неповрежденной улитке скорость потока эндолимфы и перилимфы крайне мала, поэтому влияние потока на скорость распределения вещества является незначительным по сравнению с диффузией [136, 421].

Клиренс является важным процессом, оказывающим влияние на распределение препарата во внутреннем ухе. За счет клиренса происходит выведение вещества из перилимфы и эндолимфы через сосудистую полосу, находящуюся в боковой стенке улитки и в модиолусе. Клиренс включает в себя все процессы, приводящие к снижению концентрации веществ в жидкостях улитки, а именно: проникновение препарата в межклеточные пространства, а также инактивацию применяемого препарата путем метаболизма и связывания с тканями. Баланс между диффузией и клиренсом является ключевым моментом для определения распределения веществ во внутреннем ухе.

Высококонцентрированные вещества достаточно быстро диффундируют через мембрану окна улитки в барабанную лестницу и достигают там устойчивого состояния, за счет обеспечения постоянной диффузии веществ механизмами клиренса. Вследствие этого препарат накапливается в базальных отделах улитки, и может никогда не достичь апикальных отделов. Из этого следует вывод, что

скорость продольного градиента препарата при интратимпанальном его введении, зависит от скорости очистки перилимфы. Градиенты препаратов исследовались в экспериментах с помощью измерений ионными электродами [348], при помощи компьютерного моделирования [79, 314], и при помощи гистологических методов [242, 380].

По мнению R. K. Hobbie (1997), S. Plontke (2002), B. J. Balough (1998), изучавших в своих исследованиях изменение концентрации препаратов в перилимфе преддверия, препарат сначала поступает в базальные отделы барабанной лестницы, затем проникает в вестибулярную лестницу, а уже потом проникает в преддверие, согласно радиальным механизмам распространения препарата через мембранные структуры [79, 196, 224, 279].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных

Работа была выполнена на базе клиники оториноларингологии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова и на взрослом хирургическом отделении ФБГУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи».

Всего было обследовано 173 пациента, которым был диагностирован отосклероз. Возрастной диапазон обследуемых составил от 26 до 66 лет. Из всего количества пациентов: 51 (29,5%) – мужчины, 122 (70,5%) – женщины. У 127 пациентов прооперировано одно ухо, у 23 пациентов проводилась операция сначала на одном ухе, затем на втором ухе со временным интервалом не менее 6 месяцев после первой операции. Мы анализировали полученный материал, отталкиваясь от того, что каждое оперированное ухо, является отдельным случаем. Следовательно, в исследовании проанализировано 173 случая. Помимо обследованных нами 173 пациентов в работе представлен отдельный клинический случай, который не был включен ни в одну из групп исследования (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу

Показатель	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Мужчины	51	29,5	22,8 – 36,9
	Женщины	122	70,5	63,1 – 77,2

Из предоставленной выше таблицы следует, что из 173 обследованных пациентов, количество женщин было 122, количество мужчин составило 51. Это указывает на преобладание женщин (70,5%).

Возрастной диапазон обследуемых составил 26-66 лет, при этом средний возраст составил 41 полных лет, что представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Средний возраст пациентов

Показатель	Me	Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Возраст (полных лет)	41,00	37,00 – 50,00	173	26,00	66,00

В таблице 3 представлено распределение пациентов на группы лиц пенсионного возраста и трудоспособного возраста. В наше исследование вошли 164 пациента трудоспособного возраста, что подчеркивает высокую социальную и экономическую значимость отосклероза. Полученное нами распределение пациентов также говорит о том, что отосклерозом болеют в большей степени наиболее активная, эффективно-трудящаяся категория граждан РФ, влияющая на экономику, политику и развитие общества в целом.

Таблица 3 – Распределение пациентов по трудоспособности

Показатель	Категории	Возраст (полных лет)		
		Абс.	%	95% ДИ
Трудоспособность	Лица пенсионного возраста	9	5,2	2,4 – 9,6
	Лица трудоспособного возраста	164	94,8	90,4 – 97,6

Из таблицы 4 следует, что наибольшее количество пациентов имели III степень тугоухости и составили 72 человека (41,6%). Меньшее количество пациентов имели II степень тугоухости – 57 пациент (32,9%). I степень тугоухости наблюдалась у 29 пациентов (16,8%) и IV степень тугоухости зафиксирована в 15 случаях (8,7%).

Таблица 4 – Распределение пациентов (ушей) по степени тугоухости, согласно международной классификации степени тугоухости ВОЗ (1997)

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Степень тугоухости до оперативного лечения	I степень тугоухости	29	16,8	11,5 – 23,2
	II степень тугоухости	57	32,9	26,0 – 40,5
	III степень тугоухости	72	41,6	34,2 – 49,3
	IV степень тугоухости	15	8,7	4,9 – 13,9

Пациенты с помощью генератора случайных чисел были разделены в четыре примерно равные группы, где:

- I группа – это пациенты, которым выполнялась поршневая стапедопластика мануальной техникой, то есть с использованием холодного микроинструментария, в том числе перфораторов для фенестрирования подножной пластины стремени;

- II группа – пациенты, которым также выполнялась поршневая стапедопластика мануальной техникой, однако этим пациентам была выполнена катетеризация глоточного отверстия слуховой трубы эластичным микрокатетером с последующим введением раствора дексаметазона интратимпанально в раннем послеоперационном периоде;

- III группа – пациентам выполнялась поршневая стапедопластика, где перфорацию в подножной пластине стремени производили при помощи CO₂ – лазера;

- IV группа – поршневая стапедопластика проводилась с применением CO₂ – лазера, данной группе пациентов была выполнена установка эластичного микрокатетера в глоточное отверстие слуховой трубы с последующим многократным введением раствора дексаметазона в раннем послеоперационном периоде интратимпанально.

- Один клинический случай, который мы не включили в общую выборку, однако посчитали необходимым рассмотреть в работе (будет описан нами позже).

В ходе операции всем пациентам был установлен титановый протез фирмы Курц k-Piston 0,4 x 4,5 мм.

Из таблицы 5 следует, что в первую группу пациентов вошло 42 пациента (24,3%), во вторую группу вошло 44 пациента (25,4%), третья группа составила 45 человек (26,0%), четвертая группа представлена в количестве 42 наблюдений (24,3%).

Таблица 5 – Количественное распределение пациентов (ушей) по группам

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Группы пациентов	I группа	42	24,3	18,1 – 31,4
	II группа	44	25,4	19,1 – 32,6
	III группа	45	26,0	19,6 – 33,2
	IV группа	42	24,3	18,1 – 31,4

Из таблицы 6 следует, что в первой группе наибольшее количество пациентов – 16 случаев (38,1%) имели II степень тугоухости, наименьшее количество пациентов имели IV степень тугоухости – 4 случая (9,5%), количество пациентов приходящееся на III степень тугоухости в данной группе составило 12 случаев (28,6%), на I степень тугоухости пришлось 10 случаев (23,8%).

Таблица 6 – Распределение ушей по степеням тугоухости, согласно международной классификации степени тугоухости ВОЗ (1997) до оперативного лечения в зависимости от разделения на группы

Показатель	Категории	Группы пациентов			
		I группа	II группа	III группа	IV группа
Степень тугоухости до операции	I степень	10 (23,8)	4 (9,1)	12 (26,7)	3 (7,1)
	II степень	16 (38,1)	10 (22,7)	11 (24,4)	20 (47,6)
	III степень	12 (28,6)	22 (50,0)	22 (48,9)	16 (38,1)
	IV степень	4 (9,5)	8 (18,2)	0 (0,0)	3 (7,1)

Во второй группе пациентов наибольшее количество наблюдений представлено пациентами с III степенью тугоухости 22 случая (50,0%), наименьшее количество составили пациенты с I степенью тугоухости – 4 случая (9,1%), на вторую степень тугоухости пришлось 10 пациентов (22,7%), на IV степень тугоухости пришлось 8 пациентов (18,2%). В третьей группе наибольшее количество пациентов наблюдалось с III степенью тугоухости – 22 случая (48,9%), с I степенью тугоухости в данную группу вошло 12 пациентов (26,7%), со II степенью тугоухости вошло 11 пациентов (24,4%), с IV степенью тугоухости пациентов в данной группе не было. В четвертой группе пациентов было по 3

случая (7,1%) с I и IV степенями тугоухости, 20 случаев (47,6%) пришлось на II степень тугоухости и 16 случаев (38,1%) пришлось на III степень тугоухости.

На рисунке 5 продемонстрировано примерно равное количество пациентов в группах с кондуктивной и смешанной формами тугоухости. В I группу вошло 20 (47,6%) пациентов с кондуктивной и 22 (52,4%) пациента со смешанной формой тугоухости. II группа пациентов включала 26 (59,1%) и 18 (40,9%) человек соответственно. III группа представлена 21 (46,7%) пациентом с кондуктивной тугоухостью и 24 (53,3%) со смешанной формой тугоухости. В IV группу вошло 17 (40,5%) пациентов с кондуктивной и 25 (59,5%) со смешанной формами тугоухости.

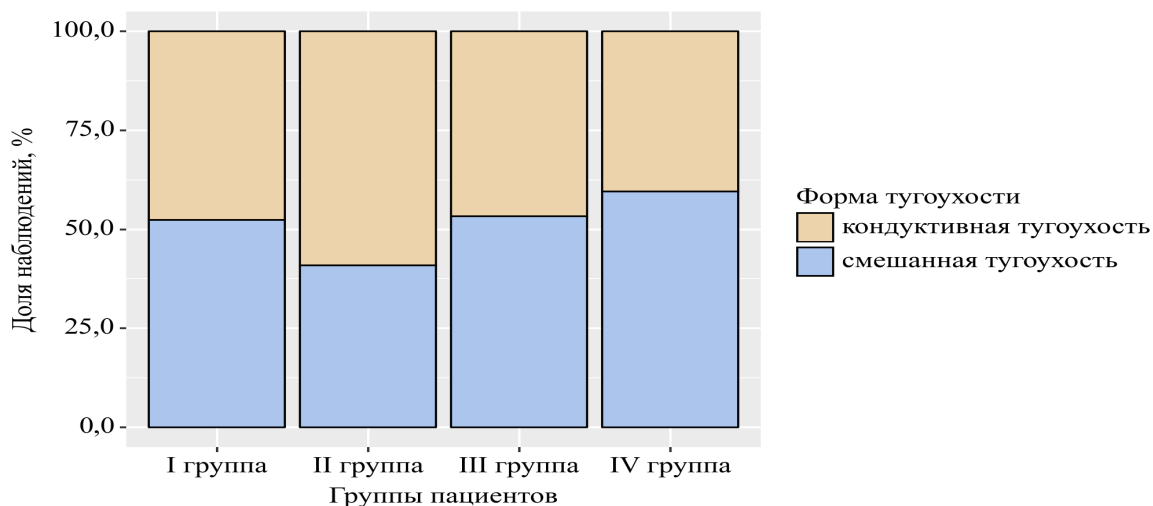


Рисунок 5 – Распределение по форме тугоухости в различных группах пациентов до оперативного лечения

Из рисунка 6 следует, что в четырех группах пациентов наблюдалось примерно равное распределение по количеству мужчин и женщин. I группа пациентов состояла из 16 (38,1%) мужчин и 26 (61,9%) женщин, II группа пациентов представлена 12 (27,3%) мужчинами и 32 (72,7%) женщинами, III группа включала 11 (24,4%) и 34 (75,6%) мужчин и женщин соответственно, структура IV группы представлена мужчинами в количестве 12 (28,6%) человек и женщинами в количестве 30 (71,4%) человек.

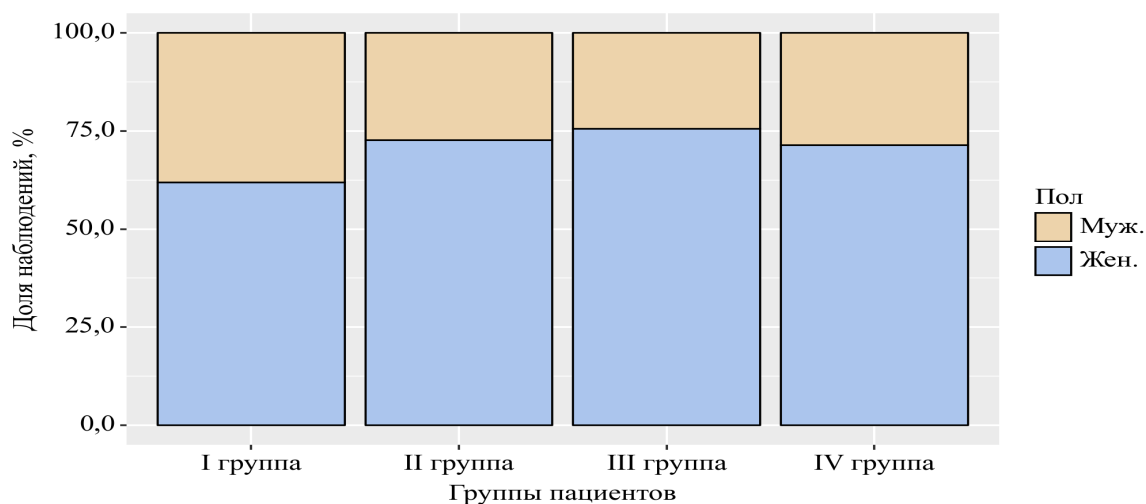


Рисунок 6 – Распределение пациентов по половой принадлежности в различных группах пациентов

2.2 Методы исследования

Всем пациентам проводилось полное обследование, включавшее в себя стандартный спектр предоперационной подготовки: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, лабораторные исследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи), осмотр врачом-терапевтом. Проводился осмотр ЛОР-органов (риноскопия, отоскопия, фарингоскопия, ларингоскопия), также всем пациентам проводилась отомикроскопия. Всем больным была выполнена компьютерная томография височных костей с денситометрией и околоносовых пазух.

Состояние функции слуха оценивалось при помощи:

- тональной пороговой аудиометрии по костной и воздушной проводимости;
- импедансометрии.

Состояние периферического отдела вестибулярного анализатора оценивалось при помощи:

- компьютерной видеонистагмографии, включавшей в себя ряд функциональных тестов (выявление спонтанного нистагма, шейк-тест, калорическая проба, тест плавного слежения, оптокинетический тест);
- компьютерной стабилотрии с биологической обратной связью на стабiloанализаторе «Стабилан-01-2» с программным обеспечением «StabMed 2.7». Мы применяли методику – тест Ромберга выполняемую сначала с открытыми, а затем с закрытыми глазами, каждый длительностью по 60 секунд.

Исследование слухового и вестибулярного анализаторов проводилось до операции в полном объеме. На вторые сутки после операции проводилось исследование спонтанного нистагма (далее SpNy) с применением компьютерной видеонистагмографии (далее ВНГ), компьютерная стабилотрия, камертоновая проба Вебера с определением латерализации. На седьмые сутки после операции (день удаления тампонов из оперированного уха) проводилась отомикроскопия, тональная пороговая аудиометрия по воздушной и костной проводимости, ВНГ (определение наличия SpNy), проводилась компьютерная стабилотрия, камертоновая проба Вебера. Помимо этого, на седьмые сутки после операции на усмотрение лечащего врача выполнялась проба Дикс-Холпайка пациентам, у которых симптоматика была похожа на проявления доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения (далее ДППГ). Согласно литературным данным у пациентов с отосклерозом после стапедопластики в послеоперационном периоде устанавливается диагноз – ДППГ в 6,3 – 30 % случаях [71, 138, 160, 284].

В отдаленном послеоперационном периоде, то есть через 3-6 месяцев всем пациентам была выполнена тональная пороговая аудиометрия (n=173), обследование периферического вестибулярного анализатора в объеме компьютерной видеонистагмографии и компьютерной стабилотрии удалось выполнить 63 пациентам.

В своем исследовании мы анализировали объективные показатели, характеризующие состояние рецепторного аппарата периферического отдела вестибулярного анализатора – среднюю скорость медленной фазы нистагма (ср.

СМФ), частоту SpNy в секунду, также анализировали изменение средней величины степени нистагма на всех этапах наблюдения.

Для оценки функционального состояния систем внутреннего уха и дальнейшей обработки полученных результатов лечения на каждого пациента заводилась индивидуальная статистическая карта, в которой указывались паспортные данные, диагноз, результаты обследований, отражающих функциональное состояние внутреннего уха, указывался способ лечения и исход от проведенного лечения. Структура протокола исследования представлена на рисунке 7.

Карта индивидуального обследования больного № _____
(до и после хирургического вмешательства на 2-е и на 7-е сутки)
Ф.И.О. _____ Возраст _____ Пол _____
История болезни № _____

Диагноз: _____

I. Результаты обследования					
Анамнез	Сопутствующие заболевания	Длительность заболевания	Наследственность	Наличие ушного шума (субъективно)	Наличие головокружений (субъективно)
Эндоскопия	<i>Ототимпанометрия</i> <i>Риноскопия:</i> - перегородка - нижние носовые раковины - задние концы нижних носовых раковин <i>Глоточное отверстие слуховой трубы</i> <i>Носоглотка</i> - аденоидные вегетации				
Степень тугоухости AD/AS					
Форма тугоухости					
Сторона операции					
Локализация поражения					
Способ операции	- поршневая стапедопластика с применением CO ₂ -лазера - поршневая стапедопластика с использованием холодного микроинструментария				
Метод послеоперационного ведения	- с установкой эластичного микрокатетера в глоточное отверстие слуховой трубы - без установки эластичного микрокатетера в глоточное отверстие слуховой трубы				
Результаты обследования	Показатель	Этапы наблюдения			Отдаленные сроки (3 месяца и более)
		До операции	На 2-е сутки п/о	На 7-е сутки п/о	
	Тональная пороговая аудиометрия: - ср. ВП - ср. КП - ср. КВИ - КП по частотам - ВП по частотам				
	Ототимпанометрия (гемитимпанум / цвет/подвижность при глотке)				
	Тимпанометрия				
	Рефлексометрия				
	Камертоновая проба Вебера				
	Компьютерная видео-нистагмография: - степень SpNy - ср. СМФ - частота SpNy в секунду				
	- битермальный калорический тест (до операции) - шейк-тест (до операции)				
	Стабилометрия: - дельта КФР				
	- ср. скорость перемещения ЦД стоп с ОГ - ср. скорость перемещения ЦД стоп с ЗГ				
	КТ височных костей (с денситометрией) и околоносовых пазух				

Рисунок 7 – Индивидуальная карта проведенного обследования на каждого обследованного пациента с отосклерозом

2.2.1 Методики исследования слуховой функции

Сбор анамнеза. Обращалось внимание на период времени, в течение которого пациент отмечал снижение слуха; на возможную связь начала заболевания с какими-либо пусковыми факторами (например, беременность); на наличие субъективного ушного шума и его характер; отмечал ли пациент ранее приступы головокружения, шаткости, неустойчивости.

Отоскопия, отомикроскопия. Оценивались ширина и извитость наружного слухового прохода; состояние и наличие истончения барабанной перепонки и кожи наружного слухового прохода.

Исследование восприятия шепотной и разговорной речи проводилось в специально оборудованном помещении со звукоизоляцией. Пациента просили повернуться к врачу исследуемым ухом, при этом заглушив противоположное ухо, путем ритмичного вдавления в наружный слуховой проход козелка, также просили пациента фиксировать взор на каком-нибудь предмете чтобы исключить возможность считывания произносимого слова по губам врача. Исследование начиналось с расстояния 6 метров произносилось слово до тех пор, пока пациент его не повторит. При исследовании шепотной речи мы произносили слова на так называемом «резервном воздухе», то есть после выдоха, начиная также с расстояния 6 метров постепенно приближаясь.

2.2.1.1 Методика проведения тональной пороговой аудиометрии

Тональная пороговая аудиометрия всем пациентам проводилась в специально оборудованном звукоизолированном помещении. Использовался аудиометр Interacustics AC 40 (Дания), представленный на рисунке 8.



Рисунок 8 – Аудиометр Interacustics AC 40 (Дания)

Задачей тональной пороговой аудиометрии являлась оценка порогов слышимости (слухового восприятия), то есть звуки с наименьшей интенсивностью, воспринимаемые пациентом в 50% случаев. Тональная пороговая аудиометрия проводилась по общепринятой методике, с диапазоном частот от 125 до 8000 Гц.

Средние пороги слуха отдельно по костной и воздушной проводимости рассчитывались, как среднее арифметическое порогов на частотах 500 Гц, 1, 2, 4 кГц. Костно-воздушный интервал вычислялся, как среднее арифметическое на тех же частотах. Степень тугоухости рассчитывалась в соответствии с утвержденным в 1997 году Всемирной Организацией Здравоохранения единой классификацией степеней тугоухости: среднее значение порогов слышимости по воздуху на частотах 500 Гц, 1000 Гц, 2000 Гц, 4000 Гц.

2.2.1.2 Методика проведения акустической импедансометрии

Главной задачей акустической импедансометрии служит оценка состояния среднего уха, которая заключается в определении и регистрации акустического сопротивления звукопроводящего аппарата среднего уха. Акустическая импедансометрия включает в себя тимпанометрию, исследование акустической податливости и акустическую рефлексометрию. На рисунке 9 представлен импедансометр Interacustics AZ 26 (Дания), на котором выполнялось обследование пациентов.



Рисунок 9 – Импедансометр Interacustics AZ 26 (Дания)

Акустическая импедансометрия – данный метод исследования позволял определять акустическую податливость под воздействием изменения давления воздуха в наружном слуховом проходе в диапазоне от +200 до -400 мм вод. ст. В результате данного исследования получали тимпанограмму, которая в свою очередь и отражает зависимость акустической податливости от производимого давления. Мы придерживались классификации предложенной Jerger (1970) [2, 165, 219, 220, 233], которая получила самое широкое распространение. Согласно этой классификации, выделяют 5 типов кривых. В наше исследование вошли пациенты с тимпанометрическими кривыми типа «А», «As» и «Ad», представленными на рисунке 10.



Рисунок 10 – Типы тимпанометрических кривых по J. Jerger

Тип «А» -соответствует норме, когда давление в барабанной полости соответствует атмосферному.

Тип «As»– наиболее характерная кривая для отосклероза, когда перепонка не теряет своей эластичности, но за счет фиксации стремени все же возникает снижение податливости звукопроводящей системы.

Тип «Ad»– тип тимпанограммы, свидетельствующий об атрофичности барабанной перепонки.

Акустическая рефлексометрия заключается в регистрации изменений податливости звукопроводящей системы, возникающих при сокращении стременной мышцы. Стимулами для осуществления стременного рефлекса являются превышающие по интенсивности пороговые значения для пациента тональные сигналы. В результате чего возникают нервные импульсы, доходящие по проводящим слуховым путям до верхних олив, переключаются на двигательное ядро лицевого нерва, доходят по стволу лицевого нерва до коленчатого узла и по стременному нерву доходят до одноименной мышцы. Стременные мышцы сокращаются с обеих сторон.

Патогмоничным для отосклероза является выпадение рефлекса на стороне поражения. У всех отобранных пациентов отсутствовали стапедияльные рефлексы на стороне поражения отосклерозом или с двух сторон при условии двустороннего процесса.

На рисунке 11 представлены результаты проведенной акустической импедансометрии у пациента Н. с отосклерозом.

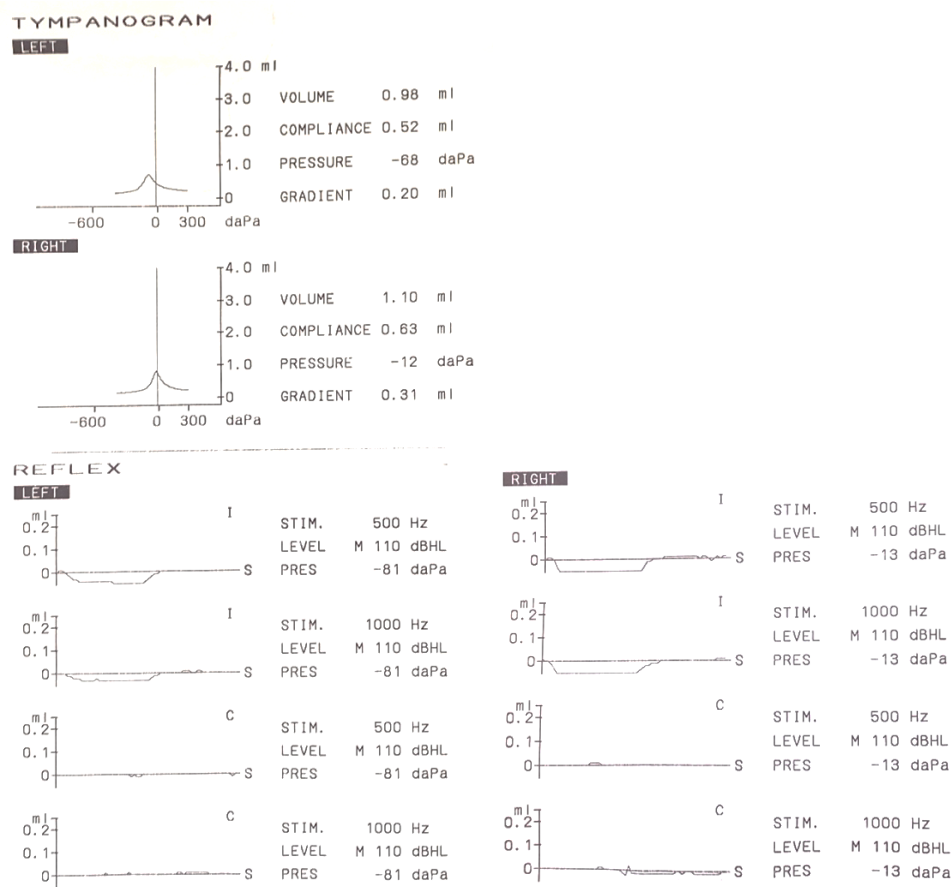


Рисунок 11 – Акустическая импедансометрия пациента Н. с диагнозом отосклероз, двустороннее поражение. Тимпанометрия: AD/AS – тип «А». Рефлексометрия: ипсилатеральный и контрлатеральный рефлексы AD/AS – отсутствуют

2.2.2 Методики исследования вестибулярной функции

2.2.2.1 Компьютерная стабилметрия

Для исследования функции равновесия использовался стабиланализатор «стабилан – 01 – 2», который был разработан и выпущен в городе Таганрог в ЗАО «ОКБ «РИТМ». Стабиланализатор регистрирует, обрабатывает и анализирует: как, с какой скоростью и по какой траектории движется «центр давления» стоп человека, находящегося в вертикальном положении. То есть объект исследования в данном случае – это функция равновесия, способность человеком поддерживать

вертикальную позу. Соответственно суть данного метода заключается в оценке биомеханических показателей, отражающих этот процесс.

Функция системы равновесия зависит от состояния вестибулярной, опорно-двигательной, зрительной, проприоцептивной систем, от состояния высших отделов центральной нервной системы. Поддержание равновесия человеком — это динамический непрерывный процесс. Характер совершаемых телом человека движений также связан и с его психофизиологическим состоянием.

Термин «функция равновесия» в 1851 году был введен Ромбергом и нашел свое диагностическое применение в оценке состояния человека [55]. Для более глубокого изучения функции равновесия в 1952 году В.С. Гурфинкель, Е.Б. Бабский, Э.Л. Ромель и Я.С. Якобсон [4, 44, 54] разработали специальную методику, которую называли стабิโลграфией. Главными задачами данной методики стали количественный, временной и пространственный расчёт устойчивости испытуемого. На тот момент существовали методы, для изучения колебаний тела в вертикальной позе, однако они были неудобны в выполнении и имели ряд недостатков. Например, на испытуемого, стоящего на платформе, а именно к его конечностям, прикреплялись специальные нити-датчики, одновременно прикрепляющиеся и к балансируемой под человеком платформе [56]. Это делало исследование некомфортным для пациента. На протяжении еще 40 лет стабิโลграфия представляла чисто научный интерес, так как обработка полученных данных была очень сложна. С развитием вычислительной техники, осуществление вышеупомянутых задач (количественный, временной и пространственный расчёт устойчивости) стали реальными и стабилметрия начала развиваться.

«Стабилан-01-2» обладает следующими преимуществами:

- диапазон координат центра давления является самым большим и составляет ± 200 мм от центра платформы;
- возможность произвести «центровку», то есть способность сопоставить и совместить координаты центра стабилплатформы с центром давления пациента (у отечественных и зарубежных аналогов эта функция отсутствует);

- погрешность координат, оцениваемых в исследовании, составляет не более 1%;
- диапазон массы тела исследуемого не должен выходить за рамки от 20 кг до 150 кг, что соответствует мировому уровню;
- масса стабиллоплатформы составляет 8 кг, что делает ее мобильной;
- комфортность исследования за счет отсутствия дополнительных, крепящихся к телу человека датчиков.

В.С. Гурфинкель и В.И. Усачев по результатам своих исследований, сделали заключение о том, что антропометрические характеристики пациента (такие как рост, вес) никак не влияют на стабилометрические показатели функции равновесия [32]. В.И. Усачев также выявил отсутствие значимой разницы стабилографического показателя «качество функции равновесия» между мужчинами и женщинами. Интересным фактом является то, что движения, совершаемые при экскурсии грудной клетки, не влияют на стабилографический сигнал за счет компенсаторного движения торса, совершаемого в противофазном направлении. Однако дыхание фиксируется при мозжечковых нарушениях, так как механизм компенсаторного движения у таких пациентов нарушен [47].

Стабиометрическое исследование обладает высокой восприимчивостью к внешним раздражителям (например: разговоры, стук в дверь, и т д), вследствие чего при выполнении этого исследования необходимо исключить посторонние звуки. Уровень шума в помещении должен составлять не более 40 дБ.

Стабилоанализатор представляет собой платформу, на которую становится пациент. Она состоит из опорной плиты и четырех тензодатчиков опорных реакций, попарно встроенных в боковые ребра жесткости. Между собой датчики соединены двумя мостовыми схемами, которые преобразуют сигнал в доступную для нас информацию о координатах центра давления. Эти датчики обладают высокой чувствительностью к вертикальному давлению на платформу. Интересно, что стабиллоплатформа малочувствительна к горизонтальным компонентам движения человека, крутящим движениям, что позволяет оценить именно

вертикальное приложение силы на нее, а горизонтальные и крутящие моменты практически не влияют на точность координат центра давления.

В состав стабиллоплатформы входит также персональная электронно-вычислительная машина для врача и дополнительный монитор для испытуемого, то есть информация предоставляется на двух мониторах, на один из которых поступает информация для испытателя, а на втором отображается информация для осуществления обратной биологической связи.

Стабиллоплатформа была разработана для оценки нарушений опорно-двигательного аппарата человека, для коррекции и реабилитации этих нарушений, для тренировки устойчивости человека (например, пожилым людям). В клиническом процессе стабиллоплатформа также используется для реабилитации пациентов с патологией вестибулярной системы, например для пациентов с третьей стадией болезни Меньера, для реабилитации пациентов с хронической односторонней гипofункцией периферического вестибулярного анализатора или двусторонней гипofункцией лабиринтов, наступившей по тем или иным причинам (например пациенты после перенесенного вестибулярного нейронита со сформировавшейся стойкой односторонней гипofункцией).

На сегодняшний день основными задачами программно-методического обеспечения платформы являются:

- исследования в области психологии (анализ латеральной асимметрии мозга, определение психотипа человека и т д);
- оценка психофизиологического состояния человека (это важно в профессиях, где повышенная роль отдается человеческому фактору, например летчики);
- оценивается эффективность и динамика от лечения (реабилитация, санаторно-курортное лечение, физиотерапевтическое лечение);
- динамика и эффективность от подобранной лекарственной терапии;
- определение профпригодности на этапе профотбора;
- подбор протезов и дополнительных средств опоры в ортопедической практике;

– фундаментальные исследования в области медицины, физиологии, биомеханики.

Задачей, которую мы себе ставили, являлось определение степени влияния пролонгированного интратимпанального транстубарно вводимого раствора дексаметазона на функцию равновесия у пациентов с отосклерозом в послеоперационном периоде. Помимо этого, мы сравнивали ответную реакцию функции равновесия в зависимости от выбранной методики выполнения поршневой стапедопластики, то есть выполненной при помощи микроинструментов или при помощи CO₂ – лазера.

Для обследования пациентов мы применяли диагностическую методику – «тест Ромберга», которая используется для контроля динамики лечения.

Данная методика состоит из двух этапов: первый – это тест с открытыми глазами, второй – тест с закрытыми глазами. Каждый этап длится по 60 секунд, в течение которых идет запись стабилографического сигнала. С целью предварительной адаптации к исследованию пациенту выделяется дополнительно 10 секунд перед началом, в течение которых запись показателей не ведется.

Пациент становится на платформу таким образом, чтобы обеспечить достижение наиболее физиологичного способа поддержания равновесия. Такая поза достигается за счет работы подтаранных суставов во фронтальной плоскости и за счет работы голеностопных суставов, таранно-пяточных, а также суставов таза в сагиттальной плоскости. Задача физиологичного способа поддержания равновесия достигается «европейским» вариантом постановки стоп на стабилплатформу. Пятки находятся строго на одной линии, расстояние между ними соответствует 2 сантиметрам, стопы развернуты кнаружи каждая на 15° от срединной линии и в сумме угол между внутренними поверхностями стоп составляет 30°. Важным опознавательным ориентиром для правильной постановки стоп является бугристость пятой плюсневой кости, которую пациент размещает над осью X. Процесс выполнения теста Ромберга с открытыми глазами представлен на рисунке 12.



Рисунок 12 – Процесс проведения теста Ромберга с открытыми глазами

После того как пациент встал на платформу, он принимает вертикальную позу. Врач разъясняет исследуемому, что на момент испытания необходимо избегать каких-либо, даже малейших, движений (например, покашливания, почесывания, разговоров, поворотов головой, необходимо даже исключить изменение направления взгляда). Перед началом проведения пробы производится «центровка» с целью совмещения центра давления стоп человека с центром координат стабиллоплатформы, после чего начинается исследование. В пробе Ромберга с открытыми глазами мы использовали визуальную стимуляцию. Экран, расположенный перед пациентом на уровне его головы и на расстоянии одного метра, демонстрирует чередующиеся разноцветные круги с диаметром 5 см. Пациенту дается задание посчитать количество белых кругов, фокусируя на них свой взор, таким образом мы добиваемся отвлечения внимания пациента от поддержания ортоградной позы. В пробе Ромберга с закрытыми глазами для достижения лучшего безусловно-рефлекторного механизма поддержания равновесия мы использовали звуковую стимуляцию, количество поступивших звуков также нужно было сосчитать.

Стабилометрическое исследование выполнялось до полудня, с соблюдением интервала в 2,5-3 часа после приема пищи.

Исучаемые в нашей работе стабилометрические показатели:

- скорость перемещения центра давления стоп с открытыми глазами до операции, на 2-е сутки после операции, на 7-е сутки после операции (перед выпиской) и через 3-6 месяцев после операции;
- скорость перемещения центра давления стоп с закрытыми глазами до операции, на 2-е сутки после операции, на 7-е сутки после операции (перед выпиской) и через 3-6 месяцев после операции;
- дельта качества функции равновесия до операции, на 2-е сутки после операции, на 7-е сутки после операции (перед выпиской) и через 3-6 месяцев после операции.

2.2.2.2 Компьютерная видеонистагмография

Видеонистагмография — это наиболее современный, объективный метод регистрации нистагменных движений глаз, который используется для выявления патологии периферического отдела вестибулярной системы. Данная методика позволяет регистрировать движения глаз, осуществлять видеозапись нистагма, просматривать ее повторно, а в случае особой необходимости, даже в замедленном режиме. Результаты ВНГ представляют собой обработанную информацию, в виде наглядных графических данных и количественных показателей, которые выводятся на экран компьютера.

Предшественником ВНГ является электроокулография (ЭОГ). Этот метод исследования регистрирует разницу между потенциалом положительно заряженной роговицы и потенциалом отрицательно заряженной сетчатки, так называемый корнеально-ретиальный потенциал. ВНГ имеет ряд преимуществ перед ЭОГ. Корнеально-ретиальный потенциал может сильно варьировать от испытуемого к испытуемому в зависимости от различных факторов. При некоторых патологических состояниях, он может быть значительно снижен [142].

Несомненными преимуществами метода ВНГ являются точная фиксация горизонтальных, вертикальных и вращательных движений глаз, возможность программной обработки данных в режиме реального времени, уменьшение времени процедуры диагностики, отсутствие шумов и артефактов в полученных результатах [171]. Кроме того, видеонистагмографы регистрируют количественные параметры (координаты центров зрачков и скорости их движения), причем делают это бесконтактным образом. Исследования с использованием видеонистагмографа могут быть использованы в диагностических целях, а также для экспертизы и оценки состояния человека [25].

Для проведения компьютерной ВНГ мы использовали оборудование VO 425 “Interacoustics” (Дания). Данное исследование проводится в специально оборудованном помещении, в соответствии с рекомендациями по эксплуатации оборудования, схематичное изображение которого представлено на рисунках 13–14.

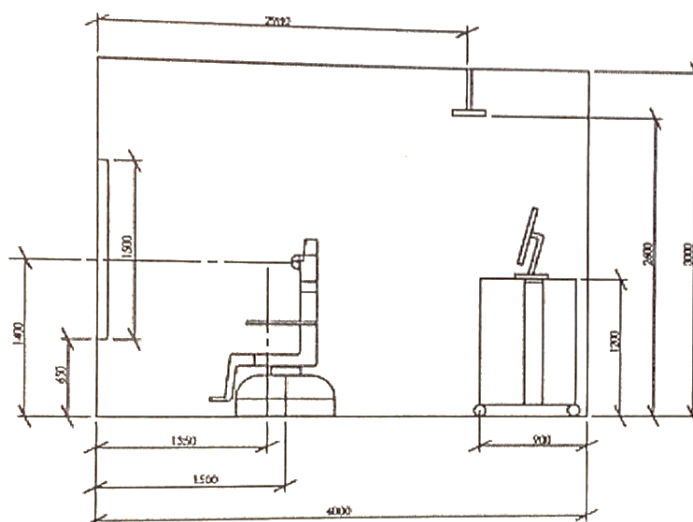


Рисунок 13 – Схематичное изображение помещения для видеонистагмографии, вид сбоку

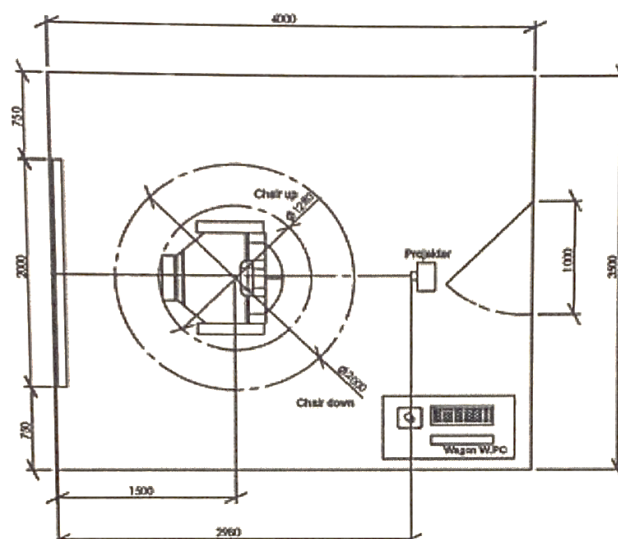


Рисунок 14 – Схематическое изображение помещения для видеонистагмографии, вид сверху

Необходимыми комплектующими элементами ВНГ являются:

- видеоочки для ВНГ;
- персональный компьютер с установленным программным обеспечением;
- кресло с отклоняющейся спинкой под необходимый угол наклона;
- калоризатор;
- видеопроектор;
- проекционный экран.

В очках для ВНГ, представленных на рисунке 15, установлены специальные камеры FireWire, которые записывают нистагменные движения глаз. Это инфракрасные камеры с автофокусом, благодаря чему, мы имеем возможность проводить исследование в полной темноте, при этом видеть отчетливое изображение глаз. Зрачок распознается за счет имеющегося контраста между ним и радужной оболочкой глаза, который сильно выражен в инфракрасном свете [116, 161]. Запись и последующая обработка видеоданных осуществляется на основании определения центральной точки зрачка, либо же определения его границ [384].



Рисунок 15 – Пациент с надетыми видеоочками

Очки ВНГ оснащены двумя камерами, установленными по бокам маски, с возможностью осуществления как бинокулярной, так и монокулярной записи. Камеры оснащены зеленым светодиодом, который необходим для оценки подавления нистагма светом. Устройство маски оснащено съемной светонепроницаемой крышкой, что позволяет проводить исследования с одновременной визуальной стимуляцией (тест плавного слежения, оптокинетическое исследование, тест саккад).

Мы выполняли пациентам исследование спонтанного нистагма на всех этапах наблюдения (до операции, на вторые сутки после операции и на седьмые сутки после операции, в отдаленном периоде после операции), шейк-тест битермальную калорическую пробу, исследование плавного слежения и оптокинетическое исследование на дооперационном этапе.

Методика исследования спонтанного нистагма

Спонтанный нистагм (SpNy) – это произвольные, неспровоцированные движения глаз, которые состоят из двух фаз: быстрой и медленной. Периферический спонтанный нистагм, являющийся областью нашего интереса, это симптом, указывающий на периферическую вестибулярную дисфункцию. Механизм дисфункции периферического вестибулярного анализатора заключается в том, что (по тем или иным причинам) от ампулярных рецепторов полукружных

каналов с двух сторон будут поступать асимметричные импульсы с разными частотами.

Спонтанный нистагм мы исследовали при помощи маски с закрытой крышкой, то есть в условиях полной темноты. Пациента подробно инструктировали, о том, что глаза необходимо держать широко открытыми на протяжении всего исследования, по возможности сократить моргающие движения глаз, не совершать произвольных движений глазами.

В своей работе мы анализировали наличие/отсутствие SpNy, степень SpNy и его количественные показатели: ср. СМФ – средняя скорость медленной фазы SpNy с единицами измерения – $^{\circ}/с$; частота SpNy/с. – количество SpNy в секунду с единицами измерения – Гц.

При обследовании пациентов мы выполняли запись глаз в каждой точке взора по отдельности (центральное положение, вправо, влево, вверх и вниз) по одной минуте в каждой, при этом начиная с 40-й по 50-ю секунду в очках включалась лампа с целью выявления наличия подавления SpNy на свету. При взгляде, направленном в стороны, пациенту объясняли, что он должен направлять взор в боковые отведения не более чем на 30° - 40° от центральной точки. Таким образом исключается перенапряжение глазодвигательных мышц в боковых положениях взора. Соответственно в каждой точке взора мы включали запись и фиксировали наличие или отсутствие SpNy.

Степень нистагма мы оценивали по общепринятой методике. Если обнаруживался спонтанный нистагм только в одном из латеральных отведений взора (например, влево, левонаправленный горизонтальный нистагм, аналогично вправо), делали вывод о наличии нистагма I степени. При обнаружении нистагма в латеральном отведении взора, соответствовавшему направлению быстрого компонента нистагма, а также в центральной точке взора мы подразумевали II степень нистагма. III степень SpNy подразумевалась при выявлении нистагма при отведении взора в сторону быстрого компонента нистагма, при фиксации взора по центру и при отведении взора в сторону медленного компонента.

Пациенты, у которых на дооперационном этапе обследования был выявлен периферический SpNy, а также нистагм центрального генеза, не отвечающий законам Александра были исключены из нашего исследования.

Методика исследования плавного слежения

Плавное слежение – движения глаз, за счет которых движущийся объект удерживается в области нормального видения, при выполнении подобных движений в рефлекторной дуге задействована кора головного мозга. Это исследование предназначено для выявления патологии центрального отдела вестибулярного анализатора, при наличии которой нарушается фиксация глаз на двигающейся мишени. Данный тест выполняется в очках ВНГ с открытой крышкой. Методика проведения исследования заключается в том, что пациент должен пристально наблюдать глазами за световой точкой, которая двигается по горизонтальной плоскости вправо и влево перед глазами пациента со скоростью, меняющейся по закону синусоиды. Движения глаз регистрируются в виде синусоидальной кривой с теми или иными погрешностями, которые совершает пациент на компьютере поверх тестовой-идеальной траектории.

Анализу здесь подвергаются право– и левонаправленные циклы движения глаз, наличие саккад при слежении за мишенью.

Оцениваются следующие параметры:

– плавность (gain) слежения в пределах цикла, то есть если глаза следуют за объектом слежения полностью плавно, то показатель будет равен 100%. Если будут скачкообразные движения, саккадичные, то показатель будет ниже 100%.

– боковое различие (side difference) – здесь сравнивается плавность движения глаз направо с плавностью движения глаз налево. Если боковое различие <0 , то в левонаправленном цикле глаза больше саккадичных движений, чем в правонаправленном цикле, и наоборот, если боковое различие >0 , то в движении глаза направо больше скачкообразных движений, чем влево.

– СМФ для правого цикла и для левого цикла – оценивается скорость плавного слежения глаз вправо и влево. В норме это значение должно равняться скорости движения мишени. Единицей измерения этого параметра является $[^{\circ}/с]$.

Для чистоты исследования, одним из критериев исключения из нашего исследования являлось обнаружение у пациента на дооперационном этапе патологических значений, характерных для наличия патологии центрального отдела вестибулярного аппарата.

Методика исследования оптокинетического нистагма

Развитие оптокинетической системы эволюционно развивалось в достаточно тесной связи с вестибуло-окулярной системой. Эти две системы представляют собой единую вестибулярно-оптокинетическую систему [81]. За счет оптокинетического механизма возможно удержание на сетчатке объекта внимания, даже когда вестибуло-окулярный рефлекс в силу необходимости поддержания угловой скорости движения головы, ослаблен, либо же вовсе исчезает [387]. Следовательно оптокинетический нистагм обеспечивается работой центральных отделов вестибулярного анализатора. Нарушение симметричности оптокинетического нистагма в обе стороны, свидетельствует о дисфункции центрального отдела вестибулярного анализатора.

В оптокинетическом тесте мы можем оценить физиологический оптокинетический нистагм, который возникает в ответ на движущийся объект, занимающий почти все поле зрения пациента. В качестве такого объекта в нашем случае были использованы чередующиеся контрастные полосы двух цветов, создающие иллюзию движения поочередно в одну и другую сторону. Пациента инструктировали о необходимости смотреть прямо перед собой, несмотря на то что полосы находятся в движении.

Критерием исключения из нашего исследования было обнаружение у пациента при обследовании на дооперационном этапе асимметричных значений ср. СМФ нистагма в оптокинетическом тесте выполненном поочередно на скоростях 20°/с., 35°/с., 50 °/с. направо и налево, характерных для наличия патологии центрального отдела вестибулярного аппарата

2.2.3 Методы хирургического лечения пациентов по группам

Всем пациентам была выполнена поршневая стапедопластика. Пациентам из I и II групп выполнялась поршневая стапедопластика мануальной техникой, то есть с применением микроинструментов, пациентам III и IV групп была выполнена стапедопластика с применением CO₂-лазера AcuPulse Lumenis (Израиль). Важным моментом при делении на основные группы являлся именно способ выполнения фенестрации подножной пластины стремени: при помощи CO₂-лазера (III, IV), либо же при помощи перфораторов Storz (Германия) (I, II). Пациентам II и IV групп была выполнена трансназальная установка эластичного микрокатетера (наружный диаметр которого -1,05 мм, внутренний диаметр – 0,6 мм) в глоточное отверстие слуховой трубы под эндовидеоконтролем [43].

С целью предупреждения инфекции области хирургического вмешательства пациентам проводилась периоперационная антибиотикопрофилактика (Sol. Cefasolini 1,0 в/м однократно за 30 минут до операции).

Операция всем пациентам выполнялась в условиях эндотрахеального наркоза. Местно – инфильтрационная анестезия Sol. Lidocaini 1% 10 ml.

В зависимости от ширины и извитости наружного слухового прохода пациентам был выполнен доступ по Хеерману (Heerman -I) либо же эндоуральный через ушную воронку посредством полуциркулярного разреза по задней стенке наружного слухового прохода от 6 до 12 часов по циферблату (по Rosen). Затем выполнялась сепаровка кожи наружного слухового прохода, тимпанотомия в типичном месте. С помощью ложек Folcman удалялся передний костный навес для лучшего обзора барабанной полости. Проверялась целостность слуховых косточек, и неподвижность подножной пластины стремени в овальном окне. Интраоперационно подтверждался диагноз. Пациентам из I и II групп сухожилие стремени, наковальне-стремени сустав и арка стремени удалялись при помощи микроинструментов. Подножная пластина стремени фенестрировалась при помощи перфораторов поочередно диаметром 0,3 мм, 0,4 мм, 0,6 мм. Пациентам из III и IV групп с помощью CO₂-лазера AcuPulse Lumenis (Израиль)

были удалены сухожилие стремени и мышцы, наковальне-стремени сустав, задняя ножка арки стремени. Для этого применялись следующие параметры лазерного луча: мощность – 8 ватт, диаметр кольца – 0,3 мм. Основание стремени фенестрировалось CO₂-лазером с применением следующих параметров: мощность – 20 ватт, диаметр кольца – 0,6–0,7 мм).

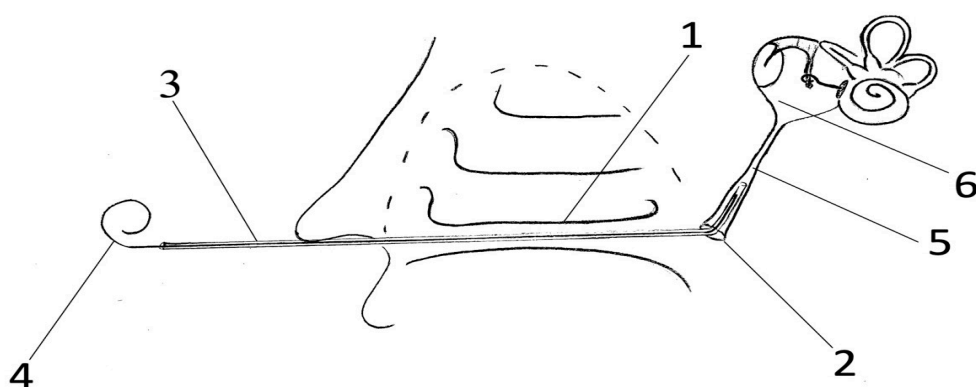
Всем пациентам устанавливался стапедальный протез фирмы Курц k-Piston (Россия) с фиксированной длиной 4,5 мм. Фиксировался на длинном отростке наковальни. Проверялся передаточный рефлекс на круглое окно. После выполнялась тампонада протеза у его основания 2-3 жировыми валиками, взятыми из мочки уха. Пластика латеральной стенки аттика аутохрящом или аутокостью. Перед укладкой меатотимпанального лоскута пациентам из II и IV групп по установленному до начала операции микрокатетеру вводили 0,5-0,7 мл Sol. Dexamethasoni 4 мг/мл в полость среднего уха при помощи инсулинового шприца с иглой 2,0. Таким образом определялся необходимый и достаточный объем препарата для каждого отдельного пациента из II и IV групп, который вводили по микрокатетеру в послеоперационном периоде. Меатотимпанальный лоскут укладывался на прежнее место. Производилась протекторная тампонада ватными шариками, пропитанными ксероформ-вазелиновой суспензией.

Пациенты I и III групп в послеоперационном периоде получали дексаметазон системно по нисходящей схеме (в день операции Sol. Dexamethasoni 12 mg. + Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, в первые и вторые сутки после операции пациенты получали Sol. Dexamethasoni 8 mg.+ Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, на третьи сутки после операции Sol. Dexamethasoni 4 mg.+ Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, на четвертые сутки после операции пациенты не получали дексаметазон, на пятые сутки после операции Sol. Dexamethasoni 4 mg.+ Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, после чего дексаметазон отменялся), у пациентов из II и IV групп стапедопластика была дополнена пролонгированной катетеризацией глоточного отверстия слуховой трубы с последующим введением раствора дексаметазона интратимпанально в течение четырех суток после операции два раза в день.

Нами применялся собственный способ катетеризации глоточного отверстия слуховой трубы (патент на изобретение No 2783256), предусматривающий пролонгированную доставку раствора дексаметазона к структурам внутреннего уха пациентам после стапедопластики.

Катетеризация глоточного отверстия слуховой трубы проводилась следующим образом. Под эндовидеоконтролем эндоскопами 0⁰ после предварительной анемизации слизистой оболочки полости носа по общему носовому ходу вдоль нижней носовой раковины продвигали кончик микрокатетера (способ предусматривает использование полимерного эластичного микрокатетера с наружным диаметром 1,05 мм. и внутренним диаметром 0,6 мм.) с установленным в него проводником выполненного из специализированной металлической проволоки (длина проводника – 25 см., диаметр – 0,5 мм., кончик изгибали вручную в зависимости от анатомического расположения глоточного отверстия слуховой трубы на 30–90⁰).

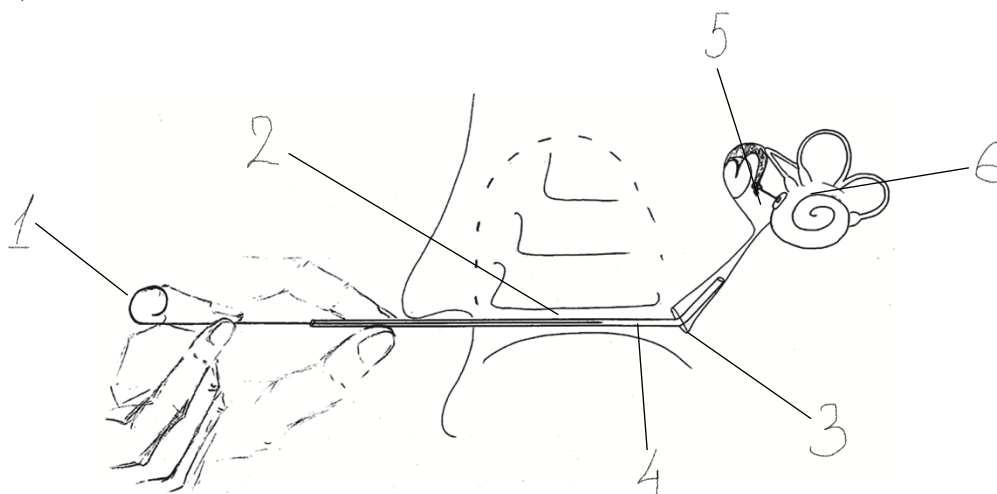
Визуализировали отверстие слуховой трубы, куда устанавливали микрокатетер, при попадании в слуховую трубу ощущался характерный «провал». Микрокатетер устанавливали в слуховую трубу на 2,5–3,0 см, что представлено на рисунке 16.



1 – нижняя носовая раковина, 2 – отверстие слуховой трубы, 3 – микрокатетер, 4 – проводник, 5 – слуховая труба, 6 – барабанная полость

Рисунок 16 – Схематическое изображение микрокатетера, установленного в глоточное отверстие слуховой трубы

После этого из эластичного микрокатетера аккуратно удаляли проводник (рисунок 17).



1 – проводник, 2 – нижний носовой ход, 3 – отверстие слуховой трубы, 4 – микрокатетер, 5 – барабанная полость, 6 – внутреннее ухо

Рисунок 17 – Схематическое изображение удаления проводника из микрокатетера, установленного в отверстие слуховой трубы

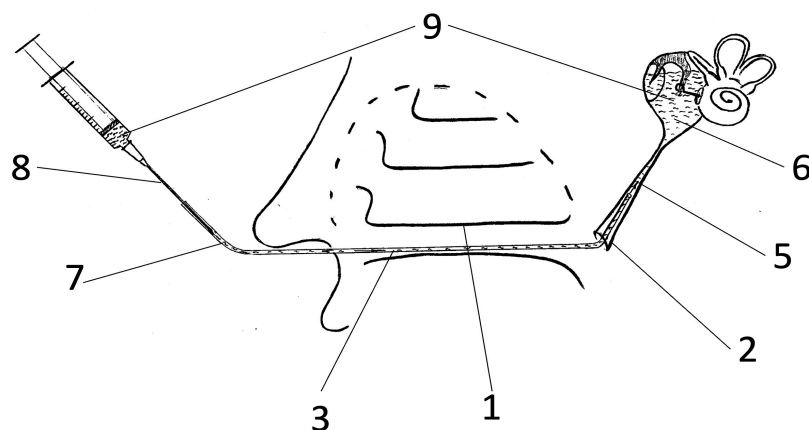
Свободный конец микрокатетера крепили лейкопластырем на спинке носа пациента (рисунок 18).



Рисунок 18 – Представлено изображение пациента с зафиксированным проксимальным концом микрокатетера на спинке носа

В течение первых суток после операции пациенты соблюдали строгий постельный режим. По истечении этого периода режим расширялся до общего. Пациентам на протяжении четырех суток после операции два раза в сутки в барабанную полость по микрокатетеру вводили раствор дексаметазона 4 мг/мл в

объеме 0,5-0,7 мл (рисунок 19). На четвертые сутки после операции микрокатетер удалялся.



1 – нижняя носовая раковина, 2 – глоточное отверстие слуховой трубы, 3 – микрокатетер проведенный по нижнему носовому ходу, 4 – слуховая труба, 5 – барабанная полость заполненная раствором дексаметазона, 6 – микрокатетер, 7 – шприц с установленной в микрокатетер иглой, 8 – раствор дексаметазона

Рисунок 19 – Схематическое изображение введения раствора дексаметазона в полость среднего уха посредством микрокатетера, установленного в отверстие слуховой трубы

Срок, в течение которого обеспечивалась местная доставка раствора дексаметазона 4 мг/мл в полость среднего уха и к структурам внутреннего уха обусловлен фазами раневого процесса, а именно клеточными реакциями, которые происходят в поврежденных тканях при их травмировании.

Выделяют четыре последовательных этапа раневого процесса: первый – это гемостаз, длящийся от нескольких минут до нескольких часов после травмы; второй – воспаление длится в норме до четырех дней; затем пролиферация и репарация продолжаются с 4 по 21 дни и последний – это заживление раны (21-365 дней) [280, 330].

Относительно недавно стало известно о том, что первыми клетками, мигрирующими в область раны являются нейтрофилы [148]. В области раны они задерживаются до четырех дней, а после их апоптоза и поглощения макрофагами фаза воспаления (2 фаза раневого процесса) переходит в фазу пролиферации (3

фаза), во время которой происходит ангиогенез и образование грануляционной ткани, которая затем преобразуется в рубец – фаза ремоделирования (4 фаза). Нарушение регуляции этих этапов может привести к нарушению заживления ран и к избыточному образованию рубцов [253]. Исследования, которые проводились не так давно, доказали, что ключевым моментом для благополучного заживления раны является переход из фазы воспаления в фазу пролиферации.

Нейтрофилы, мигрируя в область раны спустя несколько часов после травмы, способствуют очищению ткани от «клеточного мусора» и инфекции, помимо этого они выделяют факторы, регулирующие процесс воспаления и заживления, при нормальном течении процесса длится это, как говорилось выше, до четырех суток [109, 125]. В случае, когда нейтрофилы задерживаются в поврежденных тканях, происходит нарушение процесса заживления ран. Таким образом, после выполнения своих функций нейтрофилы подвергаются апоптозу и затем поглощаются макрофагами, что запускает переход в следующую фазу пролиферации [357, 426]. Макрофаги, в свою очередь, также мигрирующие в область раны в первой фазе своего существования обладают провоспалительным фенотипом [205, 265]. Данный фенотип макрофагов секретирует провоспалительные цитокины, такие как IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23 и TNF- α , а также хемокины. В области раны основная функция макрофагов – фагоцитоз апоптотических нейтрофилов [147]. Процесс фагоцитоза индуцирует переход макрофагов в другую форму существования – противовоспалительный фенотип [255]. Учеными было доказано, что глюкокортикоиды также индуцируют процесс перехода от провоспалительного к противовоспалительному фенотипу макрофагов [258]. Противовоспалительные макрофаги способствуют восстановлению тканей и ангиогенезу. Описанный выше процесс необходим для устранения воспаления и подготовки раны к заживлению [281, 399]. Отталкиваясь от вышеуказанных клеточных процессов и фаз заживления раны, срок введения дексаметазона составил 4 суток, что соответствует длительности фазы воспаления при нормальном ее течении.

2.2.4 Послеоперационное ведение пациентов по группам

Пациентам из II и IV групп, которым, интраоперационно была выполнена эндоназальная катетеризация глоточного отверстия слуховой трубы на протяжении четырех суток после операции 2 раза в сутки в барабанную полость по микрокатетеру вводился раствор дексаметазона 4 мг/мл в объеме 0,5-0,7 мл. Пациенты при этом ощущали чувство распирания в прооперированном ухе, пощелкивания и потрескивания, это подтверждало попадание препарата в полость среднего уха. Важно, чтобы раствор был комнатной температуры, в противном случае может быть спровоцирована «вестибулярная атака». Пациентов инструктировали, что в течение 30 минут после введения нельзя разговаривать, сократить глотательные движения, не есть, не пить. Укладывали пациентов на спину, подложив под плечи подушку, имитировавшую валик, при этом голову на 15⁰-20⁰ поворачивали в сторону прооперированного уха. Такое положение снижает возможность сглатывания и стекания раствора дексаметазона обратно в носоглотку, способствует тому, чтобы максимальное количество дексаметазона оказало свое действие в области перфорированной мембраны овального окна и целой мембраны круглого окна. Время нахождения пациента в таком положении составляло 30 минут.

На четвертые сутки после операции микрокатетер удалялся.

Пациенты из II и IV групп в послеоперационном периоде получали антибактериальную терапию (Sol. Ceftriaxonі 1,0 в/м 2 раза в сутки-7 дней) и обезболивающую терапию при необходимости (Sol. Ketoprofenі 2,0 в/м при болях).

Пациенты из I и III групп получали раствор дексаметазона по нисходящей схеме (в день операции Sol. Dexamethasonі 12 mg. + Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, в первые и вторые сутки после операции пациенты получали Sol. Dexamethasonі 8 mg.+ Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, на третьи сутки после операции Sol. Dexamethasonі 4 mg.+ Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, на четвертые сутки после операции пациенты не получали дексаметазон, на пятые сутки после операции Sol. Dexamethasonі 4 mg.+ Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно,

после чего дексаметазон отменялся); антибактериальную терапию на протяжении 7 дней Sol.Ceftriaxoni 1,0 в/м 2 раза в сутки; при необходимости обезболивающую терапию (Sol. Ketoprofeni 2,0 в/м при болях).

Всем пациентам ежедневно производилась обработка послеоперационной раны раствором антисептика. Начиная с четвертых суток после операции пациенты начинали делать самопневмомассаж, для улучшения аэрации барабанной полости (глоточки с закрытым носом по 15-20 глоточков 6-8 раз в сутки). Тампоны из уха удаляли на седьмые сутки после операции.

2.2.5 Критерии включения и исключения

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст от 18 лет и старше, готовность принять участие в исследовании, наличие кондуктивной или смешанной формы тугоухости, тимпанальная и смешанная формы отосклероза, тимпанограммы типа А, As или Ad, отсутствие акустико мышечных рефлексов, отсутствие признаков активного отосклероза по данным КТ височных костей с денситометрией, отсутствие патологии со стороны носа и околоносовых пазух, а также верхних дыхательных путей по данным КТ и эндоскопического осмотра ЛОР-органов.

У всех пациентов, вошедших в исследование, был клинически значимый односторонний процесс, а в случае поражения отосклерозом обеих ушей, в анализ данных включалось ухо с более выраженным снижением слуха. В исследование были включены пациенты, которые прежде не подвергались операции на стремени с исследуемой стороны. Пациенты, которым ранее выполнялась операция на противоположном ухе попадали в данное исследование. В исследование были включены пациенты, которым была выполнена поршневая стапедопластика с диаметром перфорации в подножной пластине стремени до 0,7 мм.

Критерии исключения: возраст младше 18 лет, отказ от участия в исследовании, кохлеарная форма отосклероза, признаки активной стадии по данным КТ с денситометрией, наличие патологии со стороны носа, околоносовых

пазух и верхних дыхательных путей. В исследование не были включены пациенты, которым предполагалась реоперация на стремени. Пациенты, которым интраоперационно было выполнено полное удаление основания стремени (стапедэктомия), а также пациенты, у которых перфоративное отверстие в подножной пластине стремени превышало диаметр 0,7 мм. также не вошли в данное исследование. Пациенты с травмами опорно-двигательного аппарата, травмами головы в анамнезе, с нервно-психическими, метаболическими, сердечно-сосудистыми, эндокринными, инфекционными и неврологическими заболеваниями, со злокачественными новообразованиями в анамнезе были также исключены из исследования. В исследование не были включены пациенты, принимающие препараты, влияющие на функцию периферического отдела вестибулярного аппарата. Также не вошли в исследование пациенты, у которых на дооперационном этапе при выполнении компьютерной ВНГ: был обнаружен SpNy, были выявлены саккады в тесте плавного слежения, патологический оптокинетический нистагм, нистагм центрального происхождения.

2.2.6 Описание методов статистического анализа

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.5.0 (разработчик – ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона.

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий).

Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения выполнялись с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма.

Для сравнения трех и более связанных групп по нормально распределенному количественному признаку применялся однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями. Статистическая значимость изменений показателя в динамике оценивалась с помощью F Фишера. Апостериорный анализ проводился с помощью парного t-критерия Стьюдента с поправкой Холма.

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. ОПИСАНИЕ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ, ОСНОВАННОЕ НА РЕЗУЛЬТАТАХ ОБСЛЕДОВАНИЙ, ПРОВЕДЕННЫХ НА ДООПЕРАЦИОННОМ ЭТАПЕ, В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ И В ОТДАЛЕННЫХ СРОКАХ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Нами проведен анализ функциональных данных полученных при обследовании пациентов с отосклерозом. Обследование пациентов выполнялось на разных этапах: до операции, на вторые и седьмые сутки после операции и в отдаленном периоде после операции (в интервале от 3 до 6 месяцев). В отдаленном послеоперационном периоде аудиологическое обследование прошли все пациенты в количестве 173, вестибулометрическое обследование было выполнено 63 пациентам. Результаты аудиологического обследования пациентов анализировались на основании данных изменения порогов средних величин костной (КП) и воздушной проводимости (ВП), а также по изменению средней величины КВИ. Состояние периферического отдела вестибулярного аппарата анализировалось по следующим данным: наличие периферического SpNy, степени SpNy, отслеживалось изменение средней скорости медленной фазы нистагма и частоты нистагма за секунду. Функция поддержания устойчивости тела человека исследовалась при помощи определения показателей качества функции равновесия и средней скорости перемещения центра давления стоп. Все пациенты были обследованы до оперативного лечения, на вторые и на седьмые сутки после операции. Установленные сроки выполнения обследований в раннем послеоперационном периоде позволили оценить функциональные результаты и проанализировать их динамическое изменение характеризующее, происходящие процессы во внутреннем ухе в сравниваемых группах пациентов. Соответственно, проанализированы различия функциональных показателей у групп пациентов в зависимости от способа фенестрирования подножной пластины стремени и применяемой в данном исследовании методики лечения пациентов в послеоперационном периоде. Мы поделили пациентов на 4 основные группы: I группа, где поршневая стапедопластика была выполнена мануальной техникой, с

использованием холодного инструментария, а именно перфораторов для фенестрирования подножной пластины стремени; II группа, где поршневая стапедопластика также выполнялась с использованием перфораторов, но дополнялась пролонгированной катетеризацией слуховой трубы с последующим введением раствора дексаметазона интратимпанально; III группа – «лазерная» поршневая стапедопластика (перфорацию в подножной пластине стремени выполняли при помощи CO₂ – лазера); IV группа – поршневая стапедопластика производилась также с применением CO₂ – лазера и была дополнена установкой микрокатетера в глоточное отверстие слуховой трубы с целью многократного введения раствора дексаметазона интратимпанально.

Помимо оценки результатов в четырех основных группах, был проведен анализ и сравнение функциональных результатов между поршневой стапедопластикой, выполненной с «лазерной» ассистенцией и поршневой стапедопластикой выполненной мануальной техникой.

3.1 Структурные особенности I группы пациентов и описание функционального состояния внутреннего и среднего уха у пациентов данной группы

В I группу обследуемых были включены 42 пациента, из которых – 26 женщины (61,9%), 16 мужчины (38,1%). Средний возраст обследуемых составил 43,00 года (медианное значение). Данные приведены в таблицах 7–8 соответственно.

Таблица 7 – Распределение пациентов I группы по полу

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Мужчины	16	38,1	23,6 – 54,4
	Женщины	26	61,9	45,6 – 76,4

Таблица 8 – Средний возраст пациентов I группы

Показатели	Me	$Q_1 - Q_3$	n	min	max
Возраст, $M \pm SD$ (полных лет)	43,00	37,25 – 54,75	42	32,00	65,00

Поршневая стапедопластика пациентам этой группы была выполнена мануальной техникой, то есть в ходе операции применялся стандартный набор микроинструментов применяемых при стапедопластике, в том числе перфораторы для выполнения фенестрации основания стремени.

Сухожилие стремени мышцы, наковальне-стремени сустав и арка стремени удалялись при помощи микроинструментов, подножную пластину стремени фенестрировали при помощи набора перфораторов поочередно с диаметром иглы 0,3 мм., 0,4 мм., 0,6 мм. У всех пациентов интраоперационно был подтвержден отосклероз, путем проверки подвижности подножной пластины стремени в овальном окне. Пациентам был установлен стапедиальный протез фирмы Курц k-Piston (Россия) с фиксированной длиной 4,5 мм., который фиксировался на длинном отростке наковальни. Для обеспечения герметичности производили тампонаду поршня протеза у его основания, установленного в перфоративное отверстие подножной пластины стремени, 2-3 жировыми валиками с размером около 2х1 мм., взятыми из мочки уха или места разреза. Меатотимпанальный лоскут укладывался на прежнее место. Производилась протекторная тампонада ватными шариками, пропитанными ксероформ-вазелиновой суспензией.

В послеоперационном периоде пациенты ежедневно были осмотрены в перевязочной, производилась обработка послеоперационной раны растворами антисептиков. Всем пациентам данной группы ежедневно проводили камертональную пробу Вебера, оценивали восприятие шепотной речи оперированным ухом. У всех пациентов данной группы наблюдалась латерализация в пробе Вебера в сторону оперированного уха и положительное восприятие ШР через тампоны оперированным ухом, что свидетельствовало об отсутствии сенсоневрального компонента. На седьмые сутки тампоны из уха

удаляли. При отомикроскопии у большинства пациентов определялась неподвижная при глотке, отечная, гиперемизированная барабанная перепонка синюшного цвета, что свидетельствовало о наличии гемотимпанума.

Пациенты данной группы получали консервативную терапию в объеме: 1) Sol. Ceftriaxonі 1,0 в/м 2 раза в сутки на протяжении 7 дней; 2) раствор дексаметазона системно по нисходящей схеме (в день операции Sol. Dexamethasonі 12 mg. + Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, в первые и вторые сутки после операции пациенты получали Sol. Dexamethasonі 8 mg.+ Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, на третьи сутки после операции Sol. Dexamethasonі 4 mg.+ Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, на четвертые сутки после операции пациенты не получали дексаметазон, на пятые сутки после операции Sol. Dexamethasonі 4 mg.+ Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, после чего раствор дексаметазона отменялся); 3) при болях назначалась обезболивающая терапия Sol. Ketoprofenі 2,0 в/м до 3х раз в сутки.

3.1.1 Результаты аудиологического обследования пациентов I группы

Импедансометрия выполнялась до операции, ТПА выполнялась на трех этапах: перед операцией, на седьмые сутки после операции и в отдаленных сроках после нее. Оценивались средние пороги проведения по воздуху, средние пороги костного проведения, среднюю величину КВИ на дооперационном этапе, на седьмые сутки после операции и спустя 3-6 месяцев после операции (таблица 9).

Таблица 9 – Результаты импедансометрии пациентов I группы

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Тимпанометрия	тип А	22	52,4	36,4 – 68,0
	тип As	12	28,6	15,7 – 44,6
	тип Ad	8	19,0	8,6 – 34,1
Рефлексометрия	Двустороннее выпадение рефлекса	12	28,6	5,4 – 28,5
	Одностороннее выпадение рефлекса	30	71,4	55,4 – 84,3

По данным тимпанометрии, у преобладающего количества пациентов 22 (52,4%) наблюдалась тимпанограмма типа А, что является наиболее характерным для пациентов с отосклерозом. У 12 (28,6%) пациентов наблюдался тип кривой As и в 8 случаях тип Ad (19,0%). Отсутствие стапедияльного рефлекса с обеих сторон было выявлено в 71,4% случаев (30 пациентов), что указывало на двусторонний отосклеротический процесс. Одностороннее отсутствие рефлекса наблюдалось в 28,6% случаев (12 пациентов). Таким образом в группу вошли 30 пациентов с двусторонним процессом и 12 с односторонним.

Тональная пороговая аудиометрия выполнялась пациентам в ранние послеоперационные сроки, в день после удаления тампонады уха (седьмые сутки после операции). Через 3-6 месяцев пациенты также выполняли ТПА. На седьмые сутки реактивные явления в ухе после операционного вмешательства еще сохраняются. Контроль слуха целесообразно выполнять в более отдаленные сроки (через 3-6 месяцев). Однако мы задались вопросом будет ли интратимпанальное введение препарата влиять на динамику реактивных явлений в полости среднего уха, и возможно повлияет на сокращение сроков гемотимпанума в раннем послеоперационном периоде, а также отследить и зафиксировать возможную реакцию со стороны нейроэпителиальных клеток улитки на производимое хирургическое вмешательство и на особенности послеоперационного лечения пациентов.

Средние пороги ВП у пациентов I группы до и после оперативного вмешательства в раннем и отдаленном периоде, а также их динамическое изменение представлены в таблице 10.

Из представленной таблицы следует, что к седьмым суткам средние значения порогов проведения по воздуху снизились с 50,00 дБ до 45,00 дБ, в отдаленных сроках наблюдалось снижение данного показателя до 28,75 дБ (медианные значения). Анализ показал, что изменения показателя ср. порогов ВП были статистически значимы ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

Таблица 10 – Анализ динамических изменений средней величины порогов ВП у пациентов I группы на разных сроках наблюдения

ср. пороги ВП (дБ)						p
до операции		ранний п/о период		отдаленный период п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
50,00 (n=42)	43,75 – 58,75	45,00 (n=42)	36,25 – 48,75	28,75 (n=42)	20,00 – 35,00	< 0,001* p до операции – ранний пер. п/о = 0,002 p до операции – отд. пер. п/о < 0,001 p ранний пер. п/о – отд. пер. п/о < 0,001
Примечание: * различия показателей статистически значимы (p < 0,05).						

Динамика средних порогов КП у пациентов I группы до и после оперативного вмешательства в раннем и отдаленном периоде представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Анализ динамических изменений средней величины порогов КП у пациентов I группы на разных сроках наблюдения

ср. пороги КП (дБ)						р
до операции		ранний п/о период		отдаленный период п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
15,00 (n=42)	11,25 – 26,25	16,25 (n=42)	11,25 – 26,25	17,50 (n=42)	12,50 – 26,25	0,077

Показатели среднего проведения по кости до операции составили 15,00 дБ, на седьмые сутки после операции 16,25 дБ, в отдаленных послеоперационных сроках 17,50 дБ (медианные значения). В процессе анализа нам не удалось выявить статистически значимых изменений по показателю ср. порогов КП ($p = 0,077$) (используемый метод: критерий Фридмана).

Динамические изменения средних значений КВИ до операции, на седьмые сутки после оперативного лечения и в отдаленном периоде представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Анализ динамических изменений средних значений КВИ у пациентов I группы на разных сроках наблюдения

ср. КВИ (дБ)						p
до операции		ранний п/о период		отдаленный период п/о		
M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
33,87 ± 10,52 (n=42)	30,59 – 37,15	24,35 ± 9,15 (n=42)	21,49 – 27,20	8,69 ± 3,85 (n=42)	7,49 – 9,89	< 0,001* p отд. пер. п/о – ранний пер. п/о <0,001 p отд. пер. п/о – до операции <0,001 p ранний пер. п/о – до операции < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Сокращение КВИ является желаемым результатом стапедопластики. На дооперационном этапе ср. КВИ составил $33,87 \pm 10,52$ дБ и сократился к седьмым суткам до $24,35 \pm 9,15$ дБ, через 3-6 месяцев он составил $8,69 \pm 3,85$ дБ. Проведенный анализ показал, что показатель ср. КВИ статистически значимо изменялся в сторону сокращения (p < 0,001) (используемый метод: критерий Фишера с повторными измерениями).

Подводя итог аудиологического обследования пациентов I группы, можно сделать вывод о том, что значения костной проводимости к седьмому дню после операции и в отдаленных сроках остались практически на том же – первоначальном уровне. Статистически значимого изменения данного показателя при динамическом обследовании пациентов не обнаружено. Тем не менее, выявленное незначительное повышение средних значений КП в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, по нашему мнению, может свидетельствовать о реакции по типу угнетения рецепторного аппарата периферического отдела слухового анализатора на произведенное вмешательство, то есть степени выраженности повреждения нейроэпителиальных клеток базального завитка улитки. Показатель ср. КВИ имел тенденцию к сокращению и в отдаленном послеоперационном периоде наблюдался хороший результат по данному показателю. Показатель ср. порогов ВП статистически значимо изменялся на

разных этапах обследования. К седьмым суткам после операции ср. порги ВП понизились на 5 дБ, а к отдаленному послеоперационному периоду еще на 16,25 дБ. Не столь выраженное понижение показателя ср. ВП к седьмым суткам мы связываем с наличием отека тканей, сгустков крови в полости среднего уха (что подтверждалось при отоскопии), наличием гранулирующих тканей в оперированном ухе. По мере угасания реактивных явлений в полости среднего уха ср. ВП понизился, что подтверждается результатами, полученными при обследовании пациентов данной группы в отдаленных сроках после операции.

3.1.2 Результаты обследования периферического отдела вестибулярного аппарата у пациентов I группы

В ходе исследования проводилось объективное обследование состояния периферического отдела вестибулярного анализатора при помощи компьютерной видеонистагмографии. Обследование выполнялось перед операцией, на вторые и седьмые сутки после стапедопластики и в отдаленных сроках после операции.

В таблице 13 представлен анализ динамических изменений в состоянии рецепторного аппарата периферического отдела вестибулярного анализатора, отражающийся в изменении средней величины степени спонтанного нистагма (SpNy). Мы проанализировали как изменяется степень нистагма, а именно его среднее значение на разных отрезках времени, то есть от предоперационного этапа ко вторым суткам после операции, со вторых суток к седьмым суткам после операции и с предоперационного этапа к седьмым суткам после операции.

Таблица 13 – Анализ динамических изменений среднего показателя степени SpNy у пациентов I группы на разных сроках наблюдения

Изменение среднего значения степени SpNy		
С дооперационного обследования ко 2-м суткам п/о	Со 2-х суток п/о до 7-х суток п/о	С дооперационного обследования к 7-м суткам п/о
+2,5	-1,1	+1,4

На дооперационном этапе периферический SpNy отсутствовал у всех 42 пациентов, входящих в I группу. Из предоставленной таблицы следует, что с предоперационного этапа обследования, на котором SpNy не было выявлено ни у кого, ко вторым суткам после операции степень SpNy в среднем увеличилась на 2,5 единицы, со вторых суток после операции к седьмым суткам после операции было зафиксировано понижение степени SpNy на 1,1 единицу, с предоперационного этапа обследования к седьмым суткам степень н SpNy в среднем увеличилась на 1,4 единицу.

В отдаленных послеоперационных сроках компьютерную ВНГ провели 13 пациентам данной группы. Ни у одного из них периферического SpNy выявлено не было.

Параметры, отражающие динамику изменения ср. скорости медленной фазы нистагма и частоты нистагма в секунду, представлены в таблицах 14–15 соответственно. Данные показатели характеризуют реакцию рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора на произведенное вмешательство на подножной пластине стремени.

Таблица 14 – Анализ динамических изменений средней СМФ нистагма у пациентов I группы на разных сроках наблюдения

ср.СМФ (°/с)						p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
0,00 (n=42)	0,00 – 0,00	3,30 (n=42)	2,60 – 5,10	2,10 (n=42)	1,30 – 2,70	< 0,001* p до операции – 2-е сут. п/о < 0,001 p до операции –7-е сут. п/о < 0,001 p 2-е сутки п/о –7-е сут. п/о < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).						

Анализ показателя ср. СМФ на разных этапах обследования показал, что его значения статистически значимо изменялись ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). Из предоставленной выше таблицы следует, что на

дооперационном этапе, показатель ср. СМФ составил 0,00 °/с, ко вторым суткам после операции он статистически значимо увеличился до 3,30°/с ($p < 0,001$), что указывает на возникновение реакции возбуждения рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора (медианные значения). На седьмые сутки после операции медиана ср. СМФ составила 2,10 °/с, что статистически значимо изменилось по отношению к первому и второму этапам обследований ($p < 0,001$).

При обследовании пациентов в отдаленных сроках после операции SpNy выявлено ни у кого не было.

Таблица 15 – Анализ динамических изменений частоты нистагма у пациентов I группы на разных сроках наблюдения

Частота SpNy/с. (Гц)						p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
0,00 (n=42)	0,00 – 0,00	0,70 (n=42)	0,60 – 0,80	0,30 (n=42)	0,30 – 0,40	< 0,001* p_{до операции –2-е сут. п/о} < 0,001 p_{до операции –7-е сут. п/о} < 0,001 p_{2-е сут. п/о –7-е сут. п/о} < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).						

В таблице выше представлена динамика изменения показателя частоты нистагма в секунду. До операции частота нистагма в секунду составила 0,00 Гц, ко вторым суткам данный показатель возрос до 0,70 Гц, к седьмым суткам частота нистагма в секунду составила 0,30 Гц (медианные значения). Проведенный анализ показал статистически значимые динамические изменения показателя частоты нистагма в секунду ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

Подытоживая полученные результаты обследования пациентов I группы при помощи видеонистагмографии, возникновение максимальной выраженности реакции возбуждения рецепторного аппарата периферического отдела вестибулярного анализатора наблюдалось ко вторым суткам после операции и затем к седьмым суткам после операции наблюдалась тенденция к постепенному

снижению выраженности возникшей реакции. Изменения рассматриваемых показателей (порядок степени SpNy, ср. СМФ и частота SpNy) согласуются между собой на всех этапах обследования.

Исследуя функцию поддержания равновесия у пациентов I группы на стабиллоплатформе, был проведен анализ динамических изменений показателей, полученных до операции и после операции (также на вторые и на седьмые сутки после операции). В настоящем исследовании мы отталкивались от того, что после стапедопластики элементы системы поддержания равновесия кроме периферического отдела вестибулярного анализатора оставались на дооперационном уровне, так как не подвергались никаким «воздействиям». Следовательно, по изменению показателей, получаемых при исследовании функции поддержания равновесия человека, можно косвенно судить об изменениях функции периферического отдела вестибулярного анализатора. Для оценки влияния хирургических манипуляций в области подножной пластины стремени на постуральную устойчивость, использовались показатели качество функции равновесия (КФР %) и средняя скорость перемещения центра давления стоп (мм/с.). Для обследования пациентов применялась методика «тест Ромберга», которая выполнялась в 2 этапа: с открытыми глазами, а затем с закрытыми. При оценке дельта КФР учитывалась разница между показателями, полученными при закрытых глазах и при открытых. Удлинение интервала между КФР при закрытых глазах и КФР при открытых глазах, указывает на вестибулярную дисфункцию [19]. Это объясняется тем, что при выключении зрительной системы вестибулярная дисфункция проявляется гораздо сильнее. За базовый результат принимались показатели, полученные при обследовании пациентов до операции. Анализ динамики показателя дельта КФР (т.е. КФР ЗГ-КФР ОГ) приведен в таблице 16.

Таблица 16 – Анализ динамических изменений показателя дельта КФР у пациентов I группы на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде

дельта КФР (%)						p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
9,27 (n=42)	6,96 – 10,69	14,39 (n=42)	12,61 – 17,26	15,03 (n=42)	12,33 – 17,63	< 0,001* p до операции –2-е сутки п/о < 0,001 p до операции –7-е сутки п/о < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Из таблицы следует, что показатель дельта КФР с базового уровня, который составил 9,27% ко вторым суткам после операции увеличился до 14,39%, на седьмые сутки после операции данный показатель оставался практически на том же уровне что и на вторые и составил 15,03% (медианные значения). Анализ динамики дельта КФР выявил статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

В отдаленном послеоперационном периоде удалось обследовать на стабиллоплатформе 13 пациентов ($n=13$) из I группы и соответственно проанализировать полученные результаты изменения данного показателя у 13 пациентов на всех этапах наблюдения, что представлено в таблице 17. Показатель дельта КФР в отдаленном периоде после операции составил 10,04%. Проведенный анализ показал, что дельта КФР статистически значимо изменялся, то есть в раннем послеоперационном периоде отмечался его рост с базового уровня который составил 9,77% до 16,02% ко вторым суткам после операции и до 15,35% к седьмым суткам, в отдаленном послеоперационном периоде отмечалось снижение этого показателя до 10,04% что практически соответствовало дооперационному уровню ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

Таблица 17 – Анализ динамических изменений показателя дельта КФР у части пациентов I группы на разных этапах наблюдения

дельта КФР (%)								p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		отдаленный период п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
9,77 (n=13)	6,02 – 12,19	16,02 (n=13)	12,61 – 18,09	15,35 (n=13)	10,62 – 18,27	10,04 (n=13)	8,11 – 13,50	< 0,001* p до операции – 2-е сут. п/о <0,001 p до операции – 7-е сут. п/о = 0,009 p2-е сут. п/о – отд. пер. п/о = 0,005
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)								

Показатель «средняя скорость перемещения центра давления (ЦД) стоп», позволяет судить о происходящих изменениях функции поддержания равновесия на основании изменения скорости колебательных движений тела человека. Данный показатель позволяет делать косвенные выводы об изменениях функции периферического отдела вестибулярного анализатора. Следовательно, чем выше показатель средней скорости перемещения ЦД стоп, тем о более значительной степени периферической вестибулярной дисфункции можно судить, и наоборот, чем ближе показатель средней скорости перемещения ЦД стоп к исходному (дооперационному) уровню, тем менее выражена степень периферической вестибулярной дисфункции. Динамика данного показателя у 42 пациентов также была отслежена на трех этапах: до операции, на вторые сутки и на седьмые сутки после операции, полученные результаты представлены в таблице 18 при открытых глазах и таблице 19 при закрытых глазах. В отдаленном послеоперационном периоде были обследованы 13 пациентов этой группы, соответствующие данные представлены в таблице 20 при открытых глазах и таблице 21 при закрытых глазах.

Таблица 18 – Анализ динамических изменений показателя средняя скорость перемещения ЦД стоп с открытыми глазами у пациентов I группы на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде

ОГ ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)						p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
5,04 (n=42)	4,58 – 5,63	6,24 (n=42)	5,75 – 7,35	6,21 (n=42)	5,56 – 7,19	< 0,001* P до операции –2-е сутки п/о < 0,001 P до операции –7-е сутки п/о < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Таблица 19 – Анализ динамических изменений показателя средняя скорость перемещения ЦД стоп с закрытыми глазами у пациентов I группы на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде

ЗГ ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)						p
до операции		на 2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
9,57 (n=42)	8,38 – 10,47	14,22 (n=42)	11,72 – 15,97	14,07 (n=42)	12,89 – 14,95	< 0,001* p до операции –2-е сут. п/о < 0,001 p до операции –7-е сут. п/о < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Показатель средней скорости перемещения ЦД стоп до операции находился на уровне: при открытых глазах 5,04 мм/с., при закрытых глазах 9,57 мм/с. На вторые сутки он статистически значимо увеличился и составил при открытых глазах 6,24 мм/с. ($p=0,001$), при закрытых глазах также увеличился и составил 14,22 мм/с. ($p < 0,001$). К седьмым суткам находился на уровне: с открытыми глазами 6,21 мм/с. ($p = 0,001$), с закрытыми глазами 14,07 мм/с. ($p < 0,001$). В процессе анализа средней скорости перемещения ЦД стоп были выявлены статистически значимые изменения в группе с открытыми глазами ($p = 0,001$) и в группе с закрытыми глазами ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

ОГ ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)								p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		отдаленный период п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
5,04 (n=13)	4,53 – 5,58	6,12 (n=13)	5,68 – 7,28	6,21 (n=13)	5,42 – 7,19	5,24 (n=13)	4,65 – 6,27	0,013*
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)								

Таблица 21 – Анализ динамических изменений показателя средняя скорость перемещения ЦД стоп с закрытыми глазами у части пациентов I группы на всех этапах наблюдения

ЗГ ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)								p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		отдаленный период п/о		
M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
8,87 ± 1,69 (n=13)	7,85 – 9,89	14,30 ± 4,57 (n=13)	11,54 – 17,06	13,40 ± 3,18 (n=13)	11,48 – 15,32	10,02 ± 2,70 (n=13)	8,39 – 11,65	< 0,001* p 2-е сут. п/о –до операции = 0,002 p 2-е сут. п/о –отд. пер. п/о = 0,006 p до операции –7-е сут. п/о < 0,001 p отд. пер. п/о – 7-е сут. п/о = 0,002
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)								

Подытоживая полученные данные вестибулометрического обследования у пациентов I группы выявленных при помощи видеонистагмографии и стабилотрии, становится очевидно, что прослеживается схожая картина динамических изменений всех рассматриваемых показателей (степень SpNy, ср. СМФ и частота SpNy, дельта КФР, средняя скорость перемещения ЦД стоп с ОГ и с ЗГ), которая свидетельствует о том, что реакция возбуждения со стороны рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора в ответ на стапедопластику максимально увеличивалась ко вторым суткам после операции, к седьмым суткам оставалась примерно на том же уровне, то есть не успевала достичь стабилизации, то есть нормализации своих функций к этому времени. А в отдаленном послеоперационном периоде показатели свидетельствовали о полной стабилизации функций периферического отдела вестибулярного анализатора.

3.2 Структурные особенности II группы пациентов и описание функционального состояния внутреннего и среднего уха

Во вторую группу вошло 44 пациента, соответственно исследовано 44 случая. В данную группу были включены 32 женщины (72,7%) и 12 мужчин (27,3%). Средний возраст которых составил 46 ± 10 полных лет. Данные представлены в таблицах 22–23 соответственно.

Таблица 22 – Распределение пациентов II группы по полу

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Мужчины	12	27,3	15,0 – 42,8
	Женщины	32	72,7	57,2 – 85,0

Таблица 23 – Средний возраст пациентов II группы

Показатель	M $\pm$ SD	95% ДИ	n	min	max
Возраст (полных лет)	45,73 $\pm$ 10,09	42,66 – 48,79	44	26,00	66,00

Пациентам этой группы была выполнена стапедопластика мануальным способом, т. е. в ходе операции применялись микроинструменты, а фенестрация подножной пластины стремени выполнялась перфораторами. В условиях эндотрахеального наркоза до начала стапедопластики всем пациентам данной группы была выполнена трансназальная катетеризация глоточного отверстия слуховой трубы под эндовидеоконтролем. Интраоперационно во всех 44 случаях был подтвержден отосклероз. Всем пациентам этой группы был установлен стапедиальный протез фирмы Курц k-Piston (Россия) с фиксированной длиной 4,5 мм. После выполнения тампонады протеза у его основания 2-3 жировыми валиками и до момента укладки меатотимпанального лоскута на прежнее место, в полость среднего уха по эластичному микрокатетеру, установленному в глоточное отверстие слуховой трубы вводился Sol. Dexamethasoni 4мг/мл., таким образом имела возможность визуально определить достаточный объем вводимого

препарата. Достаточным объемом вводимого препарата считался тот, при котором обозримый уровень дексаметазона в полости среднего уха прикрывал ниши окон преддверия и улитки. Всем пациентам данной группы устанавливался эластичный микрокатетер в глоточное отверстие слуховой трубы на четыре дня (рисунок 20).

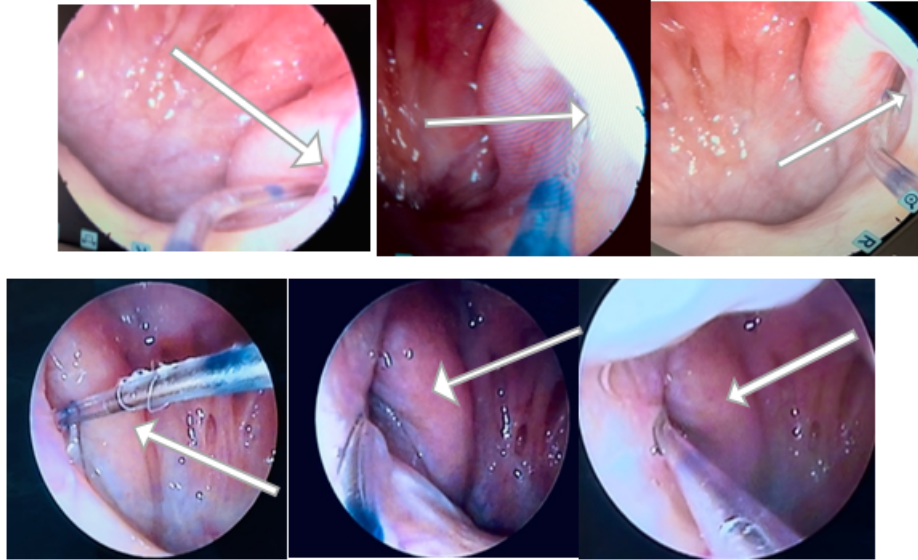


Рисунок 20 – На рисунке представлен установленный микрокатетер в отверстие слуховой трубы. Стрелками обозначено глоточное отверстие слуховой трубы

В послеоперационном периоде на протяжении четырех суток через эластичный микрокатетер, установленный в слуховую трубу, 2 раза в сутки вводилось 0,5-0,7 мл Sol. Dexamethasoni 4мг/мл. Следует отметить, что в первые послеоперационные сутки пациенты групп сохраняли строгий постельный режим, поэтому введение дексаметазона по микрокатетеру в день операции осуществлялся в палате. В последующие дни, когда режим расширялся до общего, процедура введения препарата производилась в перевязочной. Установленный микрокатетер на протяжении всего времени не приносил пациентам какого-либо дискомфорта, процедуру введения препарата пациенты переносили также хорошо. На четвертые сутки после второго за этот день введения препарата, микрокатетер удалялся.

Ежедневно производилась обработка послеоперационной раны растворами антисептиков. С целью раннего выявления осложнения в виде сенсоневральной

тугоухости в послеоперационном периоде, проверяли латерализацию в камертональной пробе Вебера, проверяли шепотную речь через тампоны.

Пациенты данной группы получали консервативную терапию в объеме: Sol. Ceftriaxonі 1,0 в/м 2 раза в сутки на протяжении 7 дней; при болях назначалась обезболивающая терапия Sol. Ketoprofenі 2,0 в/м до 3х раз в сутки.

После удаления тампонады уха (на седьмые сутки) проводилась оценка отомикроскопии. У пациентов данной группы не было отмечено признаков гемотимпанума, барабанная перепонка была незначительно утолщена, серого цвета, подвижна на глотке.

3.2.1 Результаты аудиологического обследования пациентов II группы

Импедансометрия выполнялась до операции. ТПА пациентам II группы выполнялась на седьмые сутки после операции, в день удаления тампонады уха. Результаты тимпанометрии и рефлексометрии пациентов II группы представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Результаты импедансометрии пациентов II группы

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Тимпанометрия	тип А	26	59,1	43,2 – 73,7
	тип As	14	31,8	18,6 – 47,6
	тип Ad	4	9,1	2,5 – 21,7
Рефлексометрия	Двустороннее выпадение рефлекса	32	72,7	57,2 – 85,0
	Одностороннее выпадение рефлекса	12	27,3	11,5 – 37,8

В данной группе большее количество пациентов имели тимпанограмму типа А 26 (59,1%), в 14 (31,8%) случаях наблюдалась тимпанограмма тип As, у 4х пациентов (9,1%) был выявлен тип Ad. Отсутствие стапедиального рефлекса с двух сторон было обнаружено у 32 пациентов (72,7%), одностороннее выпадение рефлекса наблюдалось у остальных 12 пациентов (27,3%). Соответственно во II

группе было 32 пациента с двусторонним отосклеротическим процессом и 12 с односторонним.

Как говорилось ранее, контрольная тональная пороговая аудиометрия выполнялась на седьмые сутки после операции, чтобы оценить влияет ли интратимпанальное, местное введение дексаметазона в ранние послеоперационные сроки на общую аудиологическую картину, а также косвенно проследить за тем, оказывает ли данный способ введения ГКС влияние на регенераторные и эвакуационные функции среднего уха.

Средние пороги воздушной проводимости у пациентов II группы до и после оперативного вмешательства и их динамика представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Анализ динамических изменений средней величины порогов ВП у пациентов II группы на разных сроках наблюдения

ср. пороги ВП (дБ)						p
до операции		ранний п/о период		отдаленный период п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
52,50 (n=44)	50,00 – 62,50	34,38 (n=44)	26,25 – 38,75	18,75 (n=44)	10,00 – 23,75	$< 0,001^*$ $p_{\text{до операции} - \text{ранний пер. п/о}} < 0,001$ $p_{\text{до операции} - \text{отд. пер. п/о}} < 0,001$ $p_{\text{ранний пер. п/о} - \text{отд. пер. п/о}} < 0,001$
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)						

Полученные данные указывают на понижение средних значений порогов звукопроводения с 52,50 дБ до 34,38 дБ к седьмым суткам после операции в данной группе обследуемых (медианные значения). В отдаленном послеоперационном периоде средние пороги ВП составили 18,75 дБ (медианное значение). В процессе анализа были установлены статистически значимые изменения динамики рассматриваемого показателя ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

Динамика средних порогов костной проводимости пациентов II группы до и после оперативного вмешательства представлена в таблице 26.

В данной группе были обнаружены статистически значимые изменения порогов костной проводимости ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). Средние показатели порогов костного проведения до операции составили 16,88 дБ и на седьмые сутки после операции снизились до 8,12 дБ (медианные значения). В отдаленном послеоперационном периоде средние пороги КП составили 10 дБ (медианное значение).

Таблица 27 – Анализ динамических изменений средних значений КВИ у пациентов II группы на разных сроках наблюдения

ср. КВИ (дБ)						p
до операции		ранний п/о период		отдаленный период п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
36,88 (n=44)	33,75 – 45,00	23,12 (n=44)	20,00 – 25,00	7,50 (n=44)	3,75 – 10,00	$p < 0,001^*$ $p_{\text{до операции – ранний пер. п/о}} < 0,001$ $p_{\text{до операции – отд. пер. п/о}} < 0,001$ $p_{\text{ранний пер. п/о – отд. пер. п/о}} < 0,001$
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)						

У пациентов II группы ср. КВИ перед операцией находился на уровне 36,88 дБ, к седьмым суткам сократился до 23,12 дБ (медианные значения). В отдаленном послеоперационном периоде ср. КВИ составил 7,50 дБ (медианное значение). Проведенный анализ показал, что показатель ср. КВИ статистически значимо изменился в сторону сокращения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

По итогам аудиологического обследования пациентов II группы, можно сделать вывод о том, что интратимпанально вводимый раствор дексаметазона в послеоперационном периоде способствует стабилизации функций нейроэпителиальных клеток улитки, на что косвенно указывает зафиксированное статистически значимое понижение показателя ср. порогов КП у пациентов данной группы, выявленное при обследовании на седьмые сутки после операции и сохранению на том же уровне в отдаленных сроках. Показатели ср. порогов ВП и ср. КВИ статистически значимо изменялись на всех этапах обследования, наблюдалось сокращение ср. показателя КВИ и ср. пороги ВП. Полученные данные ср. порогов ВП согласуются с изменениями ср. показателей КВИ.

3.2.2 Результаты обследования периферического отдела вестибулярного аппарата у пациентов II группы

Изменения показателя средней величины степени SpNy за период времени от дооперационного этапа обследования ко вторым послеоперационным суткам, от вторых суток к седьмым суткам после операции, а также средний прирост степени SpNy который произошел от дооперационного этапа к седьмым суткам после операции представлены в таблице 28. Данный показатель позволяет сделать вывод о динамических изменениях, происходящих в состоянии рецепторного аппарата периферического отдела вестибулярного анализатора после операции.

Изменение среднего значения степени SpNy		
С дооперационного обследования ко 2-м суткам п/о	Со 2-х суток п/о до 7-х суток п/о	С дооперационного обследования к 7-м суткам п/о
+2,4	-1,5	+0,9

На дооперационном этапе периферический SpNy отсутствовал у всех 44 пациентов, входящих во II группу. Из предоставленной таблицы следует, что с предоперационного этапа обследования, на котором SpNy не было выявлено ни у одного из обследованных пациентов, ко вторым суткам после операции был зафиксирован прирост степени SpNy в среднем на 2,4 единицы, со вторых суток после операции к седьмым суткам после операции степень SpNy в среднем снизилась на 1,5 единицы, с предоперационного этапа обследования к седьмым суткам после операции был зафиксирован прирост степени SpNy в среднем на 0,9 единиц. В отдаленном послеоперационном периоде SpNy не регистрировался ни у кого из обследованных пациентов данной группы.

Количественные показатели, отражающие динамику изменения ср. скорости медленной фазы нистагма представлены в таблице 29, показатели частоты нистагма в секунду представлены в таблице 30.

Таблица 29 – Анализ динамических изменений средней СМФ нистагма у пациентов II группы на разных сроках наблюдения

ср. СМФ (°/с)						p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
0,00 (n=44)	0,00 – 0,00	2,90 (n=44)	2,30 – 3,40	1,20 (n=44)	0,00 – 1,80	$< 0,001^*$ p до операции –2-е сут. п/о $< 0,001$ p до операции –7-е сут. п/о = 0,004 p 2-е сутки п/о –7-е сут. п/о $< 0,001$
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Проведенный анализ показал, что во II группе пациентов показатель ср. СМФ статистически значимо изменялся ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). Таким образом, из приведенных данных показатель ср. СМФ на дооперационном этапе, составил 0,00 °/с, ко вторым суткам после операции он возрос до 2,90 °/с ($p < 0,001$) (медианные значения). К седьмым суткам после операции ср. СМФ снизился в три раза и составил 1,20 °/с ($p < 0,001$) (медианное значение).

В отдаленном послеоперационном периоде после стапедопластики ни у кого из обследованных пациентов II группы SpNy выявлено не было.

Таблица 30 – Анализ динамических изменений частоты нистагма в секунду у пациентов II группы на разных сроках наблюдения

Частота SpNy/с. (Гц)						p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
0,00 (n=44)	0,00 – 0,00	0,60 (n=44)	0,50 – 0,60	0,10 (n=44)	0,00 – 0,30	< 0,001* p_{до операции –2-е сут. п/о} < 0,001 p_{до операции –7-е сут. п/о} = 0,008 p_{2-е сутки п/о –7-е сут. п/о} < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

В ходе исследования были установлены статистически значимые изменения показателя частоты нистагма в секунду при обследовании пациентов II группы в динамике: до операции, на вторые сутки и на седьмые сутки после стапедопластики ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). В таблице выше представлены результаты, полученные при обследовании пациентов на разных этапах. До операции средний показатель частоты SpNy в секунду составил 0,00 Гц, ко вторым суткам данный показатель возрос до 0,60 Гц ($p < 0,001$), к седьмым суткам частота SpNy в секунду составила 0,10 Гц ($p < 0,001$), что свидетельствует о достижении практически полной симметрии в работе лабиринтов (медианные значения).

Данные обследования функции поддержания равновесия у пациентов II группы в динамическом наблюдении на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде по показателю дельта КФР представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Анализ динамических изменений показателя дельта КФР у пациентов II группы на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде

дельта КФР (%)						p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
6,68 (n=44)	5,85 – 10,19	14,00 (n=44)	11,50 – 15,75	8,82 (n=44)	6,36 – 10,58	< 0,001* p до операции –2-е сут. п/о < 0,001 p до операции –7-е сут. п/о = 0,012 p 2-е сут. п/о –7-е сут. п/о < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Показатель дельта КФР% с исходного уровня 6,68% ко вторым суткам после операции статистически значимо увеличился до 14,00% ($p < 0,001$), к седьмым суткам после операции данный показатель снизился до 8,82% ($p < 0,001$) (медианные значения). В ходе анализа динамического изменения показателя дельта КФР у пациентов II группы были установлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

В отдаленном послеоперационном периоде функция поддержания равновесия была обследована у 18 пациентов ($n=18$) из II группы. Результаты проведенного анализа изменения данного показателя дельта КФР у 18 пациентов на всех этапах наблюдения представлены в таблице 32. Проведенный анализ показал, что дельта КФР статистически значимо изменялся ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). В раннем послеоперационном периоде отмечался рост данного показателя с дооперационного уровня – 8,62% до 14,20% ко вторым суткам после операции ($p < 0,001$) и его снижение до 9,24% к седьмым суткам ($p = 0,013$), в отдаленном послеоперационном периоде показатель дельта

дельта КФР (%)								р
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		отдаленный период п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
8,62 (n=18)	6,15 – 12,88	14,20 (n=18)	13,98 – 17,91	9,24 (n=18)	7,22 – 10,60	8,56 (n=18)	6,69 – 11,09	< 0,001* р_{до операции – 2-е сут. п/о} <0,001 р_{2-е сут. п/о– 7-е сут. п/о} = 0,013 р_{2-е сут. п/о–отд. пер. п/о} <0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)								

Таблица 33 – Анализ динамических изменений показателя средняя скорость перемещения ЦД стоп с открытыми глазами у пациентов II группы на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде

ОГ ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)						p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
5,42 (n=44)	4,65 – 6,16	5,98 (n=44)	5,34 – 6,73	5,34 (n=44)	4,86 – 6,48	$< 0,001^*$ p до операции – 2-е сут. п/о $< 0,001$
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Таблица 34 – Анализ динамических изменений показателя средняя скорость перемещения ЦД стоп с закрытыми глазами у пациентов II группы на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде

3Г ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)						p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
9,53 ± 1,16 (n=44)	9,17 – 9,88	12,18 ± 1,71 (n=44)	11,66 – 12,70	10,16 ± 1,81 (n=44)	9,61 – 10,71	< 0,001* p до операции –2-е сут. п/о < 0,001 p до операции –7-е сут. п/о = 0,032 p 2-е сутки п/о –7-е сут. п/о < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

В процессе анализа показателя средней скорости перемещения ЦД стоп с открытыми глазами во II группе пациентов, были выявлены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). С дооперационного уровня, который составил 5,42 мм/с., средняя скорость перемещения ЦД стоп ко вторым суткам увеличилась до 5,98 мм/с., и к седьмым суткам вновь снизилась до 5,34 мм/с. (медианные значения). Анализ динамики показателя средней скорости перемещения ЦД стоп с закрытыми глазами выявил статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фишера с повторными измерениями). Показатель средней скорости перемещения ЦД стоп до операции находился на уровне при закрытых глазах $9,53 \pm 1,16$ мм/с. На вторые сутки он увеличился и составил $12,18 \pm 1,71$ мм/с. ($p < 0,001$). К седьмым суткам уменьшился до $10,16 \pm 1,81$ мм/с. ($p < 0,001$).

В отдаленном периоде было обследовано 18 пациентов данной группы, что представлено в таблицах 35–36. Анализ показал, что показатель средней скорости перемещения ЦД стоп статистически значимо изменялся и с открытыми глазами ($p = 0,005$) (используемый метод: критерий Фишера с повторными измерениями) и с закрытыми глазами на всех этапах наблюдения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

Таблица 35 – Анализ динамических изменений показателя средняя скорость перемещения ЦД стоп с открытыми глазами у части пациентов II группы на всех этапах наблюдения

ОГ ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)								p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		отдаленный период п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
5,87 (n=18)	5,31 – 6,16	6,44 (n=18)	5,76 – 6,93	5,63 (n=18)	5,16 – 6,90	5,34 (n=18)	4,27 – 5,74	< 0,001* p 2-е сут. п/о –отд. пер. п/о < 0,001 p 7-е сут. п/о –отд. пер. п/о = 0,033
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)								

Таблица 36 – Анализ динамических изменений показателя средняя скорость перемещения ЦД стоп с закрытыми глазами у части пациентов II группы на всех этапах наблюдения

3Г ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)								p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		отдаленный период п/о		
M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
9,69 ± 1,28 (n=18)	9,05 – 10,33	11,98 ± 1,91 (n=18)	11,03 – 12,93	10,06 ± 1,99 (n=18)	9,06 – 11,05	8,71 ± 1,34 (n=18)	8,05 – 9,38	< 0,001* p 2-е сут. п/о – до операции < 0,001 p 2-е сут. п/о – отд. пер. п/о < 0,001 p 2-е сут. п/о – 7 сут. п/о < 0,001 p до операции – отд. пер. п/о = 0,021 p отд. пер. п/о – 7 сут. п/о = 0,002
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)								

При этом показатель средней скорости перемещения ЦД стоп до операции находился на уровне: при открытых глазах – 5,87 мм/с., при закрытых глазах – 9,69

$\pm 1,28$ мм/с. На вторые сутки он статистически значимо увеличился и составил при открытых глазах 6,44 мм/с., при закрытых глазах также увеличился и составил $11,98 \pm 1,91$ мм/с. К седьмым суткам находился на уровне: с открытыми глазами – 6,63 мм/с., с закрытыми глазами – $10,06 \pm 1,99$ мм/с. В отдаленном послеоперационном периоде произошло его снижение практически до предоперационного уровня: с открытыми глазами до 5,34 мм/сек, с закрытыми глазами – $8,71 \pm 1,34$ мм/с.

В ходе вестибулометрического исследования при динамическом наблюдении за пациентами II группы были обнаружены сходные изменения показателей (степень SpNy, ср. СМФ и частота SpNy, дельта КФР, средняя скорость перемещения ЦД стоп с ОГ и с ЗГ) свидетельствующих о том, что операция на стремени провоцировала возникновение реакции возбуждения рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора, что было зафиксировано при обследовании пациентов на вторые сутки после операции. Одновременно с этим, рассматриваемые вестибулометрические показатели на седьмые сутки после операции имели тенденцию к снижению, приближаясь к исходным – дооперационным значениям. Выраженная тенденция к стабилизации функций периферического отдела вестибулярного анализатора у пациентов II группы, по нашему мнению, связана с пролонгированным интратимпанально вводимым раствором дексаметазона в послеоперационном периоде.

3.3 Структурные особенности III группы пациентов и описание функционального состояния внутреннего и среднего уха

В III группу пациентов вошло 45 пациентов, средний возраст которых составил 40 лет. В данной группе состояло 34 (75,6%) женщины и 11 (24,4%) мужчин. Данные приведены в таблицах 37–38 соответственно.

Таблица 37 – Распределение пациентов III группы по полу

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Мужчины	11	24,4	12,9 – 39,5
	Женщины	34	75,6	60,5 – 87,1

Таблица 38 – Средний возраст пациентов III группы

Показатели	Me	Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Возраст	40,00	32,00 – 45,00	45	31,00	57,00

Стапедопластика данной группе пациентов выполнялась с применением CO₂-лазера AcuPulse Lumenis (Израиль). У всех пациентов был подтвержден отосклероз в ходе проверки неподвижности подножной пластинки стремени в овальном окне. С помощью CO₂-лазера AcuPulse Lumenis (Израиль) были пересечены сухожилие стремени мышцы, наковальне-стремени сустав, арка стремени. Настройки лазера: мощность – 8 ватт и диаметр кольца – 0,3 мм. Основание стремени было фенестрировано CO₂ – лазером с применением следующих параметров: мощность – 20 ватт, диаметр кольца варьировал от 0,6 до 0,7 мм (индивидуально). Всем пациентам был установлен стапедальный протез фирмы Курц k-Piston (Россия) с фиксированной длиной 4, 5 мм.

В послеоперационном периоде пациенты данной группы получали консервативную терапию в объеме: Sol. Ceftriaxonі 1,0 в/м 2 раза в сутки на протяжении 7 дней; в день операции Sol. Dexamethasonі 12 mg. + Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, в первые и вторые сутки после операции пациенты получали Sol. Dexamethasonі 8 mg.+ Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, на третьи сутки после операции Sol. Dexamethasonі 4 mg.+ Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, на четвертые сутки после операции пациенты не получали дексаметазон, на пятые сутки после операции Sol. Dexamethasonі 4 mg.+ Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, после чего дексаметазон отменялся; при болях назначалась обезболивающая терапия Sol. Ketoprofenі 2,0 в/м до 3х раз в сутки. Производилась ежедневная обработка послеоперационной раны растворами антисептиков. Выполнялись проба Вебера и проверка восприятия шепотной речи через тампоны. На седьмые сутки

тампоны удалялись. При отомикроскопии были выявлены отечность, втянутость, гиперемия барабанной перепонки, в ряде случаев признаки гемотимпанума.

3.3.1 Результаты аудиологического обследования пациентов III группы

Из таблицы 39 следует, что у 22 (48,9%) пациентов выявлена тимпанограмма тип А, в 21 (46,7%) случае наблюдалась тимпанограмма тип As, у 2 пациентов (4,4%) тип Ad. Отсутствие стапедияльного рефлекса с двух сторон было обнаружено у 33 пациентов (73,3%), одностороннее выпадение рефлекса наблюдалось у остальных 12 пациентов (26,7%).

Таблица 39 – Результаты импедансометрии пациентов III группы

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Тимпанометрия	тип А	22	48,9	33,7 – 64,2
	тип As	21	46,7	31,7 – 62,1
	тип Ad	2	4,4	0,5 – 15,1
Рефлексометрия	Двустороннее выпадение рефлекса	33	73,3	58,1 – 85,4
	Одностороннее выпадение рефлекса	12	26,7	12,9 – 39,5

Пациентам III группы также как и двум другим аудиологическое обследование проводилось до операции, на седьмые сутки после операции и в отдаленном периоде после операции, то есть спустя 3-6 месяцев.

Средние пороги воздушной проводимости пациентов III группы до и после оперативного вмешательства и их динамика представлены в таблице 40.

У пациентов III группы наблюдалось понижение средних значений порогов звукопроводения с 52,50 дБ до 38,75 дБ к седьмым суткам ($p < 0,001$) (медианные значения). В отдаленном послеоперационном периоде пороги ВП изменились до 30,00 дБ ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) (медианное значение).

Таблица 40 – Анализ динамических изменений средней величины порогов ВП у пациентов III группы на разных сроках наблюдения

ср. пороги ВП (дБ)						p
до операции		ранний п/о период		отдаленный период п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
52,50 (n=45)	46,25 – 58,75	38,75 (n=45)	32,50 – 48,75	30,00 (n=45)	22,50 – 32,50	< 0,001* p до операции – ранний пер. п/о < 0,001 p до операции – отд. пер. п/о < 0,001 p ранний пер. п/о– отд. пер. п/о < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Динамика средних порогов костной проводимости пациентов III группы до и после оперативного вмешательства представлена в таблице 41.

Таблица 41 – Анализ динамических изменений средней величины порогов КП у пациентов III группы на разных сроках наблюдения

ср. пороги КП (дБ)						p
до операции		ранний п/о период		отдаленный период п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
20,00 (n=45)	12,50 – 28,75	21,25 (n=45)	12,50 – 26,25	22,50 (n=45)	11,25 – 26,25	0,363
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p <0,05)						

По результатам проведенного анализа не удалось установить статистически значимых различий средних показателей звуковосприятия у пациентов данной группы ни в раннем, ни в отдаленном послеоперационном периоде ($p = 0,363$) (используемый метод: критерий Фридмана).

Динамика изменений средних значений костно-воздушного интервала до операции, на седьмые сутки после оперативного лечения и в отдаленном периоде представлена в таблице 42.

Таблица 42 – Анализ динамических изменений средних значений КВИ у пациентов III группы на разных сроках наблюдения

ср. КВИ (дБ)						p
до операции		ранний п/о период		отдаленный период п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
30,00 (n=45)	21,25 – 40,00	16,25 (n=45)	11,25 – 25,00	7,50 (n=45)	6,25 – 8,75	< 0,001* p до операции – ранний пер. п/о < 0,001 p до операции – отд. пер. п/о < 0,001 p ранний пер. п/о – отд. пер. п/о < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Проведенный анализ показал, что у пациентов III группы показатель ср. КВИ статистически значимо сократился с 30 дБ до 16,25 дБ к седьмым суткам после операции ($p < 0,001$) и в отдаленном периоде составил 7,50 дБ ($p < 0,001$) (используемый метод: парный t–критерий Стьюдента) (медианные значения).

Результаты аудиологического обследования пациентов III группы, свидетельствуют о том, изменения значений показателя ср. порогов КП на всех трех этапах исследования не были статистически значимыми. Несмотря на это можно сделать вывод о том, что нейроэпителиальные клетки периферического отдела слухового анализатора подверглись повреждению в послеоперационном периоде, на что указывает незначительное повышение показателей ср. порогов КП в раннем и отдаленном периоде после операции. Показатель ср. КВИ статистически значимо изменялся на всех трех этапах обследования и к отдаленному периоду был достигнут хороший функциональный результат. Показатель ср. пороги ВП также статистически значимо изменялся и по мере стихания послеоперационных реактивных явлений в барабанной полости наблюдалось понижение ср. порогов ВП.

3.3.2 Результаты обследования периферического отдела вестибулярного аппарата у пациентов III группы

Объективная оценка состояния периферического отдела вестибулярного анализатора у всех пациентов включенных III группу проводилась до операции, на вторые, на седьмые сутки после операции. В отдаленном послеоперационном периоде было обследовано 15 пациентов данной группы.

В таблице 43 представлены данные, отражающие динамическое изменение реакции рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора в разные периоды обследования, возникающей в ответ на хирургические манипуляции на подножной пластине стремени, выраженное в изменении среднего показателя степени SpNy.

Таблица 43 – Анализ динамических изменений среднего показателя степени SpNy у пациентов III группы на разных сроках наблюдения

Изменение среднего значения степени SpNy		
С дооперационного обследования ко 2-м суткам п/о	Со 2-х суток п/о до 7-х суток п/о	С дооперационного обследования к 7-м суткам п/о
+2,0	-1,2	+0,8

На дооперационном этапе периферический SpNy отсутствовал у всех 42 пациентов, входящих в III группу. Из предоставленной таблицы следует, что с предоперационного этапа обследования, на котором SpNy не было выявлено ни у кого из обследованных пациентов, ко вторым суткам после операции степень SpNy в среднем увеличилась на 2,0 единицы, со вторых суток после операции к седьмым суткам после операции степень SpNy в среднем снизилась на 1,2 единицы, с предоперационного этапа обследования к седьмым суткам после операции было зафиксировано повышение среднего показателя степени SpNy на 0,8 единиц. В отдаленном послеоперационном периоде SpNy не регистрировался ни у кого из пациентов III группы.

Динамика ср. скорости медленной фазы нистагма представлены в таблице 44.

Таблица 44 – Анализ динамических изменений средней СМФ нистагма у пациентов III группы на разных сроках наблюдения

ср. СМФ (°/с)						p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
0,00 (n=45)	0,00 – 0,00	2,10 (n=45)	1,70 – 2,80	1,20 (n=45)	0,80 – 1,80	$< 0,001^*$ p до операции –2-е сут. п/о $< 0,001$ p до операции –7-е сут. п/о $< 0,001$ p 2-е сут. п/о –7-е сут. п/о $< 0,001$
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

В процессе анализа данных, полученных при обследовании III группы пациентов, были установлены статистически значимые изменения ср. СМФ ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). С предоперационного, базового уровня ср. СМФ – 0,00 %/с, ко вторым послеоперационным суткам увеличился до 2,10 %/с ($p < 0,001$) (медианные значения). К седьмым суткам после операции ср. СМФ снизился до 1,20 %/с ($p < 0,001$) (медианное значение).

В таблице 45 представлены изменения частоты нистагма в секунду на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде.

Таблица 45 – Анализ динамических изменений частоты нистагма в секунду у пациентов III группы на разных сроках наблюдения

Частота SpNy/c. (Гц)						p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
0,00 (n=45)	0,00 – 0,00	0,50 (n=45)	0,40 – 0,50	0,20 (n=45)	0,20 – 0,30	$< 0,001^*$ p до операции – 2-е сутки п/о $< 0,001$ p до операции – 7-е сутки п/о $= 0,008$ p 2-е сутки п/о – 7-е сутки п/о $< 0,001$
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Анализ показателя частоты нистагма в секунду у обследованных пациентов показал, что его изменения были статистически значимыми и составили на этапе обследования до операции 0,00 Гц, на вторые сутки после операции – 0,50 Гц, на седьмые сутки после операции – 0,20 Гц ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) (медианные значения).

Данные показателя дельта КФР, отражающие функцию поддержания равновесия пациентов III группы на трех этапах обследования (перед операцией и в раннем периоде после операции) представлены в таблице 46.

Таблица 46 – Анализ динамических изменений показателя дельта КФР у пациентов III группы на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде

дельта КФР (%)						p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
11,02 (n=45)	6,45 – 15,32	15,18 (n=45)	8,11 – 23,00	11,29 (n=45)	6,35 – 19,26	< 0,001* p до операции –2-е сут. п/о < 0,001 p 2-е сут. п/о –7-е сут. п/о < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Показатель дельта КФР% с исходного уровня 11,02% ко вторым суткам после операции статистически значимо увеличился до 15,18% ($p < 0,001$), к седьмым суткам после операции данный показатель снизился до 11,29% ($p < 0,001$). Проведенный анализ динамического изменения показателя дельта КФР в III группе пациентов установил статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

Функция поддержания равновесия в отдаленном послеоперационном периоде была исследована у 15 (n=15) пациентов III группы. Было выявлено, что показатель дельта КФР статистически изменялся на всех этапах наблюдения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана), данные представлены в таблице 47. В раннем послеоперационном периоде отмечался рост данного показателя с дооперационного уровня – 14,09% до 18,17% ко вторым суткам после операции ($p < 0,001$) и его снижение до 15,18% к седьмым суткам ($p < 0,001$), в

отдаленном послеоперационном периоде показатель дельта КФР составил 14,55%, ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

Таблица 47 – Анализ динамических изменений показателя дельта КФР у части пациентов III группы на разных этапах наблюдения

дельта КФР (%)								p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		отдаленный период п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
14,09 (n=15)	10,54 – 17,53	18,17 (n=15)	11,88 – 23,24	15,18 (n=15)	8,92 – 19,99	14,55 (n=15)	8,50 – 15,85	< 0,001* p 2-е сут. п/о – отд. пер. п/о < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)								

Динамика показателя средней скорости перемещения ЦД стоп была зафиксирована на дооперационном и в раннем послеоперационном периоде у всех 45 пациентов III группы. Полученные результаты представлены в таблице 48 при открытых глазах и таблице 49 при закрытых глазах.

Таблица 48 – Анализ динамических изменений показателя средняя скорость перемещения ЦД стоп с открытыми глазами у пациентов III группы на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде

ОГ ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)						p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
4,84 (n=45)	4,30 – 5,36	5,32 (n=45)	4,76 – 6,12	5,68 (n=45)	4,53 – 6,23	0,006* P до операции –2-е сут. п/о = 0,045 P до операции –7-е сут. п/о = 0,009
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

В процессе анализа средней скорости перемещения ЦД стоп с открытыми глазами в III группе пациентов, были установлены статистически значимые изменения с дооперационного этапа обследования ко вторым послеоперационным

суткам ($p = 0,045$) и к седьмым суткам после стапедопластики ($p = 0,009$) (используемый метод: критерий Фридмана). Исходное значение средней скорости перемещения ЦД стоп с ОГ находилось на уровне 4,84 мм/с., ко вторым суткам этот показатель увеличился до 5,32 мм/с. и к седьмым суткам составил 5,68 мм/с. (медианные значения). Показатель средней скорости перемещения ЦД стоп с закрытыми глазами у пациентов III группы статистически значимо изменялся с дооперационного периода ко вторым и к седьмым суткам после операции ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). Показатель средней скорости перемещения ЦД стоп с ЗГ до операции находился на уровне при закрытых глазах 9,65 мм/с. (медианное значение). На вторые сутки он статистически значимо увеличился и составил 11,37 мм/с. ($p < 0,001$). К седьмым суткам средняя скорость перемещения ЦД стоп с ЗГ находилась на уровне 11,36 мм/с. ($p < 0,001$) (медианное значение).

Таблица 49 – Анализ динамических изменений показателя средняя скорость перемещения ЦД стоп с закрытыми глазами у пациентов III группы на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде

ЗГ ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)						p
до операции		на 2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
9,65 (n=45)	8,06 – 12,11	11,37 (n=45)	9,21 – 13,91	11,36 (n=45)	8,51 – 12,47	$< 0,001^*$ p до операции –2-е сут. п/о $< 0,001$ p 2-е сут. п/о –7-е сут. п/о $< 0,001$
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

15 пациентов III группы были обследованы в отдаленном послеоперационном периоде, соответственно проанализировать изменения показателя средней скорости перемещения ЦД стоп с ОГ и с ЗГ от предоперационного этапа до отдаленного послеоперационного периода удалось выполнить у 15 пациентов, что представлено в таблицах 50–51. Анализ показал, что показатель средней скорости перемещения ЦД стоп статистически значимо изменялся при закрытых глазах на всех этапах наблюдения ($p < 0,008$), а при

ОГ ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)								p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		отдаленный период п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
4,84 (n=15)	4,31 – 5,28	5,40 (n=15)	4,86 – 5,89	5,60 (n=15)	4,64 – 6,22	4,96 (n=15)	4,09 – 5,95	0,058
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)								

3Г ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)								p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		отдаленный период п/о		
Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	Ме	Q ₁ – Q ₃	
9,81 ± 2,74 (n=15)	8,29 – 11,33	11,52 ± 4,04 (n=15)	9,28 – 13,75	10,05 ± 3,18 (n=15)	8,30 – 11,81	9,41 ± 2,51 (n=15)	8,02 – 10,80	0,008*
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)								

Подытоживая результаты обследования периферического отдела вестибулярного анализатора у пациентов III группы при динамическом наблюдении, мы выявили общую закономерность изменения всех рассматриваемых нами показателей (степень SpNy, ср. СМФ и частота SpNy, дельта КФР, средняя скорость перемещения ЦД стоп с ОГ и с ЗГ). На вторые сутки после стапедопластики наблюдалась наиболее сильная реакция раздражения рецепторного аппарата периферического отдела вестибулярного анализатора, которая к седьмым суткам после операции стремительно снижалась (примерно на 1/2 от величины прироста показателей ко вторым суткам после операции).

3.3.3 Клинический случай

Пациентка Ж., 41 год. Обратилась в клинику оториноларингологии ВМедА им. С.М. Кирова с жалобами на снижение слуха на левое ухо, на постоянный низкочастотный шум в нем. Постепенное снижение слуха на левое ухо стала отмечать в течение последних 5 лет. Была осмотрена ЛОР-врачом. На основании субъективных и объективных методов исследования был установлен диагноз: отосклероз, хроническая левосторонняя кондуктивная тугоухость II степени. При тональной пороговой аудиометрии было обнаружено снижение слуха по кондуктивному типу слева со ср. КВИ 22,5 дБ, ср. пороги ВП – 43,75 дБ и ср. пороги КП – 21,25 дБ. Тимпанометрия AS: тип As, AD: тип A. Рефлексометрия выявила отсутствие стапедиального рефлекса слева. По данным КТ височных костей выявлены признаки фенестрального отосклероза слева, неактивная фаза. При осмотре терапевтом, сопутствующей патологии выявлено не было. Пациентка соматически здорова. Рекомендовано плановое оперативное лечение в объеме стапедопластики слева. На дооперационном этапе помимо аудиологического обследования была выполнена компьютерная ВНГ в полном объеме: спонтанного нистагма не выявлено, в шейк-тесте нистагм не появился, при битермальной калорической пробе асимметрия по лабиринтам составила 1% за счет слабости правого, что является нормой. При стабилметрическом исследовании дельта КФР

до операции – 12,67%, скорость перемещения ЦД стоп с ОГ – 6,46 мм/с., с ЗГ – 10,25 мм/с. Пациентке была выполнена лазерная стапедопластика под местной анестезией. Важно отметить, что во время операции технических сложностей, также как и анатомических особенностей не наблюдалось. На операционном столе была выполнена проверка ШР, которая составила прибавку слуха на оперированном ухе до 6 м. В послеоперационном периоде пациентке была назначена консервативная терапия в объеме: Sol. Ceftriaxonі 1,0 в/м 2 раза в сутки на протяжении 7 дней, раствор дексаметазона по нисходящей схеме (в день операции Sol. Dexamethasonі 12 mg. + Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, в первые и вторые сутки после операции Sol. Dexamethasonі 8 mg.+ Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, на третьи сутки после операции Sol. Dexamethasonі 4 mg.+ Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, на четвертые сутки после операции пациентка не получала дексаметазон, на пятые сутки после операции Sol. Dexamethasonі 4 mg.+ Sol. NaCl 0,9%-200,0 в/в капельно, после чего дексаметазон отменялся); обезболивающая терапия Sol. Ketoprofenі 2,0 в/м до 3х раз в сутки. Строгий постельный режим после операции пациентка соблюдала в течение одних суток. В послеоперационном периоде на вторые сутки после операции пациентка отметила появление шаткости при ходьбе, сопровождавшейся чувством тошноты, которая постепенно стала нарастать. На вторые сутки была выполнена ТПА, исследовалась костная проводимость оперированного уха, по результатам которой мы не обнаружили значительных сдвигов КП в ту или иную сторону по сравнению с дооперационными значениями. Также пациентке была выполнена ВНГ, по результатам которой был выявлен спонтанный горизонтальный левонаправленный мелкоаппашистый нистагм III степени со ср. СМФ 9,2 °/с и частотой нистагма 1,7 Гц. При стабилметрическом обследовании дельта КФР составила 22,11%, скорость перемещения ЦД стоп с ОГ – 8,49 мм/с., с ЗГ – 22,51 мм/с. На седьмые сутки было выполнено удаление тампонады уха, выполнена ТПА, по результатам которой обнаружено снижение среднего показателя порогов костной проводимости до 52,5 дБ со ср. КВИ 30 дБ. При ВНГ обнаружен спонтанный горизонтальный левонаправленный мелкоаппашистый нистагм III степени со ср.

СМФ 5,5 %/с и частотой нистагма 0,9 Гц. При стабилометрическом обследовании зафиксированы дельта КФР – 19,85%, скорость перемещения ЦД стоп с ОГ – 7,15 мм/с., с ЗГ – 17,22 мм/с. Объективно: в позе Ромберга с закрытыми глазами – неустойчивость с тенденцией к отклонению влево и даже падению, в пробе Унтербергера – разворот влево на 130 С°. Субъективно пациентка отмечала неуверенность при ходьбе и умеренную шаткость. Пациентке был установлен диагноз: Отосклероз. Состояние после стапедопластики слева. Осложнение: Острая левосторонняя сенсоневральная тугоухость IV степени. Назначена слухоулучшающая, вертиголитическая терапия. После пройденного курса инфузий назначена консервативная терапия на 3 месяца. При осмотре через 3 месяца: на ТПА мы обнаружили ср. КП на уровне 41,25 дБ, ср. ВП – 51 дБ, ср. КВИ 9,75 дБ. При ВНГ обнаружен спонтанный горизонтальный правонаправленный мелкоамашистый нистагм II степени со ср. СМФ 2,4 %/с и частотой нистагма 0,4 Гц. В «шейк-тесте» усиление правонаправленного горизонтального нистагма. При битермальной калорической пробе асимметрия 81% за счет слабости левого лабиринта. Дельта КФР 20,16%, скорость перемещения ЦД стоп с ОГ – 6,22 мм/сек, с ЗГ – 11,99 мм/сек. Кроме вышеуказанных исследований пациентке был выполнен vHIT-тест в горизонтальной плоскости, где были обнаружены явные саккады слева, что свидетельствовало о нарушении вестибуло-окулярного рефлекса слева. Субъективно пациентка ощущала некоторую шаткость.

Данный клинический случай представил нам возможность пронаблюдать всю картину развития острой сенсоневральной тугоухости и острого вестибулярного синдрома после стапедопластики. Таким образом мы зафиксировали чрезмерно сильное возбуждение периферического отдела вестибулярного анализатора на вторые сутки после операции, количественные показатели которого более чем в 2 раза превышали аналогичные показатели во всей совокупности наблюдаемых нами случаев к этому дню. К седьмым суткам отмечалась тенденция к уменьшению возбуждения рецепторного аппарата периферического отдела вестибулярного анализатора, однако количественные показатели не менее чем в 2 раза превышали аналогичные показатели во всей

совокупности наблюдаемых нами случаев к соответствующим суткам после операции. Через 3 месяца было зафиксировано понижение среднего показателя порогов КП до 41,25 дБ. Спонтанный нистагм поменял свою направленность в сторону противоположного уха, что свидетельствовало о наступлении гипофункции левого лабиринта (в калорической битермальной пробе асимметрия в работе лабиринтов составила 81% за счет слабости левого).

Мы не включили пациентку Ж. в число наблюдаемых III группы, но посчитали необходимым рассмотреть развитие событий данного осложнения в динамике. Нам остались неясны причины наступления осложнения у данной конкретной пациентки. Обращает на себя внимание, что субъективная оценка головокружений у пациентки Ж. была не столь выражена, и не соответствовала выявленному при обследовании объективному количественному выражению степени раздражения рецепторного аппарата периферического вестибулярного анализатора. Это позволяет сделать предположение о высокой степени субъективности оценки степени головокружений у разных пациентов в зависимости от психотипа личности в том числе и, соответственно, об отсутствии реальной корреляции между субъективной оценкой пациента своего состояния и оценкой, произведенной объективными методами. Это подтверждается многочисленными исследованиями, в которых проводился корреляционный анализ, не выявивший статистической зависимости между субъективными и объективными данными у пациентов с головокружениями после стапедопластики [89, 226, 227]. Таким образом мы считаем, что для формирования представления реальных событий, происходящих во внутреннем ухе пациента, необходимо отталкиваться не столько от субъективных жалоб, сколько от объективной количественной оценки.

3.4 Структурные особенности IV группы пациентов и описание функционального состояния внутреннего и среднего уха

Пациентам IV группы была выполнена стапедопластика с применением CO₂-лазера AcuPulse Lumenis (Израиль). В данную группу вошло 42 пациента. Всем пациентам IV группы основные этапы операции включая перфорацию в подножной пластине стремени выполняли при помощи лазера. Настройки лазерного луча были такими же, как и в III группе. Всем пациентам данной группы был установлен стапедиальный протез фирмы Курц k-Piston (Россия) с фиксированной длиной 4,5 мм. Под эндотрахеальным наркозом перед началом стапедопластики всем пациентам данной группы была выполнена трансназальная катетеризация глоточного отверстия слуховой трубы под эндовидеоконтролем. После выполнения основных этапов стапедопластики и соответственно до укладки меатотимпанального лоскута на прежнее место, по установленному ранее в глоточное отверстие слуховой трубы эластичному микрокатетеру вводилось в барабанную полость 0,5-0,7 мл Sol. Dexamethasoni в дозировке 4 мг/мл. Выполняя введение препарата по микрокатетеру еще до момента укладки меатотимпанального лоскута на прежнее место, имелась возможность: во-первых, визуально подтвердить попадание препарата в полость среднего уха, во-вторых, определить необходимый объем вводимого препарата. За достаточный объем вводимого препарата принимался тот, при котором видимый уровень раствора дексаметазона в полости среднего уха покрывал окна преддверия и улитки. Во всех случаях достаточный объем Sol. Dexamethasoni составлял от 0,5 до 0,7 мл. Соответственно Sol. Dexamethasoni 4мг/мл в объеме 0,5-0,7 мл. по микрокатетеру в полость среднего уха вводили после выполнения тампонады ножки протеза у его основания 2-3 жировыми валиками и перед укладкой меатотимпанального лоскута, в полость среднего уха вводили 0,5-0,7 мл. Sol. Dexamethasoni 4мг/мл.

В послеоперационном периоде в течение четырех суток 2 раза в день осуществлялось введение 0,5-0,7 мл. Sol. Dexamethasoni 4мг/мл по микрокатетеру. В день операции первое введение дексаметазона по микрокатетеру осуществлялось

на операционном столе, второе введение препарата в этот же день осуществлялось в палате в связи с необходимостью соблюдения строгого постельного режима в течение суток после операции. На протяжении последующих дней, когда режим расширялся до общего, введение препарата производилось в перевязочной. У 4-х пациентов наблюдалось выпадение проксимального конца микрокатетера из глоточного отверстия слуховой трубы, однако выполнить повторную катетеризацию слуховой трубы в перевязочной под местной аппликационной анестезией с эндовидеоконтролем нам и пациентам не составило затруднений, что позволило продолжить местную терапию ГКС. На четвертые сутки микрокатетер удалялся.

Ежедневно выполняли обработку послеоперационной раны растворами антисептиков, проверяли латерализацию в камертональной пробе Вебера, проверяли восприятие шепотной речи через тампоны оперированным ухом. На седьмые сутки тампонада уха удалялась. При отомикроскопии у пациентов IV группы в большинстве случаев признаков гевотимпанума не наблюдалось. Перепонка во всех случаях была умеренно отечна, не гиперемирована, подвижна на глотке, опознавательные контуры определялись четко, втянутости барабанной перепонки не было.

Пациенты данной группы получали консервативную терапию в объеме: Sol. Ceftriaxonі 1,0 в/м 2 раза в сутки на протяжении 7 дней; при болях назначалась обезболивающая терапия Sol. Ketoprofenі 2,0 в/м до 3х раз в сутки.

В данную группу пациентов вошло 30 (71,4%) женщин и 12 (28,6%) мужчин. Средний возраст обследованных составил 39 полных лет. Данные представлены в таблицах 52–53 соответственно.

Таблица 52 – Распределение пациентов IV группы по полу

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Мужчины	12	28,6	15,7 – 44,6
	Женщины	30	71,4	55,4 – 84,3

Таблица 53 – Средний возраст пациентов IV группы

Показатели	Me	Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Возраст	39,00	37,25 – 48,00	42	33,00	65,00

3.4.1 Результаты аудиологического обследования пациентов IV группы

Тимпанограмма типа А наблюдалась у 29 (69,0%) пациентов, IV группы, у 13 (31,0%) пациентов была обнаружена тимпанограмма типа As, пациентов с типом кривой Ad в данной группе не было. Отсутствие стапедального рефлекса с двух сторон было обнаружено у 29 пациентов (69,0%), одностороннее выпадение рефлекса наблюдалось у остальных 13 пациентов (31,0%), что также представлено в таблице 54.

Таблица 54 – Результаты импедансометрии пациентов IV группы

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Тимпанометрия	тип А	29	69,0	52,9 – 82,4
	тип As	13	31,0	17,6 – 47,1
	тип Ad	0	0	0
Рефлексометрия	Двустороннее выпадение рефлекса	29	69,0	52,9 – 82,4
	Одностороннее выпадение рефлекса	13	31,0	17,6-47,1

На седьмые сутки после операции пациентам IV группы также как и пациентам трех других групп проводилось первое аудиологическое обследование.

Средние пороги воздушной проводимости пациентов IV группы до и после оперативного вмешательства и их динамика представлены в таблице 55.

У пациентов IV группы наблюдалось понижение средних значений порогов проведения по воздуху с 58,12 дБ до 35,00 дБ к седьмым суткам после операции (медианные значения). В отдаленном послеоперационном периоде средний показатель порогов ВП у пациентов IV группы составил 23,75 дБ (медианное значение). В ходе анализа показателей порогов средней ВП в данной группе

ср. пороги ВП (дБ)						p
до операции		ранний п/о период		отдаленный период п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
58,12 (n=42)	43,75 – 64,69	35,00 (n=42)	22,81 – 42,19	23,75 (n=42)	14,38 – 31,56	< 0,001* p до операции –ранний п/о период < 0,001 p до операции – отд. пер. п/о < 0,001 p ранний пер. п/о – отд. пер. п/о < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Таблица 56 – Анализ динамических изменений средней величины порогов КП у пациентов IV группы на разных сроках наблюдения

ср. пороги КП (дБ)						p
до операции		ранний п/о период		отдаленный период п/о		
M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
23,15 ± 12,41 (n=42)	19,29 – 27,02	16,13 ± 12,41 (n=42)	12,26 – 20,00	16,37 ± 11,93 (n=42)	12,65 – 20,09	< 0,001* P отд. пер. п/о – до операции < 0,001 P ранний пер. п/о – до операции < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Анализ показал, что в IV группе пациентов были установлены статистически значимые изменения показателя средних порогов проведения по кости ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фишера с повторными измерениями). До операции средние пороги КП находились на уровне $23,15 \pm 12,41$ дБ, к седьмым данный показатель статистически значимо понизился до $16,13 \pm 12,41$ дБ. В отдаленном послеоперационном периоде рассматриваемый показатель находился на уровне $16,37 \pm 11,93$ дБ.

Динамика изменений средних значений костно-воздушного интервала до операции и на седьмые сутки после оперативного лечения представлена в таблице 57.

Таблица 57 – Анализ динамических изменений средних значений КВИ у пациентов IV группы на разных сроках наблюдения

ср. КВИ (дБ)						p
до операции		ранний п/о период		отдаленный период п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
32,50 (n=42)	26,25 – 36,25	20,00 (n=42)	13,75 – 22,19	6,88 (n=42)	3,75 – 8,44	< 0,001 * p до операции – ранний пер. п/о < 0,001 p до операции – отд. пер. п/о < 0,001 p ранний пер. п/о – отд. пер. п/о < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

В ходе анализа в рассматриваемой группе пациентов были выявлены статистически значимые изменения показателя ср. КВИ ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). Отмечалось сокращение данного показателя с 32,50 дБ до 20,00 дБ к седьмым суткам после операции и до 6,88 дБ в отдаленных сроках после операции (медианные значения).

Подводя итог аудиологического обследования пациентов IV группы, можно сделать вывод о том, что выявленное нами статистически значимое понижение показателя ср. порогов КП при обследовании в послеоперационном периоде на седьмые сутки после операции и в отдаленных сроках связано с особенностями

послеоперационного лечения пациентов данной группы, следовательно интратимпанально вводимый в послеоперационном периоде раствор дексаметазона способствует стабилизации функций нейроэпителиальных клеток улитки. Другие аудиологические показатели (ср. пороги ВП и ср. КВИ) статистически значимо изменялись на всех этапах обследования. Показатель ср. пороги ВП по мере стихания послеоперационных реактивных явлений в барабанной полости и сокращения признаков гомотимпанума наблюдалось его понижение.

3.4.2 Результаты обследования периферического отдела вестибулярного аппарата у пациентов IV группы

Состояние рецепторного аппарата периферического отдела вестибулярного анализатора оценивалось до операции, в раннем послеоперационном периоде (на вторые сутки и на седьмые сутки после операции) и в отдаленных сроках после операции (в интервале от 3-х до 6-и месяцев) также как и в остальных группах.

В таблице 58 приведено динамическое изменение среднего показателя степени SpNy на разных этапах обследования, отталкиваясь от которого можно анализировать каким образом изменялось возбуждение рецепторного аппарата периферического отдела вестибулярного анализатора, возникающее в ответ на хирургические манипуляции на подножной пластине стремени.

Таблица 58 – Анализ динамических изменений среднего показателя степени SpNy у пациентов IV группы на разных сроках наблюдения

Изменение среднего значения степени SpNy		
С дооперационного обследования ко 2-м суткам п/о	Со 2-х суток п/о до 7-х суток п/о	С дооперационного обследования к 7-м суткам п/о
+1,9	-1,4	+0,5

У всех пациентов IV группы на дооперационном этапе периферический SpNy отсутствовал. Из предоставленной таблицы следует, что с предоперационного этапа обследования ко вторым суткам после операции средний показатель степени SpNy в среднем возрос на 1,9 единиц, со вторых суток после операции к седьмым суткам после операции степень SpNy снизилась на 1,4 единиц, с предоперационного этапа обследования к седьмым суткам наблюдался прирост среднего показателя степени SpNy на 0,5 единиц.

Динамика средней скорости медленной фазы нистагма представлена в таблице 59.

Таблица 59 – Анализ динамических изменений средней СМФ нистагма у пациентов IV группы на разных сроках наблюдения

ср.СМФ (°/с)						p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
0,00 (n=42)	0,00 – 0,00	1,80 (n=42)	1,40 – 2,18	0,00 (n=42)	0,00 – 1,18	< 0,001* p до операции –2-е сут. п/о < 0,001 p до операции –7-е сут. п/о = 0,003 p 2-е сут. п/о –7-е сут. п/о < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Проведенный анализ показал, что в IV группе пациентов были выявлены статистически значимые изменения показателя ср. СМФ на этапах обследования ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). Показатель средней СМФ изначально находился на уровне 0,00 °/с, ко вторым суткам после стапедопластики увеличился до 1,80 °/с ($p < 0,001$) (медианные значения). К седьмым суткам после операции ср. СМФ снизился до 0,00 °/с ($p < 0,001$) (медианное значение). В отдаленном послеоперационном периоде спонтанный нистагм не был выявлен ни у кого из пациентов данной группы.

В предоставленной таблице 60, показаны динамические изменения частоты нистагма в секунду на дооперационном и в раннем послеоперационном периоде у пациентов IV группы. В ходе анализа у пациентов данной группы были отмечены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). Средняя величина частоты нистагма в секунду перед операцией составила 0,00 Гц. Ко вторым суткам этот показатель увеличился до 0,50 Гц ($p < 0,001$), к 7-м суткам вернулся к исходному уровню 0,00 Гц ($p < 0,001$) (медианные значения).

Оценка функции равновесия у пациентов IV группы в динамическом наблюдении на трех этапах обследования по показателю дельта КФР представлена в таблице 61.

Таблица 61 – Анализ динамических изменений показателя дельта КФР у пациентов IV группы на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде

дельта КФР (%)						p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
9,29 (n=42)	5,74 – 13,51	14,52 (n=42)	7,27 – 16,32	9,13 (n=42)	5,33 – 12,97	$< 0,001^*$ p до операции –2-е сут. п/о $< 0,001$ p 2-е сут. п/о –7-е сут. п/о $< 0,001$
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

В отдаленном послеоперационном периоде было обследовано 17 пациентов данной группы. Проведенный анализ показал, что показатель дельта КФР статистически значимо изменялся на всех этапах наблюдения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фишера с повторными измерениями). Данные представлены в таблице 62. В раннем послеоперационном периоде отмечался рост данного показателя с дооперационного уровня 11,11 % до 15,47 % ко вторым суткам после операции ($p = 0,016$) и его снижение до 9,91 % к седьмым суткам ($p < 0,001$), в отдаленном послеоперационном периоде показатель дельта КФР составил 10,31 ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фишера с повторными измерениями) (медианные значения).

Таблица 62 – Анализ динамических изменений показателя дельта КФР у части пациентов IV группы на разных этапах наблюдения

дельта КФР (%)								p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		отдаленный период п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
11,11 (n=17)	6,44 – 14,80	15,47 (n=17)	7,81 – 17,22	9,91 (n=17)	6,31 – 13,37	10,31 (n=17)	5,59 – 13,09	< 0,001* p до операции – 2-е сут. п/о= 0,016 p 2-е сут. п/о – 7-е сут. п/о < 0,001 p 2-е сут. п/о –отд. пер. п/о < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)								

Динамика показателя средней скорости перемещения ЦД для всех 42 пациентов IV группы была проанализирована до операции, на вторые и на седьмые сутки после операции. Полученные результаты представлены в таблице 63 при открытых глазах и таблице 64 при закрытых глазах.

Таблица 63 – Анализ динамических изменений показателя средняя скорость перемещения ЦД стоп с открытыми глазами у пациентов IV группы на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде

ОГ ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)						p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
5,22 (n=42)	4,38 – 6,71	7,13 (n=42)	5,33 – 7,84	6,02 (n=42)	4,93 – 6,82	< 0,001* p до операции –2-е сут. п/о < 0,001 p 2-е сут. п/о –7-е сут. п/о < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Таблица 64 – Анализ динамических изменений показателя средняя скорость перемещения ЦД стоп с закрытыми глазами у пациентов IV группы на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде

ЗГ ср. скор пер ЦД стоп (мм/сек)						p
до операции		на 2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
9,56 ± 2,81 (n=42)	8,69 – 10,44	11,56 ± 3,35 (n=42)	10,51 – 12,60	9,66 ± 2,68 (n=42)	8,82 – 10,49	< 0,001* p 7-е сут. п/о – 2-е сут. п/о < 0,001 p до операции – 2-е сут. п/о < 0,001
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)						

Проведенный анализ средней скорости перемещения ЦД с открытыми глазами в IV группе пациентов показал, что данный показатель статистически значимо изменялся во времени ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана). Исходное значение средней скорости перемещения ЦД с открытыми глазами находилось на уровне 5,22 мм/с., ко вторым суткам этот показатель

увеличился до 7,13 мм/с. и к седьмым суткам составил 6,02 мм/с. (медианные значения).

В процессе анализа средней скорости перемещения ЦД с закрытыми глазами у всех пациентов IV группы, установлены его статистически значимые изменения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фишера с повторными измерениями). Показатель средней скорости перемещения ЦД с закрытыми глазами изначально находился на уровне $9,56 \pm 2,81$ мм/с. На вторые сутки он статистически значимо увеличился и составил $11,56 \pm 3,35$ мм/с. К седьмым суткам было зафиксировано его снижение до $9,66 \pm 2,68$ мм/с.

В отдаленном послеоперационном периоде обследовано было 17 пациентов IV группы. Соответственно данные показателя средней скорости перемещения ЦД стоп с ОГ и с ЗГ от предоперационного этапа до отдаленного послеоперационного периода мы проанализировали у 17 пациентов, что представлено в таблицах 65–66. Анализ показал, что средняя скорость перемещения ЦД стоп статистически значимо изменялась и с открытыми глазами ($p < 0,001$) и с закрытыми глазами на всех этапах наблюдения ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фишера с повторными измерениями). При этом показатель средней скорости перемещения ЦД стоп до операции находился на уровне: при открытых глазах 5,47 мм/с. (медианное значение), при закрытых глазах $9,72 \pm 2,94$ мм/с. На вторые сутки он статистически значимо увеличился и составил при открытых глазах 7,13 мм/с. (медианное значение), при закрытых глазах также увеличился и составил $11,41 \pm 3,48$ мм/с. К седьмым суткам находился на уровне: с открытыми глазами 6,02 мм/с. (медианное значение), с закрытыми глазами $9,63 \pm 2,87$ мм/с. При обследовании пациентов в отдаленном послеоперационном периоде показатель средней скорости перемещения ЦД стоп составил при открытых глазах 5,99 мм/с. (медианное значение), при закрытых глазах $9,13 \pm 2,56$ мм/с.

Таблица 65 – Анализ динамических изменений показателя средняя скорость перемещения ЦД стоп с открытыми глазами у части пациентов IV группы на всех этапах наблюдения

ОГ ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)								p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		отдаленный период п/о		
Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
5,47 (n=17)	4,84 – 6,85	7,13 (n=17)	5,33 – 7,84	6,02 (n=17)	5,16 – 6,86	5,99 (n=17)	4,43 – 6,51	
								< 0,001* p до операции – 2-е сут. п/о = 0,003 p 2-е сут. п/о – 7-е сут. п/о = 0,032 p 2-е сут. п/о –отд. пер. п/о = 0,002
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)								

Таблица 66 – Анализ динамических изменений показателя средняя скорость перемещения ЦД стоп с закрытыми глазами у части пациентов IV группы на всех этапах наблюдения

ЗГ ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)								p
до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		отдаленный период п/о		
M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
9,72 ± 2,94 (n=17)	8,21 – 11,23	11,41 ± 3,48 (n=17)	9,62 – 13,20	9,63 ± 2,87 (n=17)	8,15 – 11,10	9,13 ± 2,56 (n=17)	7,82 – 10,45	
< 0,001* p 2-е сутки п/о –до операции = 0,015 p 2-е сут. п/о – отд. пер. п/о < 0,001 p 2-е сут. п/о –7-е сут. п/о = 0,031								
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)								

В результате вестибулометрического обследования пациентов IV группы при динамическом наблюдении, зафиксирована общая тенденция изменений от одного этапа обследования к другому между всеми рассматриваемыми показателями (степень SpNy, ср. СМФ и частота SpNy, дельта КФР, средняя скорость

перемещения ЦД стоп с ОГ и с ЗГ). На вторые сутки после стапедопластики наблюдалась ответная реакция в виде раздражения рецепторного аппарата периферического отдела вестибулярного анализатора, которая к седьмым суткам после операции уже не обнаруживалась при обследовании. То есть к седьмым суткам после операции у пациентов данной группы наблюдалась стабилизация периферического рецепторного отдела вестибулярного анализатора. По нашему мнению, такое стремительное восстановление рецепторного аппарата, связано с минимальной интраоперационной травматизацией структур внутреннего уха, обусловленной применением СО₂-лазера и особенностями послеоперационного лечения пациентов данной группы, то есть пролонгированным интратимпанально вводимым раствором дексаметазона в послеоперационном периоде.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ МЕЖДУ ГРУППАМИ ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ И ОТДАЛЕННОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

На основании данных, полученных при объективном обследовании органов слуха и равновесия, проведено сравнение полученных данных между четырьмя группами пациентов. Мы обследовали пациентов при помощи тональной пороговой аудиометрии, тимпанометрии, видеонистагмографии, компьютерной стабилотметрии, что в совокупности дало возможность объективно оценить происходящие процессы во внутреннем ухе в раннем и отдаленном послеоперационном периоде на фоне интратимпанального введения глюкокортикостероидов.

4.1 Сравнение результатов аудиологического обследования между группами пациентов

В ходе исследования проведено межгрупповое сравнение по показателю порогов средней воздушной проводимости. Средний показатель воздушного звукопроводения – это средняя арифметическая суммы показателей в дБ, полученных на четырех частотах: 500 Гц, 1000 Гц, 2000 Гц и 4000 Гц. Данные порогов ср. воздушной проводимости в группах до проведения стапедопластики, данные, полученные на седьмые сутки после нее и в отдаленном периоде после операции представлены в таблице 67.

При сравнении групп пациентов по медианным значениям показателя ср. пороги ВП до оперативного лечения не выявлено статистически значимых различий между ними ($p = 0,101$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). Таким образом группы являлись статистически однородными. Анализ полученных результатов на седьмые сутки после операции показал статистически значимую разницу между группами пациентов ($p < 0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). В ходе сравнения показателя средние пороги ВП

Группы пациентов	ср. пороги ВП (дБ)						p
	до операции		ранний п/о период		отдаленный период п/о		
	Me	Q₁ – Q₃	Me	Q₁ – Q₃	Me	Q₁ – Q₃	
I группа	50,00 (n=42)	43,75 – 58,75	45,00 (n=42)	36,25 – 48,75	28,75 (n=42)	20,00 – 35,00	<0,001 * P до операции – ранний пер. п/о =0,002 Р до операции – отд. пер. п/о <0,001 Пранный пер. п/о– отд. пер. п/о <0,001
II группа	52,50 (n=44)	50,00 – 62,50	34,38 (n=44)	26,25 – 38,75	18,75 (n=44)	10,00 – 23,75	<0,001 * P до операции – ранний пер. п/о <0,001 R до операции – отд. пер.п/o <0,001 Prанный пер. п/о – отд. пер. п/o <0,001
III группа	52,50 (n=45)	46,25 – 58,75	38,75 (n=45)	32,50 – 48,75	30,00 (n=45)	22,50 – 32,50	<0,001 * P до операции – ранний пер. п/о <0,001 r до операции – отд. пер.п/o <0,001 Rраний пер. п/о – отд. пер. п/o <0,001
IV группа	58,12 (n=42)	43,75 – 64,69	35,00 (n=42)	22,81 – 42,19	23,75 (n=42)	14,38 – 31,56	<0,001 * Pдо операции – ранний пер. п/о <0,001 P до операции – отд. пер. п/о <0,001 Пранный пер. п/о – отд. пер. п/o <0,001
p	0,101		<0,001* p II-I = 0,002 p I-IV = 0,002		<0,001* p III-II = 0,002 p II-I = 0,005		—

Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Анализируя полученные данные, отмечено, что минимальный показатель порогов ср. звукопроведения в раннем послеоперационном периоде был обнаружен у пациентов II группы и составил 34,38 дБ, при начальном уровне 52,50 дБ (медианные значения). Снижение средних порогов проведения по воздуху от начального уровня к седьмым суткам после операции составило 18,12 дБ ($p=0,002$). Средние пороги звукопроведения в отдаленном периоде были зафиксированы на уровне 18,75 дБ (медианное значение). Соответственно с седьмых послеоперационных суток к отдаленному послеоперационному периоду было обнаружено снижение данного показателя на 15,63 дБ ($p < 0,001$). В период от дооперационного обследования до отдаленного послеоперационного периода у пациентов II группы показатель ср. пороги ВП снизился на 33,75 дБ ($p < 0,001$).

У пациентов IV группы показатель ср. порогов проведения по воздуху на седьмые сутки после операции был зафиксирован на уровне 35,00 дБ, при исходном уровне 58,12 дБ ($p < 0,001$) (медианные значения). Таким образом снижение от дооперационного значения к седьмым послеоперационным суткам произошло на 23,12 дБ ($p < 0,001$), что превышает уровень снижения средних порогов ВП к седьмым суткам после операции, выявленный во II группе пациентов. В период от раннего послеоперационного обследования до отдаленных послеоперационных сроков средние пороги ВП снизились на 11,25 дБ ($p < 0,001$) и составили 23,75 дБ (медианное значение). Проведенный анализ также показал, что с дооперационного периода к отдаленным послеоперационным срокам показатель ср. порогов ВП снизился на 34,57 дБ ($p < 0,001$).

В III группе пациентов ср. пороги ВП до операции находились на уровне 52,50 дБ и к седьмым суткам они снизились до 38,75 дБ ($p < 0,001$) (медианные значения), следовательно в данной группе рассматриваемый показатель уменьшился на 13,75 дБ. За временной период от седьмых послеоперационных суток до отдаленных послеоперационных сроков показатель ср. порогов ВП снизился еще на 8,75 дБ ($p < 0,001$) и составил 30,00 дБ (медианное значение). Соответственно за период от дооперационного обследования до обследования в

отдаленных послеоперационных сроках обследования данный показатель снизился на 22,5 дБ ($p < 0,001$).

За период от дооперационного уровня до седьмых послеоперационных суток показатель ср. порогов ВП снизился с 50,00 дБ до 45,00 дБ (медианные значения), то есть на 5 дБ ($p < 0,001$), что при сравнении с показателями ср. порогов ВП других групп на данном этапе обследования являлось наименьшим из всех рассматриваемых нами. С седьмых суток после операции к отдаленному послеоперационному периоду данный показатель снизился на 16,25 дБ ($p < 0,001$), и составил 28,75 дБ (медианное значение). От дооперационного этапа обследования пациентов I группы к отдаленному послеоперационному периоду изменение данного показателя в сторону уменьшения составило 21,25 дБ.

Таким образом наибольшее понижение ср. порогов звукопроведения к седьмым суткам после стапедопластики отмечалось в IV группе пациентов – 23,12 дБ. II группа пациентов продемонстрировала также хороший результат к седьмым суткам после операции по этому показателю 18,12 дБ. В III группе пациентов пороги звукопроведения к седьмым суткам после операции снизились на 13,75 дБ, в то время как в I группе пациентов они снизились только на 5 дБ.

За период от раннего послеоперационного обследования до обследования, проведенного в отдаленном периоде после стапедопластики наиболее выраженное уменьшение показателя ср. порогов ВП было выявлено у пациентов I группы – 16,25 дБ и у пациентов II группы – 15,63 дБ. У пациентов IV группы снижение ср. порогов ВП за указанный выше период времени составил 11,25 дБ, а у пациентов III группы 8,75 дБ.

Снижение показателя ср. порогов ВП от обследования на дооперационном этапе до отдаленного послеоперационного периода было наиболее выраженным в группах IV и II и составило 34,57 дБ и 33,75 дБ соответственно, в группе III данный показатель снизился на 22,5 дБ, а в группе I на 21,25 дБ.

На рисунке 21 представлено изменение медианы показателя ср. порогов ВП на разных этапах обследования.

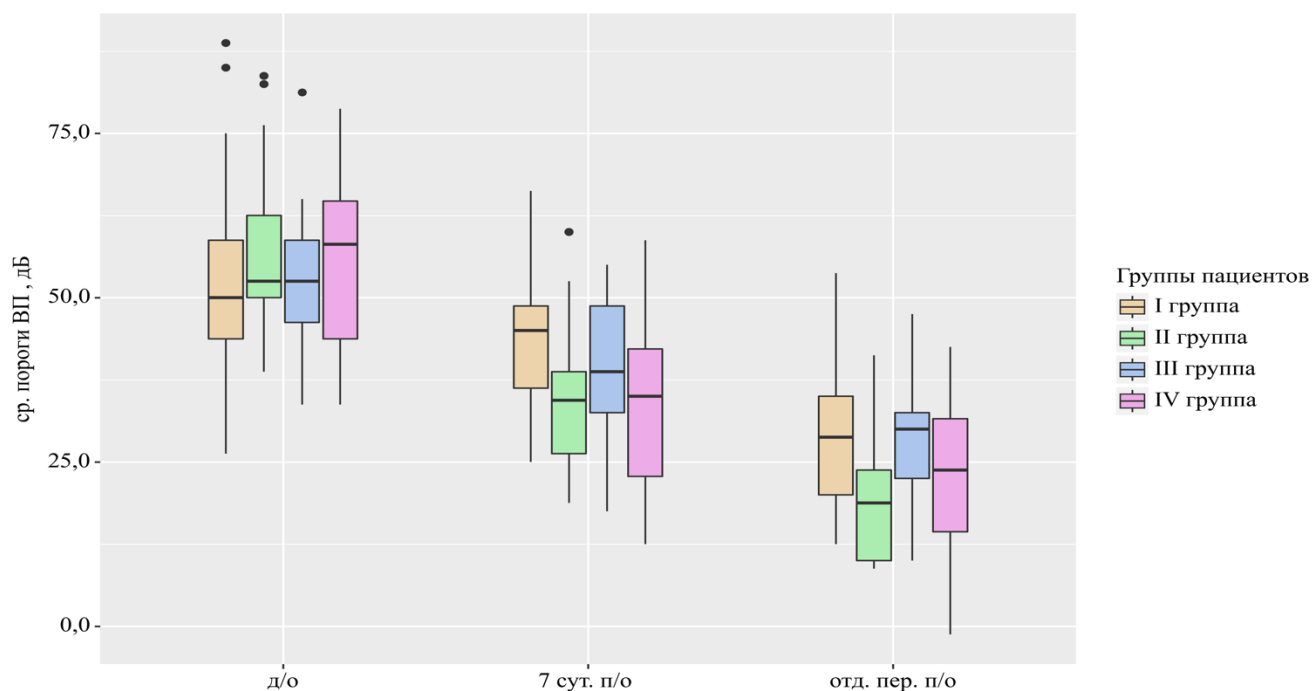


Рисунок 21 – Анализ изменений медианы показателя ср. порогов воздушной проводимости между группами пациентов при динамическом наблюдении на всех этапах обследования, в дБ

Средняя величина порогов проведения по кости свидетельствует о состоянии рецепторного аппарата слухового анализатора. Проанализировав полученные данные между группами пациентов до операции, мы не выявили статистически значимых различий ($p = 0,243$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). Однако в раннем послеоперационном периоде отмечены статистически значимые различия показателя средней величины порогов звуковосприятия между группами пациентов ($p < 0,001$). В ходе анализа изменений показателя ср. порогов костной проводимости на разных этапах обследования не удалось установить статистически значимых изменений у пациентов I группы ($p = 0,077$) и пациентов III группы ($p = 0,363$). У пациентов I группы при предоперационном обследовании величина показателя ср. порогов КП составляла 15,00 дБ, на седьмые сутки после операции 16,25 дБ, в отдаленном послеоперационном периоде 17,50 дБ (медианные значения). У пациентов III группы 20,00 дБ, 21,25 дБ и 22,50 дБ соответственно (медианные значения). Разница между этапами обследований в обеих группах

составила 1,25 дБ к седьмым суткам после операции и 1,25 дБ от седьмых суток после операции к отдаленному послеоперационному периоду. В то же время у пациентов II и IV групп медианное значение ср. порогов звуковосприятия статистически значимо снизилось к седьмым суткам после операции до 8,12 дБ и 16,25 дБ, соответственно. У пациентов II группы медиана показателя ср. порогов КП до операции находилась на уровне 16,88 дБ, которая изменилась к седьмым суткам после операции до 8,12 дБ ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Уилкоксона), то есть снизилась на 8,76 дБ. В IV группе пациентов показатель ср. порогов КП изменился с 21,25 дБ до 16,25 дБ (медианные значения) ($p < 0,001$), соответственно снизился на 5,00 дБ в отдаленном послеоперационном период данный показатель оставался на прежнем уровне ($p < 0,001$). У пациентов II группы в отдаленном послеоперационном периоде медиана показателя ср. порогов КП составила 10,00 дБ, соответственно с седьмых суток после операции был зафиксирован незначительный подъем медианы данного показателя, который составил 1,88 дБ. Соответственно в период от дооперационного обследования до отдаленных послеоперационных сроков данный показатель снизился на 6,88 дБ. Полученные результаты продемонстрированы на рисунке 22 и в таблице 68.

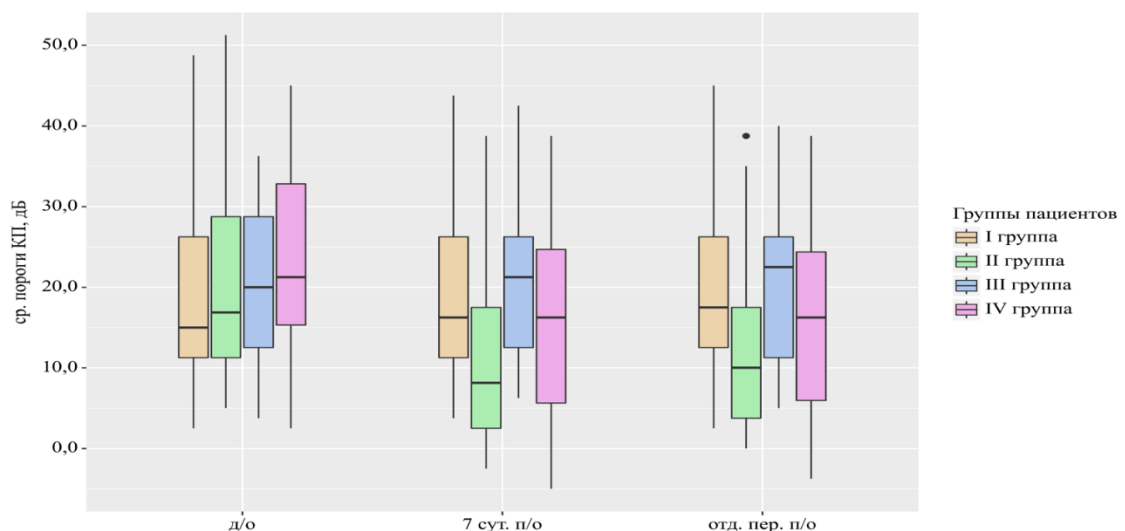


Рисунок 22 – Анализ изменений медианы показателя ср. порогов костной проводимости между группами пациентов при динамическом наблюдении на всех этапах обследования, в дБ

Таблица 68 – Анализ динамических изменений средней величины порогов КП между группами пациентов на разных сроках наблюдения

Группы пациентов	ср. пороги КП (дБ)						р
	до операции		ранний п/о период		отдаленный период п/о		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
I группа	15,00 (n=42)	11,25 – 26,25	16,25 (n=42)	11,25 – 26,25	17,50 (n=42)	12,50 – 26,25	0,077
II группа	16,88 (n=44)	11,25 – 28,75	8,12 (n=44)	2,50 – 17,50	10,00 (n=44)	3,75 – 17,50	<0,001* Р до операции – ранний пер. п/о <0,001 Р до операции – отд. пер. п/о <0,001
III группа	20,00 (n=45)	12,50 – 28,75	21,25 (n=45)	12,50 – 26,25	22,50 (n=45)	11,25 – 26,25	0,363
IV группа	21,25 (n=42)	15,31 – 32,81	16,25 (n=42)	5,62 – 24,69	16,25 (n=42)	5,94 – 24,38	<0,001* Р до операции – ранний пер. п/о <0,001 Р до операции – отд.пер. п/о <0,001
р	0,243		<0,001* р III – II <0,001 р II – I =0,003		0,001* р III– II = 0,002 рII – I = 0,012		–
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (р < 0,05)							

Таким образом, было выявлено снижение средних порогов проведения по кости у пациентов II и IV групп, которым интратимпанально вводился раствор дексаметазона 4мг/мл в послеоперационном периоде. В группах пациентов I и II статистически значимого изменения показателя ср. порогов КП не выявлено.

В литературе встречаются различные данные касающиеся изменения порогов КП после стапедопластики. Ряд авторов придерживается мнения о том, что понижение порогов костной проводимости может происходить исключительно на частоте 2000 Гц, то есть за счет зубца Кархарта. Мы задались целью исследовать изменения показателя КП в группах пациентов на частотах 250 Гц, 500 Гц, 1 кГц, 2 кГц, 4 кГц при динамическом обследовании пациентов на трех этапах наблюдения, то есть выявить наличие зависимостей от особенностей послеоперационного лечения и применяемого оборудования (СО₂-лазера). Соответственно был проведен анализ костной проводимости в стандартном диапазоне частот (250 Гц, 500 Гц, 1 кГц, 2 кГц, 4 кГц) на трех этапах наблюдения во всех группах пациентов.

Сравнительные характеристики порогов костного звуковосприятия в диапазоне частот от 250Гц до 4000 Гц на этапах до операции, на седьмые сутки после нее и в отдаленном периоде после операции представлены на в таблице 69.

Таблица 69 – Анализ динамических изменений средней величины порогов КП по частотам между группами пациентов на разных сроках наблюдения

Частота (Гц)	Группы пациентов	До опер (дБ)	7 сут. п/о (дБ)	отд. пер. п/о (дБ)	p
		Me [Q ₁ – Q ₃]	Me [Q ₁ – Q ₃]	Me [Q ₁ – Q ₃]	
250 Гц	I группа (n = 42)	5,00 [0,00 – 10,00]	10,00 [0,00 – 15,00]	10,00 [5,00 – 10,00]	0,008* $p_{\text{д/о-отд. пер. п/о}} = 0,009$ $< 0,001^*$
	II группа (n = 44)	10,00 [0,00 – 20,00]	0,00 [-5,00 – 5,00]	0,00 [0,00 – 10,00]	$p_{\text{д/о-7 сут. п/о}} < 0,001$ $p_{\text{д/о-отд. пер. п/о}} < 0,001$ $p_{\text{7 сут. п/о-отд. пер. п/о}} = 0,009$
	III группа (n = 45)	10,00 [5,00 – 15,00]	10,00 [5,00 – 15,00]	10,00 [5,00 – 15,00]	0,443
	IV группа (n = 42)	12,50 [5,00 – 15,00]	5,00 [-10,00 – 10,00]	5,00 [-5,00 – 10,00]	$< 0,001^*$ $p_{\text{д/о-7 сут. п/о}} < 0,001$ $p_{\text{д/о-отд. пер. п/о}} < 0,001$ $p_{\text{7 сут. п/о-отд. пер. п/о}} < 0,001$
p		0,064	$< 0,001^*$ $p_{\text{IV-III}} < 0,001$ $p_{\text{I-II}} = 0,031$ $p_{\text{III-II}} < 0,001$	$< 0,001^*$ $p_{\text{IV-III}} = 0,007$ $p_{\text{I-II}} = 0,048$ $p_{\text{III-II}} = 0,001$	–
500 Гц	I группа (n = 42)	15,00 [10,00 – 20,00]	15,00 [5,00 – 20,00]	15,00 [5,00 – 20,00]	0,347
	II группа (n = 44)	17,50 [10,00 – 30,00]	2,50 [0,00 – 20,00]	5,00 [0,00 – 15,00]	$< 0,001^*$ $p_{\text{д/о-7 сут. п/о}} < 0,001$ $p_{\text{д/о-отд. пер. п/о}} < 0,001$
	III группа (n = 45)	15,00 [15,00 – 25,00]	15,00 [10,00 – 20,00]	15,00 [15,00 – 20,00]	0,991
	IV группа (n = 42)	15,00 [10,00 – 20,00]	5,00 [0,00 – 17,50]	10,00 [0,00 – 18,75]	$< 0,001^*$ $p_{\text{д/о-7 сут. п/о}} < 0,001$ $p_{\text{д/о-отд. пер. п/о}} < 0,001$
p		0,443	$< 0,001^*$ $p_{\text{IV-I}} = 0,026$ $p_{\text{IV-III}} < 0,001$ $p_{\text{I-II}} = 0,026$ $p_{\text{III-II}} < 0,001$	$< 0,001^*$ $p_{\text{IV-I}} = 0,045$ $p_{\text{IV-III}} = 0,001$ $p_{\text{I-II}} = 0,009$ $p_{\text{III-II}} < 0,001$	–

Продолжение таблицы 69

1000 Гц 7 сут. п/о (дБ)	I группа (n = 42)	15,00 [10,00 – 20,00]	20,00 [10,00 – 25,00]	20,00 [10,00 – 25,00]	0,409
	II группа (n = 44)	20,00 [10,00 – 25,00]	5,00 [0,00 – 10,00]	10,00 [5,00 – 15,00]	< 0,001* p _{д/о – 7 сут. п/о} < 0,001 p _{д/о – отд. пер. п/о} < 0,001 p _{7 сут. п/о – отд. пер. п/о} = 0,028
	III группа (n = 45)	15,00 [10,00 – 25,00]	20,00 [10,00 – 25,00]	20,00 [10,00 – 25,00]	0,937
	IV группа (n = 42)	20,00 [15,00 – 23,75]	10,00 [5,00 – 18,75]	15,00 [5,00 – 20,00]	< 0,001* p _{д/о – 7 сут. п/о} < 0,001 p _{д/о – отд. пер. п/о} < 0,001 p _{7 сут. п/о – отд. пер. п/о} = 0,011
p		0,553	< 0,001* p _{IV – I} = 0,011 p _{IV – III} = 0,002 p _{I – II} < 0,001 p _{III – II} < 0,001	< 0,001* p _{I – II} = 0,002 p _{III – II} = 0,001	–
2000 Гц 7 сут. п/о (дБ)	I группа (n = 42)	20,00 [5,00 – 35,00]	20,00 [10,00 – 30,00]	20,00 [10,00 – 30,00]	0,957
	II группа (n = 44)	17,50 [15,00 – 35,00]	12,50 [5,00 – 20,00]	12,50 [5,00 – 25,00]	< 0,001* p _{д/о – 7 сут. п/о} < 0,001 p _{д/о – отд. пер. п/о} < 0,001
	III группа (n = 45)	30,00 [10,00 – 40,00]	30,00 [10,00 – 35,00]	30,00 [10,00 – 30,00]	< 0,001* p _{д/о – 7 сут. п/о} = 0,039 p _{д/о – отд. пер. п/о} < 0,001
	IV группа (n = 42)	27,50 [10,00 – 45,00]	25,00 [6,25 – 35,00]	20,00 [6,25 – 30,00]	< 0,001* p _{д/о – 7 сут. п/о} = 0,001 p _{д/о – отд. пер. п/о} < 0,001
		0,215	< 0,001* p _{IV – II} = 0,014 p _{I – II} = 0,033 p _{III – II} < 0,001	0,008* p _{III – II} = 0,005	–
4000 Гц	I группа (n = 42)	15,00 [10,00 – 25,00]	25,00 [10,00 – 30,00]	20,00 [10,00 – 30,00]	< 0,001* p _{д/о – 7 сут. п/о} < 0,001 p _{д/о – отд. пер. п/о} = 0,026 p _{7 сут. п/о – отд. пер. п/о} = 0,026
	II группа (n = 44)	15,00 [10,00 – 25,00]	10,00 [5,00 – 25,00]	10,00 [5,00 – 25,00]	0,013* p _{д/о – 7 сут. п/о} = 0,024 p _{д/о – отд. пер. п/о} = 0,035
	III группа (n = 45)	15,00 [10,00 – 25,00]	20,00 [10,00 – 35,00]	20,00 [10,00 – 30,00]	0,008* p _{д/о – 7 сут. п/о} = 0,010
	IV группа (n = 42)	25,00 [15,00 – 35,00]	25,00 [15,00 – 35,00]	22,50 [11,25 – 30,00]	0,127
p		0,061	0,028*	0,040*	–
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

В ходе анализа медианы показателя порогов КП на дооперационном этапе, не удалось выявить статистически значимых различий между группами пациентов в стандартном диапазоне частот ($p > 0,05$), таким образом можно говорить об относительной однородности групп сравнения. В послеоперационном периоде на седьмые сутки между группами пациентов были установлены статистически значимые различия на частотах: 250 Гц ($p \leq 0,031$), 500 Гц ($p \leq 0,026$), 1000 Гц ($p \leq 0,011$), 2000 Гц ($p \leq 0,033$) и 4000 Гц ($p \leq 0,028$). В отдаленном послеоперационном периоде проведенный анализ показал статистически значимые различия между группами пациентов на частотах: 250 Гц ($p \leq 0,048$), 500 Гц ($p \leq 0,045$), 1000 Гц ($p \leq 0,002$), 2000 Гц ($p \leq 0,008$) и 4000 Гц ($p \leq 0,040$).

При анализе порогов КП в динамике на трех этапах обследования на частоте 250 Гц статистически значимые изменения были установлены в I группе пациентов ($p = 0,008$), во II группе пациентов ($p < 0,001$) и в IV группе ($p < 0,001$). В III группе пациентов не удалось выявить статистически значимых изменений ($p = 0,443$).

В I группе медианное значение показателя порогов КП на частоте 250 Гц с 5,00 дБ на дооперационном этапе снизилось до 10,00 дБ к седьмым суткам после операции и в отдаленном периоде составило 10,00 дБ. Соответственно было зафиксировано повышение порогов КП на частоте 250 Гц у пациентов I группы на 5 дБ за весь период наблюдения. Во II группе медиана порогов КП на частоте 250 Гц была зафиксирована на уровне 10,00 дБ и к седьмым суткам после операции снизилась до 0,00 дБ и в отдаленном периоде составила 0,00 дБ. То есть у пациентов II группы было зафиксировано статистически значимое понижение порогов КП на частоте 250 Гц на 10 дБ. У пациентов III группы не было обнаружено статистически значимого изменения показателя порогов КП на частоте 250 Гц, однако медиана составила 10,00 дБ, оставаясь на том же уровне при обследовании на всех этапах наблюдения. В IV группе пациентов медиана порогов КП на частоте 250 Гц на дооперационном этапе составляла 12,50 дБ, к седьмым суткам после операции было зафиксировано понижение до 5,00 дБ, то есть на 7,50 дБ, в отдаленном послеоперационном периоде составила 5,00 дБ.

На частоте 500 Гц пороги КП статистически значительно изменились в II и IV группах. Во II группе пациентов медиана показателя порогов КП на частоте 500 Гц на дооперационном этапе составила 17,50 дБ, к седьмым суткам после операции произошло статистически значимое понижение медианы этого показателя и составило 2,50 дБ, то есть изменение произошло на 15 дБ ($p < 0,001$). В отдаленном послеоперационном периоде медиана показателя порогов КП на частоте 500 Гц у пациентов II группы составила 5,00 дБ, то есть изменилась с дооперационного этапа на 12,50 дБ ($p < 0,001$). В IV группе пациентов частоте 500 Гц медиана показателя порогов КП на дооперационном этапе составила 15,00 дБ, на седьмые сутки после операции составила 5,00 дБ, то есть изменилась на 10 дБ ($p < 0,001$), а в отдаленном послеоперационном периоде составила 10 дБ, то есть с дооперационного периода понижение произошло на 5 дБ ($p < 0,001$). В I и III группах не удалось установить статистически значимых изменений.

На частоте 1000 Гц медиана показателя порогов КП также статистически значительно изменялась в группах пациентов II и IV, а в группах I и III статистически значимых изменений мы не выявили. Во II группе медиана порогов КП на частоте 1000 Гц с дооперационного уровня, который составил 20,00 дБ снизилась до 5,00 дБ к седьмым суткам после операции и в отдаленном периоде составила 10,00 дБ. Следовательно, с дооперационного уровня к седьмым суткам медиана показателя порогов КП на частоте 1000 Гц снизилась на 15 дБ ($p < 0,001$), а к отдаленному послеоперационному периоду снизилась на 10 дБ ($p < 0,001$). В IV группе пациентов до операции медиана показателя порогов КП на частоте 1000 Гц составила 20,00 дБ, на седьмые сутки после операции составила 10,00 дБ, то есть снизилась на 10 дБ ($p < 0,001$). В отдаленном послеоперационном периоде медиана показателя порогов КП на частоте 1000 Гц составила 15,00 дБ, соответственно с дооперационного периода статистически значительно снизилась на 5 дБ ($p < 0,001$).

На частоте 2000 Гц пороги КП статистически значительно изменились во II, III и IV группах пациентов на трех этапах обследования. В I группе пациентов статистически значимого изменения порогов КП на частоте 2000 Гц на всех этапах обследования не выявили. Во II группе пациентов медиана порогов КП на частоте

2000 Гц на дооперационном этапе составила 17,50 дБ, на седьмые сутки после операции составила 12,50 дБ и к отдаленному послеоперационному периоду осталась на том же уровне 12,50 дБ, то есть понижение показателя порогов КП составило 5 дБ ($p < 0,001$). В III группе пациентов медиана порогов КП на частоте 2000 Гц на всех этапах обследования составляла 30,00 дБ до операции, 30,00 дБ на седьмые сутки после операции, 30,00 дБ в отдаленном послеоперационном периоде. В IV группе пациентов медиана порогов КП на частоте 2000 Гц до операции составляла 27,50 дБ, на седьмые сутки после операции составила 25,00 дБ и к отдаленному послеоперационному периоду осталась на том же уровне 20,00 дБ, то есть понижение показателя порогов КП с дооперационного уровня к седьмым суткам составило 2,50 дБ ($p = 0,001$), а к отдаленному послеоперационному периоду – 7,50 дБ ($p < 0,001$).

Проведенный анализ показал, что медиана показателя порогов КП на частоте 4000 Гц статистически значимо изменялась в группах пациентов I, II и III, в группе IV статистически значимых изменений не выявили. Анализ изменений показателя медианы порогов КП показал, что у пациентов I группы с 15,00 дБ [10,00-25,00] на дооперационном этапе, поднялся до 25,00 дБ, а к отдаленному послеоперационному периоду составил 20,00 дБ. Соответственно с дооперационного уровня к седьмым суткам после операции фиксировалось повышение порогов КП на 10 дБ, с седьмых суток после операции до отдаленного послеоперационного периода снизился на 5 дБ ($p = 0,026$). Во II группе медиана порогов КП на частоте 4000 Гц статистически значимо изменилась с дооперационного уровня, который составил 15,00 дБ и снизилась до 10,00 дБ к седьмым суткам после операции, в отдаленном периоде также составила 10,00 дБ. Соответственно, с дооперационного уровня к седьмым суткам медиана показателя порогов КП на частоте 4000 Гц снизилась на 5 дБ ($p = 0,024$) и в отдаленном послеоперационном периоде оставалась на уровне 10 дБ ($p = 0,035$). В III группе пациентов до операции медиана показателя порогов КП на частоте 4000 Гц составила 15,00 дБ, на седьмые сутки после операции составила 20,00 дБ, то есть

поднялась на 5 дБ ($p = 0,010$). В отдаленном послеоперационном периоде медиана показателя порогов КП на частоте 4000 Гц оставалась на уровне 20,00 дБ ($p < 0,008$).

На рисунке 23 представлена сводные аудиограммы КП в группах пациентов на частотах 250 Гц, 500 Гц, 1 кГц, 2 кГц, 4 кГц на трех этапах наблюдения.

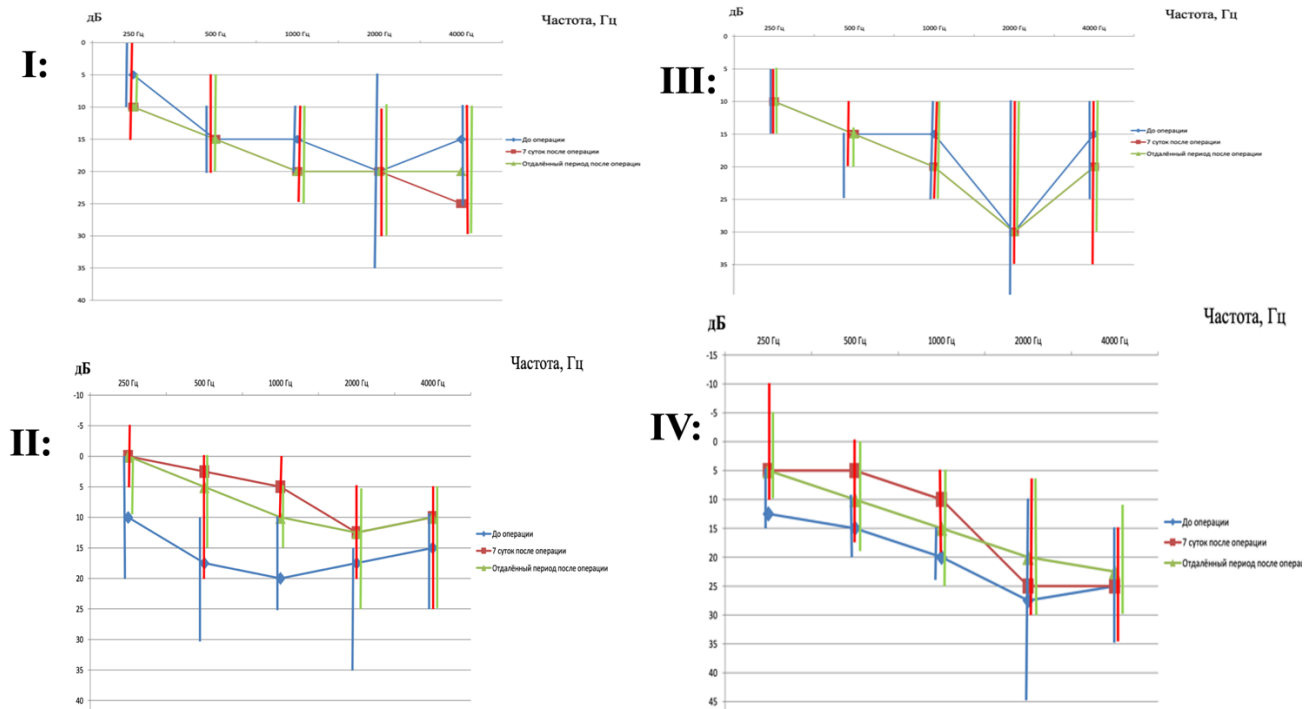


Рисунок 23 – Аудиограмма изменения медианы КП на разных этапах наблюдения в группах

Соответственно проанализировав полученные данные изменений показателя КП в группах пациентов на частотах 250 Гц, 500 Гц, 1 кГц, 2 кГц, 4 кГц на трех этапах наблюдения, выявлено, что на высоких частотах (4 кГц) было зафиксировано статистически значимое повышение медианного значения показателя КП в I и III группах пациентов, где в послеоперационном периоде пациенты получали раствор дексаметазона внутривенно, в то же время в группах II и IV данный показатель не имел тенденции к повышению; на частотах 2 кГц, 1 кГц, 500 Гц и 250 Гц было зафиксировано статистически значимое понижение медианных значений показателя КП у пациентов II и IV групп. В то же время у пациентов I и III групп наблюдалось либо сохранение медианных значений

показателя КП на прежнем уровне, либо его незначительное повышение, при этом в большинстве случаев изменения были статистически не значимыми.

При проведении межгруппового сравнения по показателю средней величины КВИ до оперативного вмешательства выявлены статистически значимые различия между ними ($p=0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). В ходе сравнения показателей ср. КВИ на седьмые сутки после операции были также установлены существенные статистические различия между группами пациентов ($p<0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). В отдаленном послеоперационном периоде проведенный анализ не выявил статистически значимых различий между группами пациентов ($p = 0,062$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса), что позволяет считать их статистически однородными. Изменения показателей при динамическом наблюдении в группах были статистически значимыми ($p < 0,001$). Сравнительная характеристика показателя ср. КВИ до и после операции на седьмые сутки и в отдаленных сроках после операции представлена в таблице 70.

Таблица 70 – Анализ динамических изменений средней величины КВИ между группами пациентов на разных сроках наблюдения

Группы пациентов	ср. КВИ (дБ)						р
	до операции		ранний п/о период		отдаленный период п/о		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
I группа	33,75 (n=42)	26,25 – 38,75	25,62 (n=42)	18,75 – 31,25	8,75 (n=42)	6,25 – 11,25	< 0,001* Р_{до операции – ранний пер. п/о} = 0,001 Р_{до операции – отд. пер. п/о} < 0,001 Р_{ранний пер. п/о – отд. пер. п/о} < 0,001
II группа	36,88 (n=44)	33,75 – 45,00	23,12 (n=44)	20,00 – 25,00	7,50 (n=44)	3,75 – 10,00	< 0,001* Р_{до операции – ранний пер. п/о} < 0,001 Р_{до операции – отд. пер. п/о} < 0,001 Р_{ранний пер. п/о – отд. пер. п/о} < 0,001

Продолжение таблицы 70

III группа	30,00 (n=45)	21,25 – 40,00	16,25 (n=45)	11,25 – 25,00	7,50 (n=45)	6,25 – 8,75	$< 0,001^*$ Рдо операции – ранний пер. п/о $<0,001$ Рдо операции – отд. пер. п/о $<0,001$ Р ранний пер. п/о – отд. пер. п/о $<0,001$
IV группа	32,50 (n=42)	26,25 – 36,25	20,00 (n=42)	13,75 – 22,19	6,88 (n=42)	3,75 – 8,44	$< 0,001^*$ Рдо операции – ранний пер. п/о $<0,001$ Рдо операции – отд. пер. п/о $<$ $0,001$ Р ранний пер. п/о – отд. пер. п/о $<0,001$
p	0,001* p III – II = 0,002 p II– IV = 0,010		$< 0,001^*$ p III – I = 0,017 p II – IV = 0,007 p I – IV = 0,001		0,062		—
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

Из таблицы следует, что в I группе пациентов показатель ср. КВИ с дооперационного уровня к седьмым суткам после стапедопластики сократился на 8,13 дБ, то есть с 33,75 дБ до 25,62 дБ ($p = 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана) (медианные значения). С седьмых послеоперационных суток до аудиологического обследования, проведенного в отдаленном послеоперационном периоде показатель ср. КВИ сократился еще на 16,87 дБ, то есть с 25,62 дБ до 8,75 дБ ($p < 0,001$) (медианные значения). Соответственно в I группе пациентов ср. КВИ сократился с дооперационного уровня к отдаленному послеоперационному периоду на 25 дБ.

У пациентов II группы медианна показателя ср. КВИ с исходного уровня, который составил 36,88 дБ сократилась к седьмым суткам после операции на 13,76 дБ и составила 23,12 дБ ($p < 0,001$). В отдаленном послеоперационном периоде медианное значение показателя ср. КВИ составило 7,50 дБ, соответственно показатель сократился с седьмых послеоперационных суток на 15,62 дБ ($p < 0,001$). От дооперационного этапа к отдаленным послеоперационным срокам ср. КВИ сократился на 29,38 дБ.

При обследовании пациентов III группы на дооперационном этапе медиана показателя ср. КВИ находилась на уровне 30,00 дБ, на седьмые сутки после операции медиана составила 16,25 дБ, в отдаленном послеоперационном периоде – 7,50 дБ ($p < 0,001$). Таким образом ср. КВИ сократился на 13,76 дБ с дооперационного этапа к седьмым суткам после операции, с седьмых послеоперационных суток к отдаленному послеоперационному периоду на 8,75 дБ. За весь период наблюдения ср. КВИ у пациентов III группы сократился на 22,5 дБ.

В IV группе пациентов медианное значение показателя ср. КВИ с дооперационного уровня, который составил 32,50 дБ к седьмым суткам после операции сократилось до 20,00 дБ, то есть уменьшилось на 12,50 дБ. В отдаленном послеоперационном периоде медиана ср. КВИ составила 6,88 дБ, то есть сократилась еще на 13,12 дБ ($p < 0,001$). За период от дооперационного обследования к отдаленному послеоперационному периоду ср. КВИ у пациентов IV группы сократился на 25,62 дБ. Анализ динамики медианных значений показателя ср. КВИ представлен на рисунке 24.

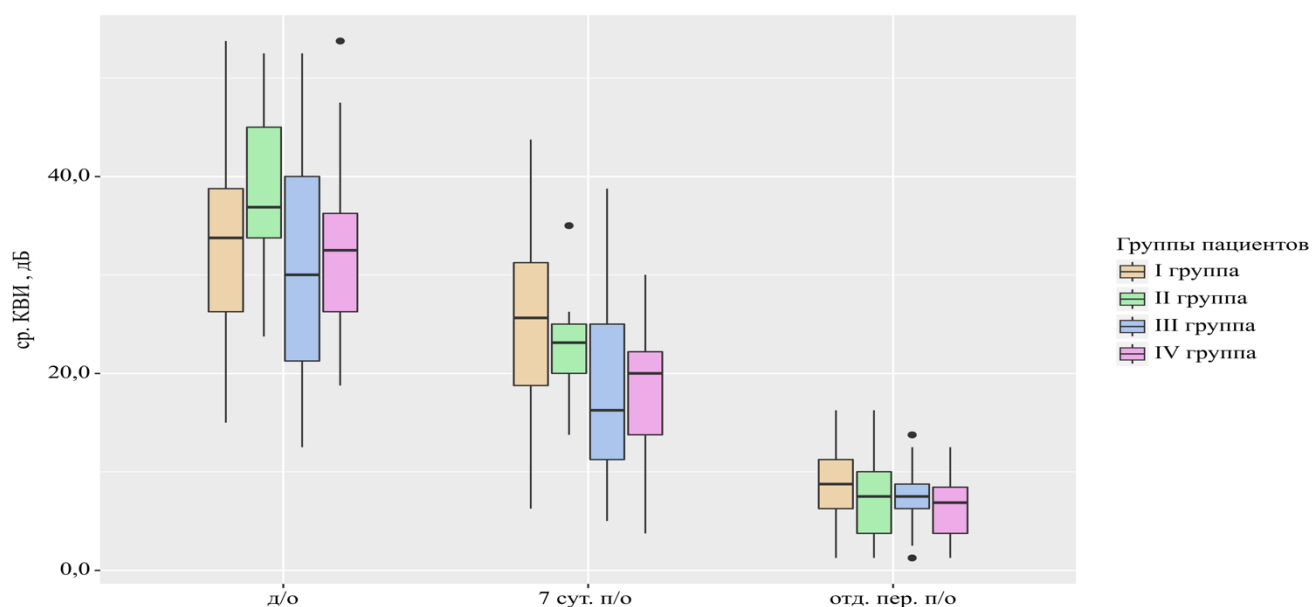


Рисунок 24 – Анализ изменений медианы показателя ср. КВИ между группами пациентов при динамическом наблюдении на всех этапах обследования, в дБ

Оценка величины ср. КВИ позволяет судить об успешности выполнения стапедопластики и его сокращение указывает на степень достижения желаемого результата. Анализируя полученные результаты в четырех группах пациентов, выявлено, что показатель ср. КВИ к седьмым суткам сокращался не зависимо от особенностей интраоперационного и послеоперационного лечения пациентов. При межгрупповом сравнении показателя ср. КВИ, полученного при обследовании в отдаленном периоде статистически значимой разницы между группами пациентов выявлено не было, а медиана данного показателя во всех группах составляла меньше 10 дБ, данный факт указывает на достижение хорошего функционального результата во всех группах не зависимо от применяемых методик.

Подводя итоги сравнения результатов аудиологического исследования между группами пациентов по показателям ср. порогов ВП., ср. порогов КП, а также анализируя изменения показателя КП на частотах 250 Гц, 500 Гц, 1 кГц, 2 кГц, 4 кГц, можно сделать вывод о том, что интратимпанально вводимый раствор дексаметазона в течение четырех суток после операции через установленный в глоточное отверстие слуховой трубы эластичный микрокатетер способствует: более выраженному понижению порогов ВП, понижению средних порогов КП, стабилизации или понижению показателей КП на всех частотах.

4.2 Сравнение результатов, полученных при обследовании периферического отдела вестибулярного аппарата между группами пациентов

Объективная оценка состояния периферического отдела вестибулярного анализатора проводилась при помощи компьютерной видеонистагмографии. Данное исследование выполнялось всем пациентам на четырех этапах: до операции, на вторые сутки после операции и на седьмые сутки после операции.

Проводилась оценка наличия спонтанного нистагма по степеням на четырех этапах и сравнивали средние значения полученных данных между группами пациентов.

Результаты изменения среднего показателя SpNy на разных этапах обследования представлены в таблице 71.

Таблица 71 – Анализ динамических изменений среднего показателя степени SpNy между группами пациентов

Группы пациентов	Изменение среднего значения степени SpNy		
	С дооперационного обследования ко 2-м суткам п/о	Со 2-х суток п/о до 7-х суток п/о	С дооперационного обследования к 7-м суткам п/о
I	+2,5	-1,1	+1,4
II	+2,4	-1,5	+0,9
III	+2,0	-1,2	+0,8
IV	+1,9	-1,5	+0,5

Из представленной выше таблицы следует, что максимальный прирост степени SpNy ко вторым суткам наблюдался в группах I (увеличение на 2,5 единиц) и II (увеличение на 2,4 единиц), где поршневая стапедопластика выполнялась мануальной техникой, то есть с применением перфораторов. К седьмым суткам наиболее выраженное сокращение степени SpNy наблюдалось у пациентов II и IV групп (уменьшение на 1,5 единиц), которые в послеоперационном периоде получали раствор дексаметазона интратимпанально. Также из предоставленной таблицы следует, что к седьмым суткам после операции рецепторный аппарат периферического отдела вестибулярного анализатора практически достиг предоперационного (нормального) состояния у пациентов IV группы, в то время как у пациентов I группы наблюдался самый медленный темп регрессии степени раздражения рецепторов вызванного стапедопластикой. На дооперационном этапе и в отдаленном послеоперационном периоде SpNy не было выявлено ни у кого.

На рисунке 25 представлен график, отражающий динамическое изменение степени SpNy на разных этапах обследования в группах пациентов.

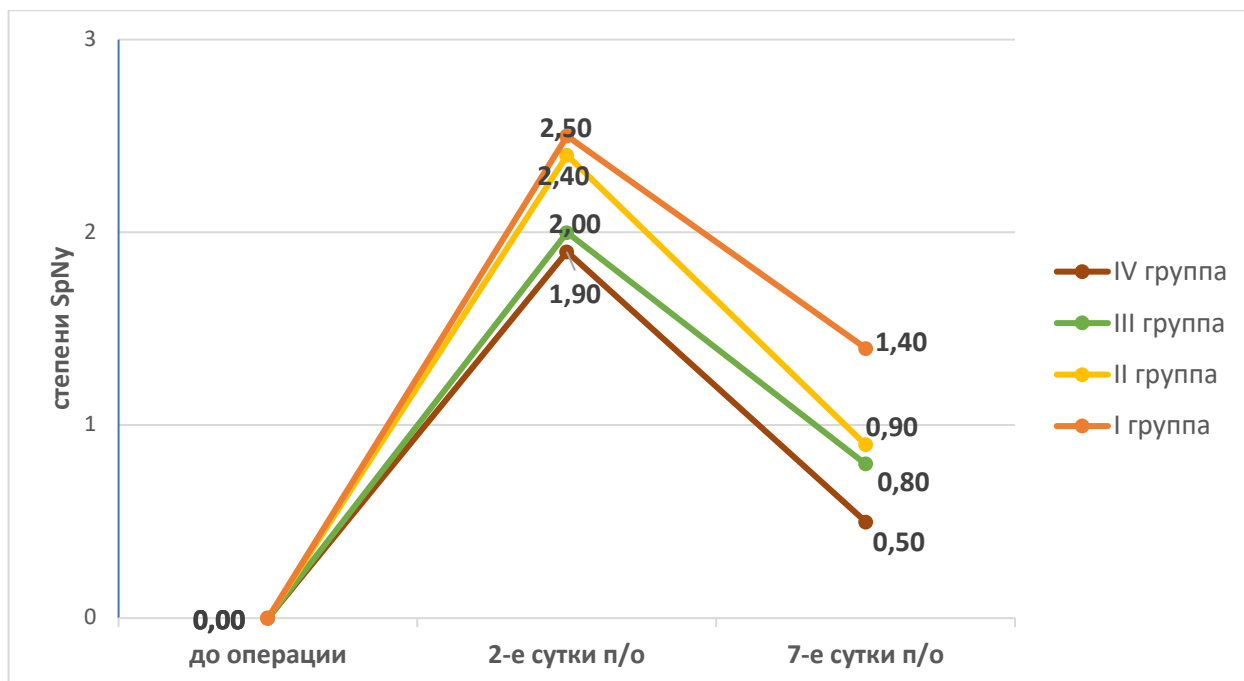


Рисунок 25 – Анализ изменений среднего значения степени SpNy на дооперационном этапе и в раннем послеоперационном периоде

Количественные критерии спонтанного нистагма (ср. СМФ и частота нистагма в секунду) позволили более точно определить закономерность изменения нистагма в послеоперационном периоде между группами пациентов. Данные изменения ср. СМФ по группам на дооперационном этапе и раннем послеоперационном периоде представлены в таблице 72, данные изменения частоты нистагма в секунду представлены в таблице 73.

На дооперационном и в раннем послеоперационном периоде (на вторые и седьмые сутки после операции) были обследованы все 173 пациента. В отдаленном послеоперационном периоде было обследовано 63 пациента. На дооперационном этапе у всех пациентов был выявлен «нулевой» базовый фон. При сравнении данных показателей на вторые и на седьмые сутки после операции были выявлены статистически значимые различия между группами пациентов ($p < 0,001$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). Динамические изменения в группах на разных этапах обследования были также статистически значимы ($p < 0,001$) (используемый метод: критерий Фридмана).

Таблица 72 – Анализ динамических изменений ср. СМФ между группами пациентов

Группы пациентов	ср.СМФ (°/с)						p
	до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
I группа	0,00 (n=42)	0,00 – 0,00	3,30 (n=42)	2,60 – 5,10	2,10 (n=42)	1,30 – 2,70	< 0,001* p до операции – 2-е сут. п/о < 0,001 p до операции – 7-е сут. п/о < 0,001 p2-е сут.п/о – 7-е сут. п/о < 0,001
II группа	0,00 (n=44)	0,00 – 0,00	2,90 (n=44)	2,30 – 3,40	1,20 (n=44)	0,00 – 1,80	< 0,001* p до операции – 2-е сут. п/о < 0,001 p до операции – 7-е сут. п/о = 0,004 p2-е сут. п/о – 7-е сут. п/о < 0,001
III группа	0,00 (n=45)	0,00 – 0,00	2,10 (n=45)	1,70 – 2,80	1,20 (n=45)	0,80 – 1,80	< 0,001* p до операции – 2-е сут. п/о < 0,001 p до операции – 7-е сут. п/о < 0,001 p2-е сут. п/о – 7-е сут. п/о < 0,001
IV группа	0,00 (n=42)	0,00 – 0,00	1,80 (n=42)	1,40 – 2,18	0,00 (n=42)	0,00 – 1,18	< 0,001* p до операции – 2-е сут. п/о < 0,001 p до операции – 7-е сут. п/о = 0,003 p2-е сут. п/о – 7-е сут. п/о < 0,001
p	–		< 0,001* p _{III – II} = 0,003 p _{III – I} < 0,001 p _{II – IV} < 0,001 p _{I – IV} < 0,001		< 0,001* p _{III – I} = 0,012 p _{II – I} < 0,001 p _{I – IV} < 0,001		–
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

Таблица 73 – Анализ динамических изменений частоты нистагма между группами пациентов

Группы пациентов	Частота SpNy/с (Гц)						р
	до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
I группа	0,00 (n=42)	0,00 – 0,00	0,70 (n=42)	0,60 – 0,80	0,30 (n=42)	0,30 – 0,40	< 0,001* р до операции – 2-е сут. п/о< 0,001 р до операции – 7-е сут. п/о< 0,001 р2-е сут. п/о– 7-е сут. п/о< 0,001
II группа	0,00 (n=44)	0,00 – 0,00	0,60 (n=44)	0,50 – 0,60	0,10 (n=44)	0,00 – 0,30	< 0,001* р до операции – 2-е сут. п/о< 0,001 р до операции – 7-е сут. п/о= 0,008 р2-е сут. п/о– 7-е сут. п/о< 0,001

Продолжение таблицы 73

III группа	0,00 (n=45)	0,00 – 0,00	0,50 (n=45)	0,40 – 0,50	0,20 (n=45)	0,20 – 0,30	$< 0,001^*$ $p_{\text{до операции} - 2\text{-е сут. п/о}} < 0,001$ $p_{\text{до операции} - 7\text{-е сут. п/о}} < 0,001$ $p_{2\text{-е сут. п/о} - 7\text{-е сут. п/о}} < 0,001$
IV группа	0,00 (n=42)	0,00 – 0,00	0,50 (n=42)	0,33 – 0,50	0,00 (n=42)	0,00 – 0,28	$< 0,001^*$ $p_{\text{до операции} - 2\text{-е сут. п/о}} < 0,001$ $p_{\text{до операции} - 7\text{-е сут. п/о}} = 0,004$ $p_{2\text{-е сут. п/о} - 7\text{-е сут. п/о}} < 0,001$
p	—		$< 0,001^*$ $p_{\text{III} - \text{II}} = 0,005$ $p_{\text{III} - \text{I}} < 0,001$ $p_{\text{II} - \text{I}} = 0,004$ $p_{\text{II} - \text{IV}} = 0,004$ $p_{\text{I} - \text{IV}} < 0,001$		$< 0,001^*$ $p_{\text{III} - \text{I}} = 0,033$ $p_{\text{II} - \text{I}} < 0,001$ $p_{\text{I} - \text{IV}} < 0,001$	—	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)							

Представленные данные в таблицах выше свидетельствуют о том, что ко вторым суткам после операции регистрировалась наиболее выраженная степень возбуждения рецепторного аппарата периферического отдела вестибулярного анализатора у пациентов всех групп. К седьмым суткам после операции была выявлена тенденция к уменьшению степени раздражения рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора также во всех группах пациентов, стремясь к нормализации показателей. Сравнивая показатели в группах между собой, было выявлено, что на вторые сутки после операции наиболее выраженное возбуждение рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора было зафиксировано у пациентов I группы, где ср. СМФ составила 3,30 °/с, частота нистагма в секунду – 0,70 Гц. Во II группе пациентов наблюдалась менее выраженная реакция ко вторым суткам после операции со стороны рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора на проведенное оперативное лечение, чем у пациентов I группы. Соответственно ср. СМФ составила 2,90 °/с, частота нистагма в секунду – 0,60 Гц. У пациентов III и IV групп по сравнению с первыми двумя были зафиксированы лучшие результаты ко

вторым суткам после стапедопластики, где ср. СМФ у пациентов III группы составила 2,10 %/с, у пациентов IV группы – 1,80 %/с, частота нистагма в секунду составила 0,50 Гц в обеих группах. При обследовании пациентов на седьмые сутки после операции не было выявлено признаков возбуждения рецепторного аппарата периферического отдела вестибулярного анализатора у пациентов IV группы. Минимальные значения количественных показателей SpNy к седьмым суткам после стапедопластики были зафиксированы у пациентов II и III групп, при этом частота нистагма у пациентов II группы составила 0,10 Гц, у пациентов III группы – 0,20 Гц, показатель ср. СМФ у пациентов обеих групп составил 1,20 %/с. Таким образом, сравнивая динамические изменения количественных показателей спонтанного нистагма, отражающие степень вызванного хирургическими манипуляциями в области подножной пластины стремени возбуждения рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора во II и III группах пациентов, отмечено, что к седьмым суткам стабилизация состояния рецепторов вестибулярного отдела внутреннего уха немного быстрее наступала у пациентов II группы. Пациенты, входящие в I группу, продемонстрировали уменьшение возбуждения рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора со вторых послеоперационных суток к седьмым суткам после операции более чем в 2 раза. Сравнивая I группу пациентов с другими тремя, выявлено, что пациенты данной группы к седьмым суткам после стапедопластики имели наибольшие показатели, характеризующие состояние рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора, а именно: ср. СМФ составил 2,10 %/с, частота нистагма в секунду – 0,30 Гц. Таким образом наиболее выраженное возбуждение рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора ко вторым суткам после стапедопластики отмечалось у пациентов I группы, наименьшее у пациентов IV группы. Количественные показатели, характеризующие SpNy у пациентов II и III групп, были меньшими чем в I группе и большими чем в IV группе. В III группе пациентов были выявлены меньшие значения показателей, отражающих состояние рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора чем во II группе пациентов. Зафиксированная тенденция изменений

рассмотренных выше показателей в группах пациентов от дооперационного этапа ко вторым суткам после операции позволяет предположить, что способ перфорирования подножной пластины стремени влияет на выраженность возбуждения рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора. Мы видим, что ко вторым суткам в группах I и II, где фенестрацию выполняли перфораторами, возникала более выраженная реакция возбуждения рецепторного аппарата вестибулярного отдела внутреннего уха, в то же время в группах пациентов III и IV реакция была менее выраженной. Данный факт позволяет судить о том, что стапедопластика с применением CO₂-лазера меньше травмирует рецепторный аппарат внутреннего уха чем стапедопластика выполненная при помощи микроинструментов. Это может быть связано с тем, что при стапедопластике с применением CO₂-лазера выставляются четкие параметры силы луча, его диаметра и глубины проникновения, что невозможно при выполнении фенестрирования подножной пластины рукой хирурга. Рассматривая группы пациентов попарно I со II (стапедопластика выполненная при помощи микроинструментов) и III с IV (стапедопластика с применением CO₂-лазера), можно сделать вывод и о действии интратимпанально вводимого дексаметазона в послеоперационном периоде. Во II группе пациентов наблюдалась менее выраженная реакция рецепторного аппарата вестибулярного отдела внутреннего уха, чем в I группе, в III группе пациентов возбуждение рецепторов вестибулярного отдела внутреннего уха было более выраженным, чем в IV группе пациентов, что указывает на отопротективное действие дексаметазона на структуры внутреннего уха. По изменениям количественных критериев SpNy к седьмым суткам после операции в группах пациентов, можно судить о темпах регресса возбуждения рецепторного аппарата вестибулярного отдела внутреннего уха, что косвенно указывает на влияние интратимпанально вводимого дексаметазона в послеоперационном периоде. Очевидно, что во всех группах пациентов полученные результаты свидетельствуют о снижении степени возбуждения рецепторного аппарата вестибулярного отдела внутреннего уха к седьмым суткам после операции. В IV группе пациентов была достигнута полная регрессия

возбуждения рецепторного аппарата периферического вестибулярного анализатора к седьмым суткам после операции, у пациентов I группы к этому же времени сохранялась наиболее выраженная реакция рецепторов периферического вестибулярного анализатора. Во II группе пациентов тенденция к уменьшению выраженности реакции возбуждения со стороны рецепторов вестибулярного отдела внутреннего уха были более значимыми по сравнению с пациентами III группы. Таким образом можно предположить, что дексаметазон, вводимый интратимпанально в послеоперационном периоде, оказывает положительное влияние на скорейшее восстановление рецепторного аппарата внутреннего уха. Анализ динамики показателя ср. СМФ представлен на рисунке 26, динамики показателя частоты нистагма в секунду представлен на рисунке 27.

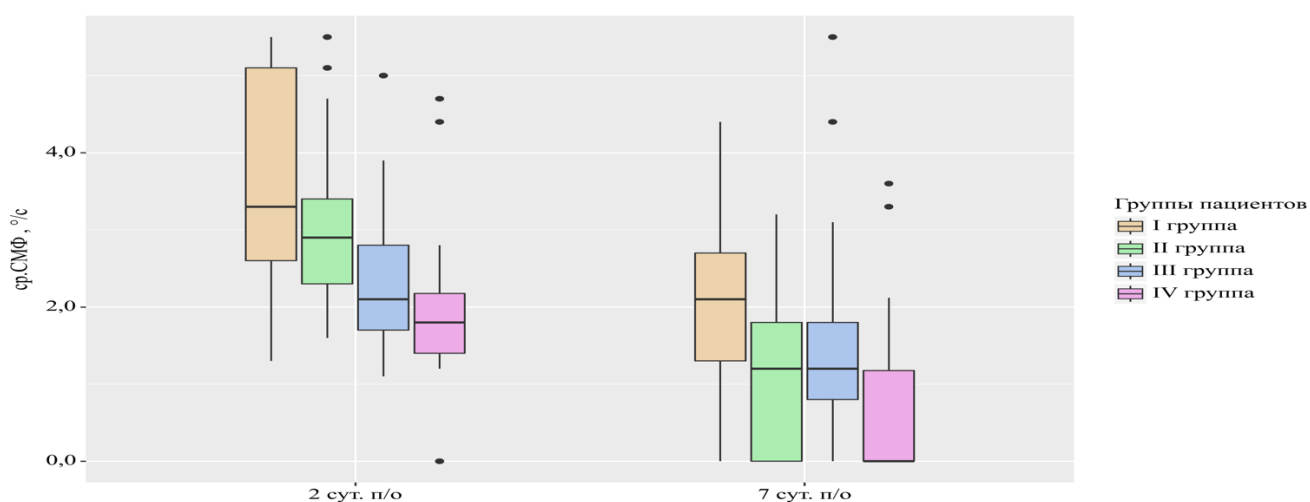


Рисунок 26 – Анализ изменений медианы показателя ср. СМФ между группами пациентов при динамическом наблюдении в раннем послеоперационном периоде,

в %/с

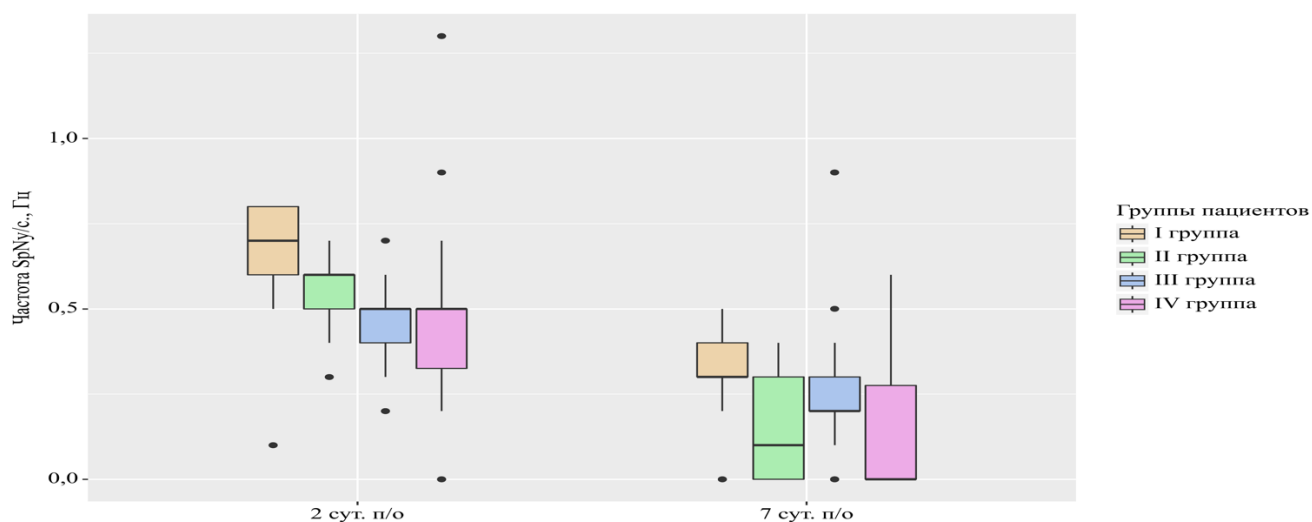


Рисунок 27 – Анализ изменений медианы показателя частоты SpNy в секунду между группами пациентов при динамическом наблюдении в раннем послеоперационном периоде, в Гц

Функция поддержания равновесия тела человека анализировалась при помощи стабилотрансформы «StabMed» (Россия). Изучался показатель качества функции равновесия (%) и скорости перемещения центра давления человека (Гц). Исследование проводилось в два этапа: сначала с открытыми глазами, затем при условии отключения одного из контролирующих органов – зрительного анализатора, то есть с закрытыми глазами. Таким образом можно косвенно судить о степени выраженности дисфункции рецепторного аппарата периферического отдела вестибулярного анализатора, на основании изменения общей картины устойчивости человека на разных этапах обследования. Данное обследование проводилось всем пациентам до операции, на вторые сутки и на седьмые после нее. В отдаленном послеоперационном периоде удалось обследовать 63 пациента, проанализировав результаты которых, имелась возможность проследить за изменением КФР с ОГ и КФР с ЗГ на каждом этапе обследования пациентов. Для оценки этого показателя использовалась разница между ними, т. е. КФР с ЗГ – КФР с ОГ. При интерпретации полученных результатов подразумевалось, что степень увеличения дельта КФР говорит о выраженности вестибулярной дисфункции.

Полученные результаты в группах, обследуемых по параметру дельта КФР отображены в таблице 74.

Таблица 74 – Анализ динамических изменений дельта КФР между группами пациентов

Группы пациенто в	дельта КФР (%)						p
	до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
I группа	9,27 (n=42)	6,96 – 10,69	14,39 (n=42)	12,61 – 17,26	15,03 (n=42)	12,33 – 17,63	<0,001* p до операции – 2-е сут. п/о <0,001 p до операции – 7-е сут. п/о <0,001
II группа	6,68 (n=44)	5,85 – 10,19	14,00 (n=44)	11,50 – 15,75	8,82 (n=44)	6,36 – 10,58	< 0,001* p до операции – 2-е сут. п/о <0,001 p до операции – 7-е сут. п/о =0,012 p2-е сут. п/о – 7-е сут. п/о < 0,001
III группа	11,02 (n=45)	6,45 – 15,32	15,18 (n=45)	8,11 – 23,00	11,29 (n=45)	6,35 – 19,26	< 0,001* p до операции – 2-е сут. п/о <0,001 p2-е сут. п/о – 7-е сут. п/о < 0,001
IV группа	9,29 (n=42)	5,74 – 13,51	14,52 (n=42)	7,27 – 16,32	9,13 (n=42)	5,33 – 12,97	< 0,001* p до операции – 2-е сут. п/о < 0,001 p2-е сут. п/о – 7-е сут. п/о < 0,001
p	0,071		0,488		<0,001* p _{II – I} <0,001 p _{I – IV} <0,001		–
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p <0,05)							

Из приведенной выше таблицы 74 следует, что статистически значимых различий между группами пациентов по показателю дельта КФР до операции (p = 0,071) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса) и на вторые сутки после нее (p = 0,488) не наблюдалось. При сравнении результатов групп между собой на седьмые сутки были установлены статистически значимые различия между ними (p < 0,001) (используемый метод: критерий Фридмана). Динамические изменения показателя дельта КФР в группах на трех этапах обследования были статистически значимыми (p < 0,001) (используемый метод: критерий Фридмана). Анализируя полученные данные в каждой из групп на разных этапах наблюдения, мы видим, что медиана показателя дельта КФР на дооперационном этапе у пациентов I группы составила 9,27%, ко вторым суткам после операции медиана показателя увеличилась и составила 14,39% (p < 0,001), на седьмые сутки после

операции медианное значение показателя дельта КФР находилось примерно на том же уровне – 15,03% ($p < 0,001$). У пациентов II группы с дооперационного уровня, который составил 6,68%, ко второму дню после стапедопластики увеличился до 14,00% ($p < 0,001$), а к седьмому дню после операции он снизился до 8,82% ($p < 0,001$) (медианные значения). В III группе пациентов исходное значение дельта КФР составило 11,02%, на второй день после стапедопластики -15,18%, на седьмой день после операции – 11,29% (медианные значения). В IV группе пациентов наблюдалось увеличение показателя дельта КФР с дооперационного уровня – 9,29% до 14,52% ко второму послеоперационному дню и снижение до 9,13% к седьмым послеоперационным суткам (медианные значения). Таким образом показатели дельта КФР, полученные при обследовании пациентов на дооперационном этапе отличались от дельта КФР, полученных при обследовании на седьмые сутки после операции в I группе пациентов на 5,76%, во II группе на 2,14%, в III группе на 0,27%, в IV группе на 0,16%. По нашему мнению, у пациентов III и IV групп были зафиксированы лучшие результаты по сравнению с двумя другими группами в связи с тем, что стапедопластика им была выполнена с применением CO₂-лазера где выставляются четкие параметры длины проникновения лазерного луча, что является более щадящим способом в отношении структур внутреннего уха нежели стапедопластика, выполненная при помощи микроинструментов. Не выявлено влияния интратимпанально вводимого раствора дексаметазона в послеоперационном периоде в отношении показателя дельта КФР. Анализ динамики показателя дельта КФР между группами пациентов в раннем послеоперационном периоде представлен на рисунке 28.

В отдаленном послеоперационном периоде функция поддержания равновесия была обследована у 63 пациентов, из которых 13 пациентов входили в I группу, 18 пациентов во II группу, в III группу 15, пациентов и в IV группу 17 пациентов.

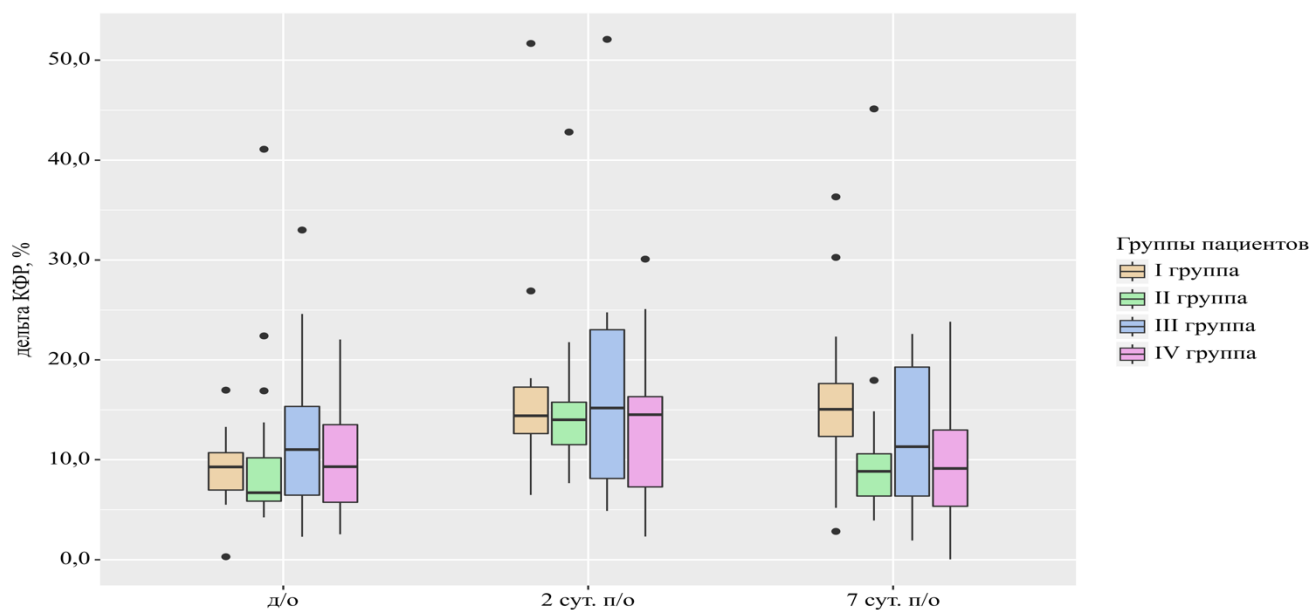


Рисунок 28 – Анализ изменений медианы показателя дельта КФР между группами пациентов при динамическом наблюдении в раннем послеоперационном периоде, в %

Из представленной таблицы 75 следует, что статистически значимых различий между группами пациентов по показателю дельта КФР до операции ($p = 0,219$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса), на вторые сутки после нее ($p = 0,736$), на седьмые сутки после операции ($p = 0,093$) и в отдаленном послеоперационном периоде ($p = 0,363$) не наблюдалось. В динамике показатель дельта КФР в группах статистически значимо изменялся. Показатель дельта КФР до операции у пациентов I группы ($n=13$) составил 9,77%, ко вторым суткам после операции показатель увеличился до 16,02%, на седьмые сутки после операции показатель дельта КФР находился примерно на том же уровне – 15,35%, в отдаленном послеоперационном периоде он составил 10,04% ($p=0,009$) (медианные значения). У пациентов II группы ($n=18$) с дооперационного уровня, который составил 8,62%, ко второму дню после стапедопластики увеличился до 14,20%, а к седьмому дню после операции он снизился до 9,24%, в отдаленном послеоперационном периоде он составил 8,56 % ($p = 0,013$) (медианные значения). В III ($n=15$) группе пациентов исходное медианное значение дельта КФР составило

14,09%, на второй день после стапедопластики -18,17%, на седьмой день после операции – 15,18%, в отдаленном послеоперационном периоде оно составило 14,55% ($p=0,001$). В IV группе ($n=17$) пациентов наблюдалось увеличение медианы показателя дельта КФР с дооперационного уровня – 11,11% до 15,47% ко второму послеоперационному дню, снижение до 9,91% к седьмым послеоперационным суткам, в отдаленном послеоперационном периоде составила 10,31% ($p=0,016$).

Таблица 75 – Анализ динамических изменений дельта КФР между группами пациентов с дооперационного периода до отдаленного послеоперационного периода

Группы пациентов	дельта КФР (%)								p
	до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		отд. пер. п/о		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
I группа	9,77 (n=13)	6,02 – 12,19	16,02 (n=13)	12,61 – 18,09	15,35 (n=13)	10,62 – 18,27	10,04 (n=13)	8,11 – 13,50	0,009
II группа	8,62 (n=18)	6,15 – 12,88	14,20 (n=18)	13,98 – 17,91	9,24 (n=18)	7,22 – 10,60	8,56 (n=18)	6,69 – 11,09	0,013
III группа	14,09 (n=15)	10,54 – 17,53	18,17 (n=15)	11,88 – 23,24	15,18 (n=15)	8,92 – 19,99	14,55 (n=15)	8,50 – 15,85	< 0,001
IV группа	11,11 (n=17)	6,44 – 14,80	15,47 (n=17)	7,81 – 17,22	9,91 (n=17)	6,31 – 13,37	10,31 (n=17)	5,59 – 13,09	0,016
p	0,219		0,736		0,093		0,365		–
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)									

Из предоставленной выше таблицы следует, что у пациентов всех групп медианное значение показателя дельта КФР возросло ко вторым суткам после операции, а к седьмым суткам после операции приблизилось к дооперационному уровню, на котором оно фиксировалось и на этапе дооперационного обследования. Помимо этого, в отдаленном послеоперационном периоде дельта КФР у пациентов четырех групп соответствовал также дооперационному уровню. Динамические изменения медианы дельта КФР на разных этапах обследования представлены на рисунке 29.

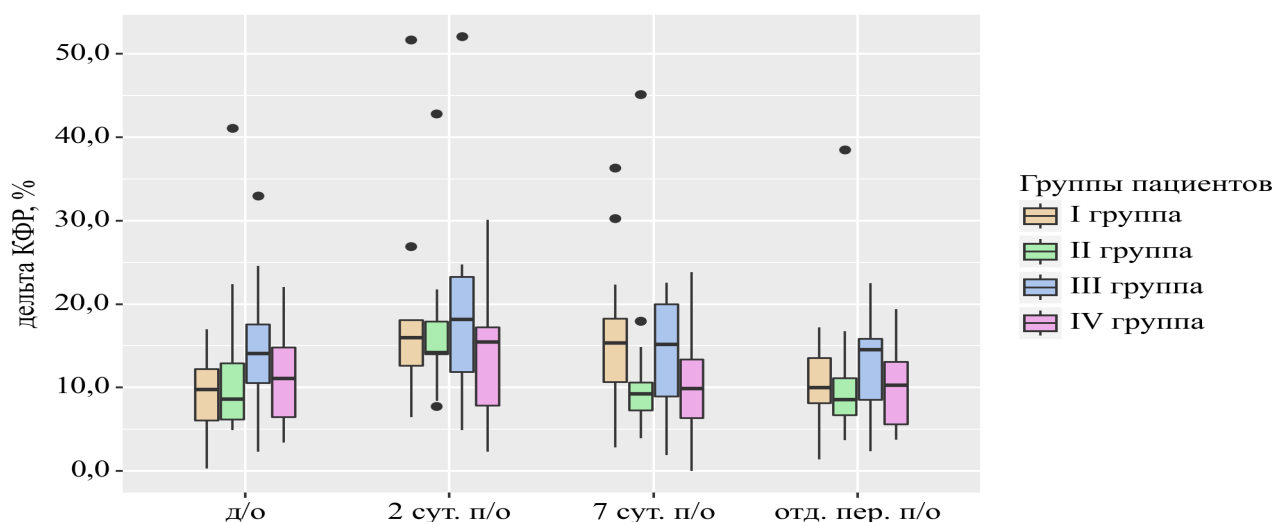


Рисунок 29 – Анализ изменений медианы показателя дельта КФР между группами пациентов при динамическом наблюдении на всех этапах обследования, в %

Анализируя показатель средней скорости перемещения центра давления стоп, мы отталкивались от того на сколько интенсивно совершает колебательные движения тело человека с открытыми (ОГ) и закрытыми глазами (ЗГ) на разных этапах наблюдения за пациентом. Подразумевается, что при выключении зрительного анализатора ослабевает контроль постуральной устойчивости и поддерживать постоянное положение тела человека становится сложнее. Проведенный анализ не выявил значимых различий между группами пациентов по показателю ср. скорость перемещения ЦД стоп с ОГ на дооперационном этапе ($p = 0,313$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса). При анализе того же показателя на вторые сутки после операции между III и II группами пациентов ($p < 0,001$), а также III и IV группами пациентов ($p < 0,001$) были установлены статистически значимые различия. Анализируя ср. скорость перемещения ЦД стоп с ОГ на седьмые сутки после операции между группами пациентов были выявлены статистически значимые различия между всеми группами пациентов ($p = 0,030$). В ходе анализа динамических изменений происходящих в разных группах пациентов, было установлено, что они статистически значимо изменялись ($p < 0,05$).

В таблице 76 представлены данные показателя ср. скорости перемещения ЦД стоп с открытыми глазами (ОГ).

Таблица 76 – Анализ динамических изменений ср. скорости перемещения ЦД стоп с ОГ между группами пациентов

Группы пациентов	ОГ ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)						p
	до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
I группа	5,04 (n=42)	4,58 – 5,63	6,12 (n=42)	5,75 – 7,28	6,21 (n=42)	5,52 – 7,19	< 0,001* p до операции –2-е сут. п/о < 0,001 p до операции –7-е сут. п/о < 0,001
II группа	5,42 (n=44)	4,65 – 6,16	5,98 (n=44)	5,34 – 6,73	5,34 (n=44)	4,86 – 6,48	< 0,001* p до операции –2-е сут. п/о < 0,001
III группа	4,84 (n=45)	4,30 – 5,36	5,32 (n=45)	4,76 – 6,12	5,68 (n=45)	4,53 – 6,23	0,006* p до операции –2-е сут. п/о = 0,045 p до операции –7-е сут. п/о = 0,009
IV группа	5,22 (n=42)	4,38 – 6,71	7,13 (n=42)	5,33 – 7,84	6,02 (n=42)	4,93 – 6,82	< 0,001* p до операции –2-е сут. п/о < 0,001 p 2-е сут. п/о –7-е сут. п/о < 0,001
p	0,313		< 0,001* p III – I < 0,001 p III – IV < 0,001		0,030* p III – I = 0,028		–
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

В I группе пациентов медиана показателя ср. скорость перемещения ЦД стоп с ОГ ко вторым суткам после операции увеличилась с 5,04 мм/с. до 6,12 мм/с., то есть возросла на 1,08 мм/с. ($p < 0,001$). У пациентов II группы медиана показателя изменилась соответственно с исходного уровня – 5,42 мм/с. до 5,98 мм/с. ко вторым суткам после операции ($p < 0,001$). Пациенты III группы ко вторым суткам стали совершать колебательные движения быстрее с открытыми глазами на 0,48 мм/с., при начальном уровне 4,84 мм/с. и возросшем ко вторым суткам до 5,32 мм/с. ($p = 0,045$) (медианные значения). В IV группе пациентов исходный уровень медианы показателя составил 5,22 мм/с., ко вторым суткам 7,13 мм/с., изменение составило 1,91 мм/с. ($p < 0,001$). Со вторых суток после операции к седьмым суткам в I группе пациентов медиана ср. скорости перемещения ЦД возросла еще на 0,09 мм/с., и составила 6,21 мм/с. ($p < 0,001$). Суммарное изменение с дооперационного уровня к седьмым суткам составило 1,17 мм/с. ($p < 0,001$). У пациентов II группы со вторых послеоперационных суток к седьмым суткам произошло уменьшение медианы показателя ср. скорости перемещения ЦД стоп с ОГ на 0,64 мм/с. ($p <$

0,001), и составила 5,34 мм/с., таким образом, отмечается восстановление этого показателя до предоперационного уровня. III группа пациентов продемонстрировала увеличение медианного значения ср. скорости перемещения ЦД стоп с ОГ со вторых послеоперационных суток к седьмым суткам на 0,36 мм/с. ($p < 0,001$) и составила 5,68 мм/сек, с дооперационного уровня к седьмым суткам после операции она увеличилась на 0,84 мм/с. ($p < 0,001$) В IV группе пациентов со вторых суток к седьмым произошло уменьшение показателя на 1,11 мм/с. ($p=0,012$) до уровня 6,02 мм/с., относительно предоперационного этапа обследования данный показатель увеличился на 0,8 мм/с. ($p < 0,001$).

Из предоставленного анализа динамики изменений показателя ср. скорости перемещения ЦД стоп с ОГ в группах пациентов отмечается, что на вторые сутки после операции данный показатель увеличился во всех группах, при этом максимально увеличился в I и IV группах (на 1,08 мм/с. и 1,91 мм/с. соответственно), во II и III группах увеличение было менее выраженным (на 0,56 мм/с. и 0,48 мм/с.). Таким образом ко вторым суткам после операции взаимосвязи между выбранным способом выполнения операции и изменением показателя ср. скорости перемещения ЦД стоп с ОГ нет, здесь прослеживается влияние стапедопластики в целом, что выражается в динамическом увеличении скорости перемещения ЦД стоп с ОГ во всех группах пациентов. К седьмым суткам в группах пациентов II и IV отмечена динамика к уменьшению скорости перемещения ЦД стоп с ОГ, в то время как в группах I и III была отмечена тенденция к его увеличению. Следовательно, можно предположить, что интратимпанально введенный дексаметазон, его местное действие, оказываемое на структуры внутреннего уха, может влиять на скорейшую компенсаторную реакцию организма в отношении нормализации функции равновесия.

В таблице 77 представлены данные показателя ср. скорости перемещения ЦД с закрытыми глазами (ЗГ) в группах пациентов.

Таблица 77 – Анализ динамических изменений ср. скорости перемещения ЦД стоп с ЗГ между группами пациентов

Группы пациентов	ЗГ ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)						p
	до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
I группа	9,57 (n=42)	8,56 – 10,47	14,22 (n=42)	12,22 – 15,97	14,07 (n=42)	12,93 – 14,95	< 0,001* p до операции –2-е сут. п/о < 0,001 p до операции –7-е сут. п/о < 0,001
II группа	9,51 (n=44)	8,84 – 10,01	12,00 (n=44)	11,35 – 13,31	10,28 (n=44)	8,67 – 11,83	< 0,001* p до операции –2-е сут. п/о < 0,001 p до операции –7-е сут. п/о < 0,001 p 2-е сут. п/о –7-е сут. п/о = 0,002
III группа	9,65 (n=45)	8,06 – 12,11	11,37 (n=45)	9,21 – 13,91	11,36 (n=45)	8,51 – 12,47	< 0,001* p до операции –2-е сут. п/о < 0,001 p 2-е сут. п/о –7-е сут. п/о < 0,001
IV группа	9,23 (n=42)	7,96 – 12,18	11,95 (n=42)	9,27 – 13,52	9,34 (n=42)	8,32 – 11,29	< 0,001* p до операции –2-е сут. п/о < 0,001 p 2-е сут. п/о –7-е сут. п/о < 0,001
p	0,858		< 0,001* p _{III – I} < 0,001 p _{II – I} = 0,010 p _{I – IV} = 0,001		< 0,001* p _{III – I} < 0,001 p _{II – I} < 0,001 p _{I – IV} < 0,001		–
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)							

В I группе пациентов медианный показатель ср. скорости перемещения ЦД стоп с ЗГ возрос на 4,65 мм/с. ко вторым суткам после операции, то есть с 9,57 мм/с. увеличился до 14,22 мм/с. (p < 0,001). К седьмым суткам в I группе медиана ср. скорости перемещения ЦД стоп с ЗГ снизилась на 0,15 мм/с., и составила 14,07 мм/с. (p < 0,001). Суммарное изменение дооперационного уровня к седьмым суткам после операции составило 4,5 мм/с. (p < 0,001). У пациентов II группы ко вторым суткам после операции показатель возрос на 2,49 мм/с., соответственно с 9,51 мм/с. до 12,00 мм/с. (p < 0,001) (медианные значения). К седьмым суткам после операции у пациентов II группы произошло снижение данного показателя на 1,72 мм/с. (p = 0,002), и составило 10,28 мм/с., то есть наблюдается увеличение этого показателя с предоперационного уровня к седьмым суткам после операции на 0,77 мм/с. (p < 0,001). У пациентов III группы ко вторым суткам после операции медиана ср. скорости перемещения ЦД стоп с ЗГ возросла на 1,72 мм/с., при начальном уровне 9,65 мм/с. и изменившемся ко вторым суткам до 11,37 мм/с. (p < 0,001). III

группа пациентов продемонстрировала уменьшение медианы показателя ср. скорости перемещения ЦД стоп с ЗГ со вторых послеоперационных суток к седьмым на 0,1 мм/с. ($p < 0,001$), которая составила 11,36 мм/с., с дооперационного уровня к седьмым суткам она увеличилась на 1,71 мм/с. ($p < 0,001$). В IV группе пациентов исходный уровень медианы показателя составил 9,23 мм/с., ко вторым суткам 11,95 мм/с., изменение составило 2,72 мм/с. ($p < 0,001$). Со вторых суток к седьмым произошло уменьшение медианы показателя на 2,61 мм/с. ($p < 0,001$) до уровня 9,34 мм/с., относительно предоперационного этапа обследования данный показатель возрос на 0,11 мм/с. ($p < 0,001$).

Из предоставленного анализа динамики изменений показателя ср. скорости перемещения ЦД стоп с ЗГ в группах пациентов становится очевидным, что на вторые сутки после операции данный показатель возрос во всех группах, при этом максимально увеличился в I группе пациентов (4,65 мм/с.), во II и IV группах увеличение было менее выраженным (2,49 мм/с. и 2,87 мм/с.). В III группе отмечается наименьший прирост этого показателя (1,72 мм/с.). Таким образом ко вторым суткам после операции не выявлено взаимосвязи между выбранным способом выполнения операции и изменением ср. скорости перемещения ЦД стоп с ЗГ, здесь прослеживается влияние стапедопластики в целом, что выражается в динамическом увеличении скорости перемещения ЦД с ЗГ во всех группах пациентов. К седьмым суткам в группах II и IV отмечена более выраженная динамика к уменьшению скорости перемещения ЦД стоп с ЗГ, в то время как в группах I и III динамика была не столь явной. Следовательно мы можем предположить, что интратимпанально вводимый раствор дексаметазона в послеоперационном периоде, его местное действие, оказываемое на структуры внутреннего уха, может оказывать способствовать более быстрой стабилизации функции равновесия тела человека. По нашему мнению, это происходит за счет того, что рецепторы периферического вестибулярного анализатора быстрее стабилизируются на фоне интратимпанального введения раствора дексаметазона, чем при внутривенном применении, соответственно нейронная импульсация быстрее восстанавливается и интегративные центры ГМ начинают получать и

обрабатывать адекватную информацию. Анализ динамики показателя ср. скорости перемещения ЦД стоп с ОГ и ср. скорости перемещения ЦД стоп с ЗГ между группами пациентов на дооперационном этапе в раннем послеоперационном периоде представлен на рисунке 30 и 31, соответственно.

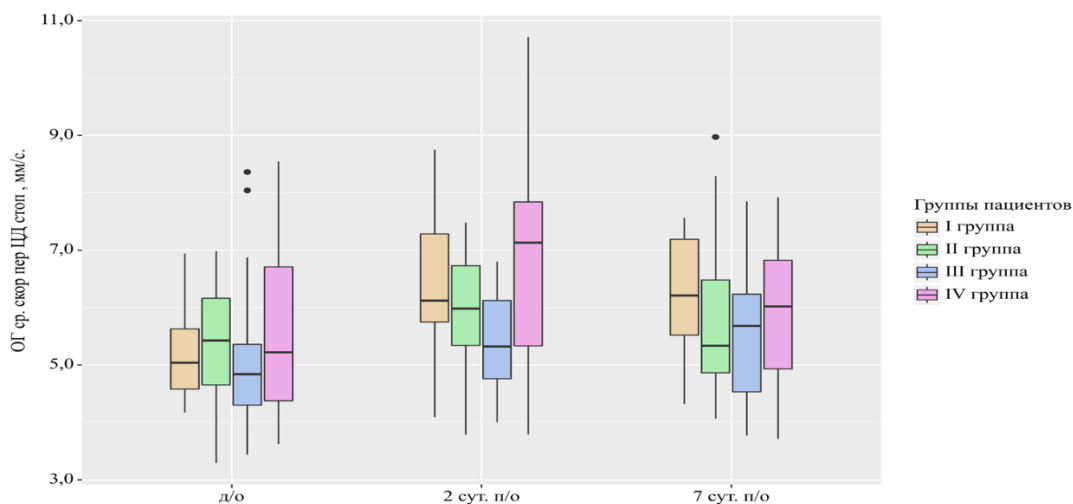


Рисунок 30 – Анализ изменений медианы показателя ср. скорости перемещения ЦД стоп с открытыми глазами между группами пациентов при динамическом наблюдении в раннем послеоперационном периоде, в мм/с

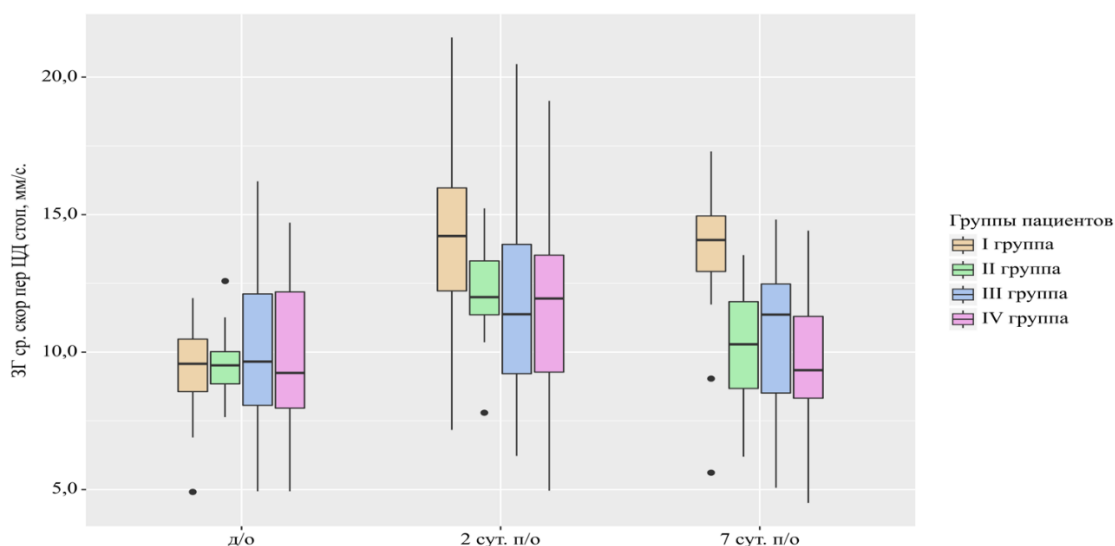


Рисунок 31 – Анализ изменений медианы показателя ср. скорость перемещения ЦД стоп с закрытыми глазами между группами пациентов при динамическом наблюдении в раннем послеоперационном периоде, в мм/с

В отдаленном послеоперационном периоде показатель ср. скорость перемещения ЦД стоп с ОГ был зафиксирован также у 63 пациентов, где 13 пациентов из I группы, 18 пациентов из II группы, 15 пациентов из III группы и 17 пациентов из IV группы. В таблице 78 представлен анализ динамики показателя ср. скорости перемещения ЦД стоп с ОГ на всех этапах наблюдения, то есть от дооперационного до отдаленного послеоперационного периода.

Таблица 78 – Анализ динамических изменений ср. скорость перемещения ЦД стоп с ОГ между группами пациентов с дооперационного периода до отдаленного послеоперационного периода

Группы пациентов	ОГ ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)								p
	до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		отд. пер. п/о		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
I группа	5,04 (n=13)	4,53 – 5,58	6,12 (n=13)	5,68 – 7,28	6,21 (n=13)	5,42 – 7,19	5,24 (n=13)	4,65 – 6,27	0,013
II группа	5,87 (n=18)	5,31 – 6,16	6,44 (n=18)	5,76 – 6,93	5,63 (n=18)	5,16 – 6,90	5,34 (n=18)	4,27 – 5,74	0,033
III группа	4,84 (n=15)	4,31 – 5,28	5,40 (n=15)	4,86 – 5,89	5,60 (n=15)	4,64 – 6,22	4,96 (n=15)	4,09 – 5,95	0,058
IV группа	5,47 (n=17)	4,84 – 6,85	7,13 (n=17)	5,33 – 7,84	6,02 (n=17)	5,16 – 6,86	5,99 (n=17)	4,43 – 6,51	0,032
p	0,151		0,048		0,504		0,191		–
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)									

Из предоставленной выше таблицы следует, что при межгрупповом сравнении результатов ср. скорости перемещения ЦД стоп с ОГ на разных сроках после операции, не выявлено статистически значимой разницы на дооперационном этапе (p = 0,151), на седьмые сутки после операции (p = 0,504) и в отдаленных сроках после операции (p = 0,191). На вторые сутки после операции были установлены статистически значимые различия между группами пациентов (p < 0,048).

Из предоставленной выше таблицы следует, что у пациентов всех групп медиана показателя ср. скорости перемещения ЦД стоп с ОГ возросла ко вторым суткам после операции, а к седьмым суткам после операции снизилась во II и IV группах, в I и III группах незначительно возросла, в отдаленном

послеоперационном периоде у пациентов четырех групп медиана показателя соответствовала дооперационному уровню, что представлено на рисунке 32.

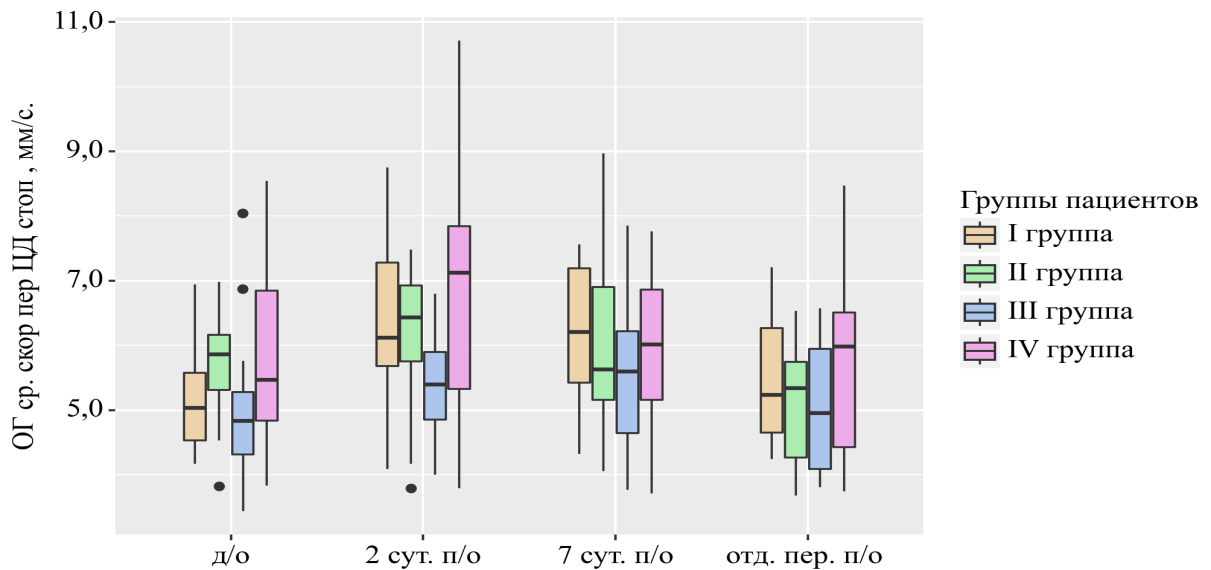


Рисунок 32 – Анализ изменений медианы показателя ср. скорость перемещения ЦД стоп с открытыми глазами между группами пациентов при динамическом наблюдении на всех этапах обследования, в мм/с

В таблице 79 представлен анализ динамики показателя ср. скорости перемещения ЦД стоп с ЗГ на всех этапах наблюдения, то есть от дооперационного до отдаленного послеоперационного периода.

Из предоставленной таблицы выше следует, что при межгрупповом сравнении результатов не выявлено статистически значимой разницы ни на дооперационном этапе ($p = 0,679$), ни на вторые сутки после операции ($p = 0,119$), ни в отдаленных сроках после операции ($p = 0,467$). На седьмые сутки после операции были установлены статистически значимые различия между группами пациентов ($p < 0,013$). Также из предоставленной ниже таблицы 79 и рисунка 32 следует, что у пациентов всех групп показатель ср. скорость перемещения ЦД стоп с ЗГ возрос ко вторым суткам после операции, к седьмым суткам после операции снизился также во всех группах, при этом наиболее выражено в группах II, III и IV групп, а в I группе снизился незначительно. В отдаленном послеоперационном

Группы пациентов	ЗГ ср. скор пер ЦД стоп (мм/с.)								р
	до операции		2-е сутки п/о		7-е сутки п/о		отд. пер. п/о		
	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	M ± SD	95% ДИ	
I группа	8,87 ± 1,69 (n=13)	7,85 – 9,89	14,30 ± 4,57 (n=13)	11,54 – 17,06	13,40 ± 3,18 (n=13)	11,48 – 15,32	10,02 ± 2,70 (n=13)	8,39 – 11,65	0,006
II группа	9,69 ± 1,28 (n=18)	9,05 – 10,33	11,98 ± 1,91 (n=18)	11,03 – 12,93	10,06 ± 1,99 (n=18)	9,06 – 11,05	8,71 ± 1,34 (n=18)	8,05 – 9,38	0,021
III группа	9,81 ± 2,74 (n=15)	8,29 – 11,33	11,52 ± 4,04 (n=15)	9,28 – 13,75	10,05 ± 3,18 (n=15)	8,30 – 11,81	9,41 ± 2,51 (n=15)	8,02 – 10,80	0,008*
IV группа	9,72 ± 2,94 (n=17)	8,21 – 11,23	11,41 ± 3,48 (n=17)	9,62 – 13,20	9,63 ± 2,87 (n=17)	8,15 – 11,10	9,13 ± 2,56 (n=17)	7,82 – 10,45	0,031
p	0,679		0,119		0,013		0,467		–
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)									

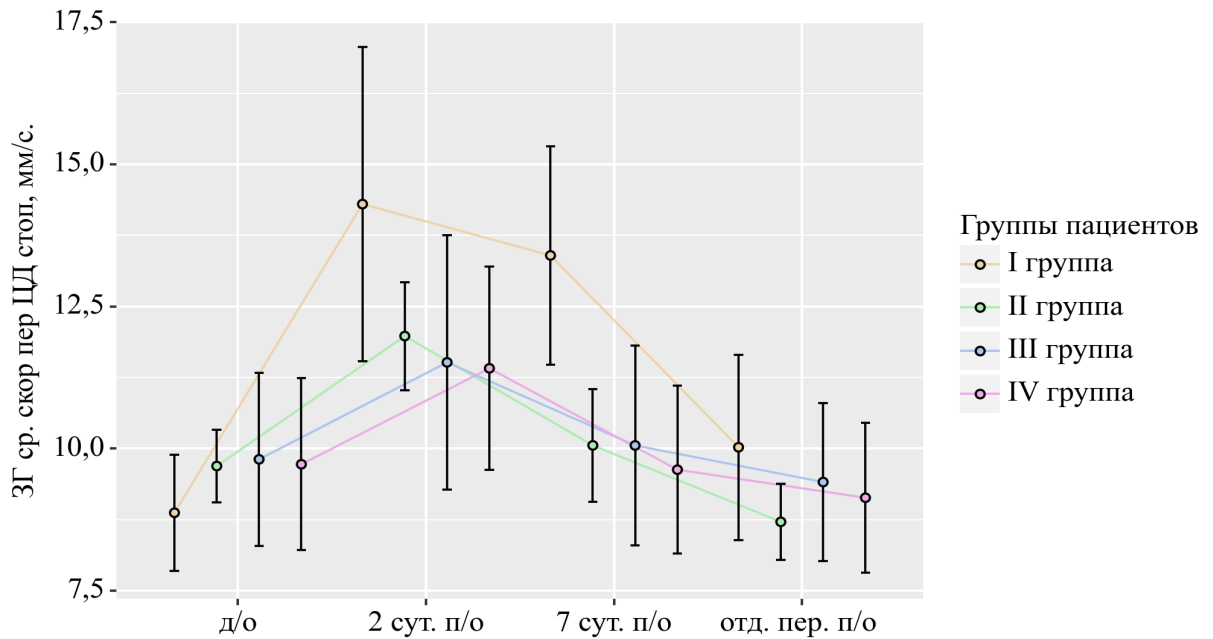


Рисунок 33 – Анализ динамики медианы показателя ср. скорости перемещения ЦД стоп с закрытыми глазами между группами пациентов при динамическом наблюдении на всех этапах обследования, в мм/с

Подводя итоги сравнения результатов вестибулометрического обследования между группами пациентов, мы можем сделать вывод о том, что, поршневая стапедопластика с применением CO₂ – лазера вызывала реакцию раздражения рецепторного аппарата у 100% пациентов, обследованных на вторые сутки после операции, однако степень раздражения структур внутреннего уха, регистрируемая ко вторым суткам после операции была практически на 1/3 меньше, чем в группах пациентов, где поршневая стапедопластика была выполнена холодным способом (микроинструментами). В группах, где стапедопластика выполнялась при помощи холодного микроинструментария раздражение рецепторного аппарата периферического вестибулярного анализатора также обнаруживалось у 100% пациентов. Также из проведенного анализа следует, что интратимпанально вводимый раствор дексаметазона в течение четырех суток после операции через установленный в глоточное отверстие слуховой трубы эластичный микрокатетер способствовал: достижению скорейшей стабилизации раздраженных (ответная реакция на проведенное хирургическое вмешательство на подножной пластине

стремени) рецепторов периферического вестибулярного анализатора. Данный факт подтверждается количественными характеристиками SpNy, полученными при проведении компьютерной VNG (изменение выраженности степени SpNy, ср. СМФ и частота SpNy). Результаты обследования функции поддержания равновесия по показателю дельта КФР говорят о том, что на изменение данного показателя влияло проведение стапедопластики любой методикой, однако в группах, где применялся СО₂-лазер реакция дестабилизации была менее выраженной, чем в группах, где стапедопластика выполнялась при помощи холодного микроинструментария. Результаты обследования функции поддержания равновесия по показателям средняя скорость перемещения ЦД стоп с ОГ и с ЗГ свидетельствуют о том, что выбор методики проведения операции не влиял на степень выраженности дестабилизации, однако интратимпанально вводимый раствор дексаметазона в послеоперационном периоде, его местное действие, оказываемое на структуры внутреннего уха способствовал более быстрой стабилизации функции равновесия тела человека.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Многолетний опыт хирургии стремени на протяжении времени своего существования и до сегодняшнего дня неразрывно связан с риском развития кохлеовестибулярных осложнений. Операции на стремени в большинстве случаев дают хороший функциональный результат, который позволяет поднять слух до социально значимого уровня. В то же время развитие в послеоперационном периоде таких осложнений как головокружение, повышение порогов звуковосприятия в некоторых случаях до полной глухоты, сохранение неудовлетворительного костно-воздушного интервала не дают покоя отохирургам и ученым-исследователям. В стремлении улучшить функциональные результаты стапедопластики у пациентов, страдающих отосклерозом, а также снизить вероятность развития послеоперационных кохлеарных и вестибулярных осложнений разрабатываются и внедряются в клиническую практику новые методики.

Исходя из проведенного анализа научной литературы в отношении имеющихся на сегодняшний день методов коррекции кохлеовестибулярных осложнений, обнаружено, что при различных патологиях внутреннего уха все большую популярность приобретает местное интратимпанальное применение ГКС. Одновременно с этим актуальной проблемой остается отсутствие методов, обеспечивающих неинвазивную и в то же время пролонгированную доставку лекарственных средств в полость среднего уха.

В поиске оптимального безопасного способа местной интратимпанальной доставки ГКС, был разработан и применен способ катетеризации глоточного отверстия слуховой трубы эластичным микрокатетером, который позволил обеспечить местную пролонгированную доставку раствора дексаметазона в полость среднего уха и соответственно к структурам внутреннего уха при этом не нарушая целостность анатомических барьеров.

Раствор дексаметазона оказывает благотворное влияние на метаболизм и обменные процессы внутреннего уха, снижая тканевую гипоксию, нормализуя

электролитный состав перилимфы и эндолимфы, уменьшая и блокируя воспалительные процессы во внутреннем ухе. Раствор дексаметазона способствует восстановлению функционирования сенсорных клеток, находящихся в состоянии парабиоза [36, 40]. Помимо этого, раствор дексаметазона оказывает положительное действие на эндокохлеарный потенциал улитки за счет нормализации процессов обмена и транспорта Са [53]. Понижение порогов КП, по мнению ряда авторов, может быть обусловлено разблокировкой овального окна, вследствие чего восстанавливается гидродинамика внутреннего уха, что в свою очередь приводит к возникновению достаточной волны базилярной мембраны и восстановлению нормального возбуждения рецепторных клеток Кортиева органа [25, 53, 223]. Существует мнение, что нормализация тканевого метаболизма, как одно из свойств дексаметазона способствует нормализации вязкости перилимфы [25, 36, 40, 53, 131, 134, 169, 172, 173, 331]. Следовательно нормализация гидродинамики внутреннего уха, нормализация плотности перилимфы, нормализация эндокохлеарного потенциала улитки, а также выход сенсорных клеток из состояния парабиоза, все это в совокупности обеспечивает достаточный периферический стимул афферентной передачи сигнала центрам ГМ.

С физиологической точки зрения, восстановление эффективной и адекватной передачи звука, а также уменьшение раздражения периферических структур вестибулярного аппарата, и, соответственно, поступление адекватного афферентного импульса к интеграционным центрам головного мозга, в совокупности положительно влияют на функцию баланса тела за счет предоставления дополнительной, адекватной информации об окружающей среде. Звук и адекватная вестибулярная импульсация выступают в роли пространственного ориентира, тем самым оказывают влияние на интеграционные центры головного мозга в совокупности с соматосенсорными системами. Таким образом происходит улучшение контроля равновесия тела в пространстве и обеспечивается лучший контроль движений [126, 318, 373, 403].

В течение последних 30 лет активно развивается хирургия с применением лазерных технологий. Методика выполнения стапедопластики с применением

лазерных технологий получила свое распространение в связи с обеспечением точных параметров при наложении перфоративного отверстия в подножной пластине стремени, а также в связи с меньшей травматизацией структур внутреннего уха за счет бесконтактного воздействия лазерного луча. В литературе встречаются работы, в которых авторы проводили сравнительный анализ послеоперационных аудиологических результатов между группами пациентов, где стапедотомия выполнялась при помощи лазера и при помощи холодного микроинструментария. Общим выводом данных исследований являлось то, что нежелательные явления, такие как сенсоневральная тугоухость, фрагментирование подножной пластины стремени, сублюксация подножной пластины стремени и другие, с большей частотой встречались в группах, где применялся холодный микроинструментарий и были редки в группах «лазерной» стапедопластики [93, 229, 264, 433].

Исходя из данных, полученных при аудиометрическом обследовании пациентов в отдаленном послеоперационном периоде, можно констатировать тот факт, что во всех группах пациентов наблюдалось статистически значимое сокращение показателя ср. КВИ ($p < 0,001$) и понижение порогов ВП ($p < 0,001$). В свою очередь отсутствие статистически значимой разницы между группами пациентов в отдаленном послеоперационном периоде по показателю ср. КВИ ($p = 0,062$) позволяет сделать вывод о достижении хорошего уровня послеоперационной прибавки слуха во всех группах пациентов и равнозначной эффективности применяемых методик. Анализируя показатели ср. КВИ к седьмым суткам после операции, зафиксированы примерно одинаковые темпы сокращения показателя ср. КВИ во всех группах пациентов, что указывает на равнозначную эффективность применяемых методик интраоперационного и послеоперационного лечения пациентов с отосклерозом.

Сравнивая полученные результаты между четырьмя группами пациентов, отмечено более выраженное понижение порогов ВП во II и IV группах к седьмым суткам после операции ($p < 0,001$) и в отдаленных сроках после операции ($p < 0,001$). Пациенты II и IV групп в послеоперационном периоде получали раствор

дексаметазона интратимпанально через установленный в глоточное отверстие слуховой трубы эластичный микрокатетер. В I и III группах также было зафиксировано статистически значимое понижение порогов ВП к седьмым суткам после операции и к отдаленному периоду обследования, однако понижение было менее выраженным чем в двух других группах. Вышеуказанные результаты позволяют сделать вывод о положительном влиянии интратимпанально вводимого раствора дексаметазона за счет уменьшения отечности тканей, минимизации развития гранулирующих тканей, снижения развития рубцово-спаечных процессов в полости среднего уха, а также сокращению сроков гомотимпанума.

Анализируя динамику изменений ср. порогов КП между группами пациентов, было обнаружено статистически значимое понижение медианного значения рассматриваемого показателя во II и IV группах пациентов к седьмым суткам после операции на 8,76 дБ и 5,00 дБ соответственно ($p < 0,001$) и в отдаленном послеоперационном периоде полученные результаты сохранялись примерно на том же уровне. Таким образом, выявлено снижение медианного значения ср. порогов КП у пациентов II и IV групп, которым интратимпанально вводился раствор дексаметазона в послеоперационном периоде. В I и III группах пациентов статистически значимого изменения показателя ср. порогов КП при обследовании на седьмые сутки и в отдаленном периоде не наблюдалось ($p = 0,077$ и $p = 0,363$ соответственно).

При исследовании изменения показателя КП в группах пациентов на частотах 250 Гц, 500 Гц, 1 кГц, 2 кГц, 4 кГц на трех этапах наблюдения, было выявлено, что на высоких частотах (4 кГц) было зафиксировано статистически значимое повышение медианного значения показателя КП в I и III группах пациентов ($p < 0,001$ и $p < 0,008$ соответственно). Пациенты данных групп в послеоперационном периоде получали раствор дексаметазона внутривенно. Одновременно с этим в группах II и IV данный показатель не имел тенденции к повышению. На частотах 2 кГц, 1 кГц, 500 Гц и 250 Гц было зафиксировано статистически значимое понижение медианных значений показателя КП у пациентов II и IV групп. В то же время у пациентов I и III групп наблюдалось либо

сохранение медианных значений показателя КП на прежнем уровне, либо его незначительное повышение, при этом в большинстве случаев изменения были статистически не значимыми.

Анализируя состояние рецепторного аппарата периферического отдела вестибулярного анализатора, на основании полученных объективных данных с помощью компьютерной видеонистагмографии, выявлено, что во всех группах пациентов на вторые сутки после операции регистрировались пиковые значения показателей (среднего показателя степени SpNy, ср. СМФ, частоты SpNy) на основании которых мы судили о степени выраженности реакции раздражения рецепторного отдела периферического вестибулярного анализатора и сделали вывод о том, какой способ хирургической ассистенции (микроинструментарий или лазер) вызывает меньшую травматизацию структур внутреннего уха. Соответственно на вторые сутки после операции в группах пациентов III и IV показатели были меньшими, чем в I и II группах пациентов. Таким образом «лазерная стапедопластика» в меньшей степени вызывает раздражение рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора, нежели манипуляции в области подножной пластины стремени выполняемые холодным микроинструментарием.

Также, проводя обследование на седьмые сутки после операции выявлены различия в темпах восстановления раздраженных рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора, в зависимости от способов послеоперационного лечения пациентов. В группах, где интратимпанально вводился раствор дексаметазона, темпы регрессии возбуждения были более выраженными, чем в двух других группах.

На седьмые сутки после операции также отмечались признаки того, что рецепторный аппарат периферического отдела вестибулярного анализатора был менее возбужден, а значит менее травмирован в группах, где мы применяли CO₂-лазер.

Таким образом рассматривая группы попарно, прослеживается влияние местно вводимого раствора дексаметазона, который способствовал более быстрому

восстановлению раздраженных структур внутреннего уха, тем самым снижая риски развития его угнетения. Полученные данные также свидетельствуют о том, что стапедопластика с применением CO_2 -лазера, дополненная пролонгированным введением дексаметазона в полость среднего уха посредством микрокатетера в раннем послеоперационном периоде, позволяет достичь наступлению скорейшей стабилизации со стороны вестибулярных структур внутреннего уха.

Функция равновесия является интегрирующей системой, получающей афферентную информацию от периферических сенсорных систем, объединяющих и анализирующих ее в высших центрах головного мозга и по эфферентным нервным волокнам передающей информацию к опорно-двигательному аппарату. Соответственно функциональное состояние каждого из периферических анализаторов (вестибулярная, зрительная, проприоцептивная) будет сказываться на функции равновесия. Отталкиваясь от этих положений, были изучены стабиллометрические показатели (дельта КФР, средняя скорость перемещения ЦД стоп с ОГ и с ЗГ), динамику их изменения в группах пациентов при обследовании на разных этапах наблюдения.

Анализируя функцию равновесия тела человека и влияния на нее стапедопластики, получены статистически значимые различия к седьмым суткам после операции между группами пациентов по показателю дельта КФР ($p < 0,001$). Показатель дельта КФР статистически значимо изменялся в группах пациентов от дооперационного периода ко вторым суткам после операции и со вторых суток после операции к седьмым суткам после операции ($p < 0,001$). Можно отметить, что в IV группе пациентов, которым стапедопластика выполнялась с применением CO_2 -лазера и в послеоперационном периоде пациенты данной группы получали интратимпанально раствор дексаметазона, показатель дельта КФР ко вторым суткам после стапедопластики увеличился на 5,23% и к седьмым суткам после операции снизился на 5,39%, что косвенно свидетельствует о достижении полной стабилизации периферического вестибулярного анализатора к моменту выписки из стационара. При этом анализ показателя дельта КФР у пациентов I группы, где стапедопластика была выполнена при помощи холодного микроинструментария со

вторых суток к седьмым не выявил тенденции к уменьшению значений. На вторые сутки после стапедопластики у пациентов всех групп было выявлено увеличение показателей дельта КФР независимо от применяемой методики.

Анализируя показатель средней скорости перемещения центра давления стоп с открытыми глазами, становится очевидным, что на вторые сутки после операции данный показатель увеличился относительно исходных значений во всех группах пациентов, при этом максимально увеличился в I и IV группах (на 1,08 мм/сек и 1,5 мм/сек соответственно), во II и III группах увеличение было менее выраженным (0,56 мм/сек и 0,48 мм/сек соответственно). Анализируя показатель средней скорости перемещения центра давления с закрытыми глазами в группах пациентов также обнаружено увеличение данного показателя во всех группах ко вторым суткам после операции, при этом максимально увеличился в I группе (4,65 мм/сек), во II и IV группах увеличение было менее выраженным (2,49 мм/сек и 2,87 мм/сек). В III группе отмечалось наименьшее увеличение этого показателя (1,72 мм/сек). Таким образом, ко вторым суткам после операции нет взаимосвязи между выбранным способом выполнения операции и изменением скорости колебательных движений тела человека, здесь прослеживается влияние стапедопластики в целом, что выражается в динамическом увеличении скорости колебательных движений тела человека с ОГ и с ЗГ во всех группах пациентов. К седьмым суткам в группах II и IV отмечена тенденция к уменьшению скорости перемещения ЦД с ОГ, в то время как в III группе динамика была менее выраженной, а в I группе и вовсе незначительной. Исходя из этого, предполагается, что интратимпанально вводимый дексаметазон, его местное действие, оказываемое на раннюю стабилизацию кохлеарных и вестибулярных структур внутреннего уха, является пусковым механизмом в отношении развития компенсаторных механизмов постурального тонуса.

Полученные результаты в группах II и IV свидетельствуют о том, что стапедопластика дополненная катетеризацией слуховой трубы с последующим введением дексаметазона интратимпанально, положительно сказывается в отношении стабилизации общего баланса тела, за счет улучшения аудиологической

картины и снижения вестибулярного раздражения. Также результаты подтверждают гипотезу о том, что нейронные импульсы, включающие в себя импульсы, исходящие от периферического вестибулярного аппарата, участвуют в улучшении равновесия за счет активации вестибуло-постурального рефлекса. Полученные нами результаты свидетельствуют в пользу того, что дексаметазон положительно сказывается на рецепторном аппарате внутреннего уха, на его обменных процессах, помимо этого положительно влияет на послеоперационные реактивные процессы, происходящие в полости среднего уха и как следствие сказывается на аудиологической картине в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отосклероз широко распространен среди населения земного шара, и затрагивает главным образом трудоспособную часть населения. Стапедопластика — это паллиативный метод хирургического лечения кондуктивной и смешанной форм тугоухости при отосклерозе. Данная операция влечет за собой улучшение слуха у пациентов с отосклерозом в 96 % случаев. Первые сообщения о появлении слухоулучшающей операции при отосклерозе стали появляться в литературе с конца XIX века. С того времени и до настоящего момента ведутся разработки различных методов выполнения ключевых и наиболее ответственных манипуляций в ходе стапедопластики, внедряются различные варианты стапедиальных протезов, применяется все более совершенный хирургический инструментарий. В последние годы все большее распространение приобретают лазерные технологии.

С момента появления стапедопластики наряду с достижением хороших функциональных результатов по слуху, поднимаются и вопросы, о высокой степени рисков развития кохлеовестибулярных нарушений в послеоперационном периоде. Риски развития глухоты в послеоперационном периоде развивается в 0,9-2% случаев, повышение порогов КП развивается в 3,5 – 5,9 % случаев, на высокие частоты приходится 10-20%, на низкие частоты 8,3%. Вестибулярные нарушения выявляются в 27– 37% случаев, одной из основных причин возникновения которых, служит неизбежность нанесения травмы отолитовому аппарату хирургическими манипуляциями ввиду крайне малого расстояния от места ключевых действий в области подножной пластины стремени к рецепторам внутреннего уха. Стоит отметить, что это лишь одна причина из множества возможных, которые были подробно рассмотрены в работе.

На протяжении всего времени существования стапедопластики отохирурги и ученые предлагают, разрабатывают и внедряют в клиническую практику различные методики и способы выполнения не только самой операции, но и подходов к послеоперационному лечению пациентов с отосклерозом, которые

могли бы снизить риски развития дисфункции рецепторов внутреннего уха в послеоперационном периоде после стапедопластики.

В данной работе проведен обзор посвященный интратимпанальному применению ГКС при различных патологиях, затрагивающих внутреннее и среднее ухо, рассмотрены имеющиеся на сегодняшний день методы доставки препаратов в полость среднего уха и к структурам внутреннего уха. Однако вопрос об оптимальном способе доставки и возможности обеспечения пролонгации действия препарата в полости среднего уха в раннем периоде после выполненной операции является открытым.

Нами был предложен способ катетеризации глоточного отверстия слуховой трубы эластичным микрокатетером позволяющий обеспечить неоднократное введение раствора дексаметазона в полость среднего уха пациентам с отосклерозом в раннем периоде после стапедопластики.

В проведенном исследовании было обследовано 173 пациента с диагнозом отосклероз. Всем пациентам была выполнена поршневая стапедопластика с диаметром перфорации в подножной пластине стремени до 0,7 мм. Пациенты были поделены на четыре группы:

- I группа пациентов, которым была выполнена поршневая стапедопластика с применением холодного микроинструментария, в частности для перфорирования подножной пластины стремени применялись перфораторы, а в послеоперационном периоде пациенты данной группы получали раствор дексаметазона системно по нисходящей схеме;

- II группа пациентов, которым также как и первым была выполнена поршневая стапедопластика с применением перфораторов, однако в послеоперационном периоде пациенты данной группы получали раствор дексаметазона 4 мг/мл интратимпанально дважды в сутки посредством установленного в глоточное отверстие слуховой трубы эластичного микрокатетера на протяжении четырех суток после операции;

- III группа пациентов, которым выполнялась стапедопластика с использованием CO₂-лазера, и перфорацию в подножной пластине стремени также

производили при помощи CO₂ – лазера, в послеоперационном периоде пациенты данной группы получали раствор дексаметазона системно по нисходящей схеме;

– IV группа пациентов которым была выполнена поршневая стапедопластика при помощи CO₂ – лазера, а именно основные манипуляции со стремением и перфорация в подножной пластине стремени были выполнены с использованием CO₂ – лазера, в послеоперационном периоде пациенты данной группы получали раствор дексаметазона 4 мг/мл интратимпанально дважды в сутки посредством установленного в глоточное отверстие слуховой трубы эластичного микрокатетера на протяжении четырех суток после операции.

В ходе проведенного исследования было выполнено комплексное обследование пациентов с отосклерозом после поршневой стапедопластики, позволяющее оценить функциональное состояние рецепторного аппарата внутреннего уха в разные сроки после операции в разных группах пациентов. Обследование пациентов проводилось в объеме тональной пороговой аудиометрии (до операции, на седьмые сутки после операции и в отдаленном периоде, через 3-6 месяцев после операции), компьютерной видеонистагмографии (до операции, на вторые и на седьмые сутки после операции, через 3-6 месяцев после операции) и компьютерной стабилотрии (до операции, на вторые и на седьмые сутки после операции, через 3-6 месяцев после операции).

Ниже приведены данные полученные аудиологическом обследовании пациентов.

В группах пациентов II и IV зафиксировано статистически значимое понижение показателя ср. порогов КП от дооперационного уровня к седьмым суткам после операции ($p < 0,001$) и сохранение показателей на том же уровне к отдаленным срокам после операции ($p < 0,001$). Соответственно медиана показателя ср. порогов КП у пациентов II группы на дооперационном этапе составила 16,88 дБ [11,25 – 28,75], на седьмые сутки 8,12 дБ [2,50 – 17,50] и к отдаленному периоду 10,00 дБ [3,75 – 17,50]. У пациентов IV группы медиана показателя ср. порогов КП на дооперационном этапе составила 21,25 дБ [15,31 – 32,81], на седьмые сутки 16,25 дБ [5,62 – 24,69] и к отдаленному периоду 16,25 дБ

[5,94 – 24,38]. Что свидетельствует о незначительном понижении ср. порогов КП к седьмым суткам и стабилизации показателей в отдаленном послеоперационном периоде в группах пациентов, которым интратимпанально вводился раствор дексаметазона на протяжении четырех суток после выполнения поршневой стапедопластики. Одновременно с этим, в группах I ($p = 0,077$) и III ($p = 0,363$) показатель ср. порогов КП статистически значимо не изменялся. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что интратимпанально вводимый раствор дексаметазона в раннем послеоперационном периоде пациентам с отосклерозом после стапедопластики через установленный в глоточное отверстие слуховой трубы эластичный микрокатетер обладает стабилизирующим эффектом в отношении рецепторного аппарата улитки.

Анализ изменений показателя порогов КП на каждой из частот (250 Гц, 500 Гц, 1000 Гц, 2000 Гц и 4000 Гц) по отдельности в группах пациентов выявил, что изменение, а именно понижение данного показателя в группах II и IV на частотах 250 Гц ($p < 0,001$), 500 Гц ($p < 0,001$), 1000 Гц ($p < 0,001$), 2000 Гц ($p < 0,001$), на частоте 4000 Гц только во II группе пациентов ($p = 0,013$) было статистически значимым.

Соответственно в группе II на частоте 250 Гц медиана порогов КП на дооперационном этапе составила 10,00 дБ [0,00 – 20,00], на седьмые сутки 0,00 дБ [-5,00 – 5,00] и к отдаленному периоду 0,00 дБ [0,00 – 10,00]. В группе IV на частоте 250 Гц медиана порогов КП на дооперационном этапе составила 12,50 дБ [5,00 – 15,00], на седьмые сутки 5,00 дБ [-10,00 – 10,00] и к отдаленному периоду 5,00 дБ [-5,00 – 10,00]. В группе III на частоте 250 Гц показатель порогов КП статистически значимо не изменялся ($p = 0,443$), в то время как в I группе медиана порогов КП на частоте 250 Гц статистически значимо повысилась с 5,00 дБ [0,00 – 10,00] на дооперационном этапе, до 10,00 дБ [0,00 – 15,00] к седьмым суткам и до 10,00 дБ [5,00 – 10,00] к отдаленному периоду после операции.

На частоте 500 Гц в группе II медиана порогов КП на дооперационном этапе составила 17,50 дБ [10,00 – 30,00], на седьмые сутки 2,50 дБ [0,00 – 20,00] и к отдаленному периоду 5,00 дБ [0,00 – 15,00]. В группе IV на частоте 500 Гц медиана

порогов КП на дооперационном этапе составила 15,00 дБ [10,00 – 20,00], на седьмые сутки 5,00 дБ [0,00 – 17,50] и к отдаленному периоду 10,00 дБ [0,00 – 18,75]. В группах I с и III ($p = 0,991$) статистически значимых изменений на частоте 500 Гц не выявлено.

На частоте 1000 Гц в группе II медиана порогов КП на дооперационном этапе составила 20,00 дБ [10,00 – 25,00], на седьмые сутки 5,00 дБ [0,00 – 10,00] и к отдаленному периоду 10,00 дБ [5,00 – 15,00]. В группе IV на частоте 1000 Гц медиана порогов КП на дооперационном этапе составила 20,00 дБ [15,00 – 23,75], на седьмые сутки 10,00 дБ [5,00 – 18,75] и к отдаленному периоду 15,00 дБ [5,00 – 20,00]. В группах I ($p = 0,409$) и III ($p = 0,937$) статистически значимых изменений на частоте 1000 Гц не выявлено.

На частоте 2000 Гц в группе II медиана порогов КП на дооперационном этапе составила 17,50 дБ [15,00 – 35,00], на седьмые сутки 12,50 дБ [5,00 – 20,00] и к отдаленному периоду 12,50 дБ [5,00 – 25,00]. В группе IV на частоте 2000 Гц медиана порогов КП на дооперационном этапе составила 27,50 дБ [10,00 – 45,00], на седьмые сутки 25,00 дБ [6,25 – 35,00] и к отдаленному периоду 20,00 дБ [6,25 – 30,00]. В группе I ($p = 0,957$) статистически значимых изменений на частоте 2000 Гц не выявлено. В группе III медиана порогов КП на частоте 2000 Гц оставалась на том же уровне при обследовании на всех этапах наблюдения ($p < 0,001$).

На частоте 4000 Гц в группе II медиана порогов КП на дооперационном этапе составила 15,00 дБ [10,00 – 25,00], на седьмые сутки 10,00 дБ [5,00 – 25,00] и к отдаленному периоду 10,00 дБ [5,00 – 25,00] ($p=0,013$). В группе IV на частоте 4000 Гц статистически значимых изменений не наблюдалось ($p = 0,127$). Одновременно с этим в группах I и III медиана порогов КП имела тенденцию к повышению: в группе I на дооперационном этапе составила 15,00 дБ [10,00 – 25,00], на седьмые сутки 25,00 дБ [10,00 – 30,00] и к отдаленному периоду 20,00 дБ [10,00 – 30,00]; в группе III на дооперационном этапе составила 15,00 дБ [10,00 – 25,00] ($p=0,001$), на седьмые сутки 20,00 дБ [10,00 – 35,00] и к отдаленному периоду 20,00 дБ [10,00 – 30,00] ($p=0,008$).

Соответственно, анализируя изменения показателя медианы порогов КП на различных частотах по отдельности можно сделать вывод о том, что интратимпанально вводимый дексаметазон в раннем послеоперационном периоде способствует стабилизации функционирования нейроэпителиальных клеток улитки в послеоперационном периоде после стапедопластики и в то же время служит профилактикой повышения порогов восприятия по кости на высоких частотах.

Проведенный анализ показателя ср. КВИ указывает на то, что стапедопластика в целом приводит к сокращению ср. КВИ ($p < 0,001$) во всех группах пациентов, одновременно с этим, сравнивая показатели между группами, полученные в отдаленном периоде после операции выявлено отсутствие статистически значимой разницы между данными показателями в группах ($p=0,062$), одновременно с этим медиана показателя ср. КВИ в отдаленном периоде во всех группах не превышает 8,75 дБ [6,25 – 11,25], что указывает на достижение хорошей прибавки слуха и равноценной эффективности рассматриваемых в данной работе методик сочетающих особенности интраоперационного пособия и послеоперационного лечения в отношении сокращения показателя ср. КВИ.

Анализ динамики показателей средних порогов ВП в послеоперационном периоде показал, что в группе II наблюдалось статистически значимое снижение порогов ВП на 24% по сравнению с группой I на седьмые сутки после операции ($p < 0,001$), а к отдаленному периоду на 21,79% ($p < 0,001$) по сравнению с дооперационными показателями. В группе IV наблюдалось статистически значимое снижение данного показателя на 13,6% по сравнению группой III к седьмым суткам после операции ($p < 0,001$), а к отдаленному периоду на 16,28% ($p < 0,001$). Данный факт, по нашему мнению, обусловлен местным действием раствора дексаметазона, что проявляется в уменьшении отека тканей, сокращении фазы воспаления и, следовательно, ведет к снижению активности формирования грануляционной ткани, улучшению дренажной и вентиляционной функций слуховой трубы. Важно отметить, что механическое воздействие введения раствора дексаметазона в барабанную полость в течение четырех суток после

поршневой стапедопластики, сокращает сроки гевотимпанума. Данный факт согласуется с отомикроскопической картиной, выявляемой на седьмые сутки после операции у пациентов II и IV групп (серый цвет барабанной перепонки, подвижность барабанной перепонки при глотке).

Данные, полученные при проведении компьютерной видеонистагмографии отражают реакцию рецепторов периферического отдела вестибулярного аппарата, которая возникла в ответ на проведенное оперативное лечение тем или иным способом, а также позволяют выявить отклик на применяемые методики лечения в послеоперационном периоде.

Соответственно анализ динамических изменений среднего показателя степени SpNy между группами пациентов показал, что на вторые сутки после операции у большинства пациентов I группы наблюдался горизонтальный SpNy III степени в сторону оперированного уха, повышение среднего значения степени SpNy составило + 2,5 единицы ко вторым суткам, примерно у половины пациентов II группы регистрировался SpNy III степени, а у второй половины SpNy II степени, о чем свидетельствует повышение среднего значения степени SpNy у пациентов II группы на + 2,4 единицы, у большинства пациентов III и IV групп преобладал SpNy II степени, на что указывает повышение среднего значения степени SpNy у пациентов III группы на + 2,0 единицы и у пациентов IV группы на +1,9 единиц. Со вторых суток после стапедопластики к седьмым суткам после операции во всех группах пациентов прослеживалась положительная динамика, а именно стабилизация состояния рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора, о чем свидетельствует уменьшение степени SpNy у большинства пациентов в группах I (-1,1) и III (-1,2) на одну степень к седьмым со вторых послеоперационных суток, а у большинства пациентов групп II (-1,5) и IV (-1,5) на две степени со вторых послеоперационных суток к седьмым.

Анализ изменения количественных показателей SpNy, таких как ср. СМФ и частота SpNy в секунду позволил более точно проследить реакцию рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора на применяемую методику выполнения поршневой стапедопластики с использованием холодного

микроинструментария или СО₂-лазера, а также проследить зависимость динамического изменения состояния рецепторов периферического вестибулярного анализатора в ответ на применяемую методику лечения в раннем послеоперационном периоде.

Полученные данные показателя ср. СМФ при обследовании пациентов на вторые сутки после операции, указывают на то, что среди четырех групп самая выраженная реакция возбуждения рецепторного аппарата периферического отдела вестибулярного анализатора была выявлена у пациентов I группы, а медиана показателя ср. СМФ составила 3,30 °/с [2,60-5,10], что превышало показатели других групп как минимум на 12,1%, сравнивая с результатами II группы ($p < 0,001$), как максимум на 45,5%, сравнивая с результатами IV группы ($p < 0,001$). В группе пациентов II медиана показателя ср. СМФ была также выше, чем в группах III и IV, где перфорацию в подножной пластине стремени выполняли при помощи СО₂-лазера, и составляла 2,90 °/с [2,30-3,40], что было выше на 27,6 % по сравнению с результатами пациентов III группы ($p = 0,003$) и выше 37,9% по сравнению с результатами пациентов IV группы ($p < 0,001$). В соответствии с полученными данными можно предположить, что в группах пациентов, которым для выполнения перфорации в подножной пластине стремени применялся перфоратор реакция возбуждения рецепторов периферического отдела вестибулярного отдела была более интенсивной. Анализируя изменения показателя ср. СМФ в группах пациентов при обследовании на седьмые сутки после операции отчетливо прослеживается стабилизирующее влияние интратимпанально вводимого раствора дексаметазона пациентам с отосклерозом после стапедопластики, что проявляется в том, что у пациентов II группы по отношению к пациентам I группы снижение ср. СМФ со вторых суток к седьмым суткам после операции было интенсивнее почти в 2 раза ($p < 0,001$) и у пациентов IV группы по отношению к пациентам III группы наблюдалось снижение показателя ср. СМФ со вторых суток к седьмым суткам после операции в 2 раза ($p < 0,001$).

Аналогичные изменения выявлены и по показателю частота SpNy/c, соответственно при обследовании пациентов на вторые сутки после операции, самая выраженная реакция возбуждения рецепторного аппарата периферического отдела вестибулярного анализатора по показателю частота SpNy/c была выявлена у пациентов I группы и медиана данного показателя составила 0,70 Гц [0,60-0,80], что превышало показатели других групп как минимум на 14,3%, сравнивая с результатами II группы ($p=0,004$), а как максимум на 28,6%, сравнивая с результатами III и IV групп ($p< 0,001$). В группе пациентов II медиана показателя частоты SpNy/c была также выше, чем в группах III и IV, где перфорацию в подножной пластине стремени выполняли при помощи CO₂-лазера, и составляла 0,60 Гц [0,50-0,60], что было выше на 16,7 % по сравнению с результатами пациентов III группы ($p=0,005$) и по сравнению с результатами пациентов IV группы ($p=0,004$). Полученные данные согласуются с результатами показателя ср. СМФ и свидетельствуют о том, что применение CO₂-лазера для перфорации подножной пластины стремени влечет за собой менее выраженную реакцию возбуждения рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора. Анализ динамических изменений показателя частоты SpNy/c в группах пациентов при обследовании на седьмые сутки после операции опять же наглядно показал, что стабилизация рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора наступала скорее, в группах пациентов, которым интратимпанально вводился раствор дексаметазона в раннем послеоперационном периоде. Соответственно у пациентов II группы по отношению к пациентам I группы наблюдалось снижение частоты SpNy/c со вторых суток к седьмым суткам после операции больше на 26,2% ($p< 0,001$), а у пациентов IV группы по сравнению с пациентами III группы снижение частоты SpNy/c со вторых суток к седьмым суткам было больше на 40% ($p< 0,001$).

В отдаленном послеоперационном периоде признаков раздражения рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора не было выявлено ни у одного пациента.

Проведен анализ изменения состояния функции равновесия у пациентов с отосклерозом после стапедопластики. Функция равновесия представляет из себя интеграционный центр (высшие центры головного мозга), анализирующий поступающую афферентную информацию от периферических сенсорных отделов (вестибулярная, зрительная, проприоцептивная системы) и далее передающую эфферентную информацию на опорно-двигательный аппарат человека. В случае, когда один или несколько из периферических анализаторов меняют свое функциональное состояние, функция равновесия будет также реагировать. Проанализированы стабиллометрические показатели: дельта КФР, средняя скорость перемещения ЦД стоп с ОГ и с ЗГ.

На седьмые сутки после операции были обнаружены статистически значимые различия между группами пациентов по показателю дельта КФР ($p < 0,001$). Динамическое изменение показателя в группах пациентов в процессе наблюдения от дооперационного периода ко вторым суткам после операции и со вторых суток после операции к седьмым суткам после операции было также статистически значимым ($p < 0,001$). При обследовании пациентов на вторые сутки после операции дельта КФР увеличивался во всех группах не зависимо от применяемой методики. Одновременно с этим обращает на себя внимание, что в группе пациентов I, где перфоративное отверстие в подножной пластине стремени выполнялось перфораторами, тенденции к стабилизации данного показателя к седьмым суткам после операции не выявлено. В то же время обнаружено, что показатель дельта КФР у пациентов в IV группы к седьмым суткам вернулся к дооперационному уровню, что косвенно указывает на достижение стабилизации функций периферического отдела вестибулярного анализатора у пациентов, которым фенестрация подножной пластины стремени была произведена CO_2 -лазером и в раннем послеоперационном периоде раствор дексаметазона вводился интратимпанально. Анализ показателей средней скорости перемещения центра давления стоп с открытыми глазами и с закрытыми глазами показал, что во всех группах на вторые сутки после операции независимо от применяемой методики наблюдалось увеличение рассматриваемых показателей. Данный факт позволяет

сделать вывод о том, что стапедопластика в целом ухудшает функционирование периферического отдела вестибулярного анализатора, а следовательно, и негативно сказывается на состоянии функции равновесия. В то же время при обследовании пациентов на седьмые сутки после операции в группах II и IV выявлены изменения показателя скорости перемещения ЦД стоп с ОГ, которые позволяют также судить о стабилизирующем влиянии интратимпанально вводимого раствора дексаметазона на рецепторный аппарат внутреннего уха, и как следствие достижение стабилизации функции равновесия в более короткие сроки.

Результаты проведенного исследования подтверждают эффективность интратимпанального применения дексаметазона в раннем послеоперационном периоде у пациентов с отосклерозом после стапедопластики. Разработанная методика может применяться с целью профилактики возникновения нежелательных кохлеовестибулярных осложнений в раннем послеоперационном периоде. В качестве безопасного и физиологичного метода интратимпанального введения дексаметазона может рассматриваться пролонгированная катетеризация глоточного отверстия слуховой трубы эластичным микрокатетером.

Полученные данные свидетельствуют о том, что стапедопластика с применением CO₂-лазера, дополненная пролонгированным введением дексаметазона в полость среднего уха посредством микрокатетера в раннем послеоперационном периоде, позволяет достичь лучших результатов (по сравнению с другими группами). По нашим наблюдениям, наиболее предпочтительным способом операции на стремени, при возможности выбора, является «лазерная стапедопластика». В случае если оснащение стационара не позволяет прибегнуть к лазерным технологиям, классическую стапедопластику целесообразно дополнять пролонгированной катетеризацией слуховой трубы с последующим введением дексаметазона в полость среднего уха.

ВЫВОДЫ

1. Пролонгированная трансназальная катетеризация слуховой трубы микрокатетером через глоточное отверстие у пациентов с отосклерозом в раннем периоде после стапедопластики позволяет обеспечить доставку дексаметазона в полость среднего уха без выполнения дополнительных инвазивных манипуляций, что интраоперационно подтверждается заполнением барабанной полости раствором, вводимым через катетер в объеме 0,7 мл. в 100% случаях.

2. Интратимпанальный способ введения раствора дексаметазона обеспечивает более быструю стабилизацию возбудимости рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора, в сравнении с внутривенным способом (к седьмым суткам ср. СМФ ниже, как минимум на 22%, частота SpNy/c на 26%), отсутствие повышения порогов КП на частоте 4000Гц ($p < 0,05$) и ср. порогов КП ($p < 0,05$) в сравнении с повышением данных показателей при внутривенном способе введения.

3. Комплексный подход к выполнению поршневой стапедопластики с применением CO₂-лазера в сочетании с пролонгированным интратимпанальным способом доставки раствора дексаметазона на протяжении четырех суток после операции через установленный в глоточное устье слуховой трубы микрокатетер обеспечивает стабилизацию порогов КП ($p < 0,001$), меньшую, в сравнении с другими группами, интенсивность послеоперационного возбуждения рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора на вторые сутки (ср. СМФ меньше на 14,3% ($p < 0,001$), частота SpNy/c на 16,7% ($p \leq 0,004$)), достижение к седьмым суткам после операции стабильного состояния рецепторов вестибулярного отдела внутреннего уха ($p < 0,001$), чего не наблюдалось в других группах к этому времени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью стабилизации функционального состояния внутреннего уха пациентам с отосклерозом после стапедопластики целесообразным является применение пролонгированной трансназальной катетеризации слуховой трубы эластичным микрокатетером через глоточное отверстие для интратимпанальной доставки раствора дексаметазона 4 мг/мл в полость среднего уха дважды в сутки объемом не менее 0,7 мл. на протяжении четырех суток после операции.

2. С целью минимизации интраоперационной травматизации структур внутреннего уха при стапедопластике целесообразно использование СО₂-лазера для наложения перфоративного отверстия в подножной пластине стремени.

3. Применение пролонгированной трансназальной катетеризации слуховой трубы эластичным микрокатетером через глоточное отверстие для обеспечения интратимпанальной доставки раствора дексаметазона является более предпочтительным по сравнению с другими имеющимися на сегодняшний день способами интратимпанальной доставки препаратов в связи со своей малой инвазивностью и простотой исполнения.

4. При наличии противопоказаний к системному применению ГКС предпочтение стоит отдавать местному действию ГКС доставленным интратимпанально при помощи пролонгированной трансназальной катетеризации слуховой трубы мягким микрокатетером через глоточное отверстие.

5. С целью контроля и предупреждения прогрессирования возбудимости рецепторов периферического отдела вестибулярного анализатора в раннем послеоперационном периоде, а также своевременной коррекции дисфункции рецепторов внутреннего уха в раннем послеоперационном периоде целесообразно выполнять компьютерную видеонистагмографию на вторые и седьмые сутки после операции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГКС – глюкокортикостероиды

ГР – глюкокортикостероидный рецептор

ср. СМФ – средняя скорость медленной фазы нистагма

ГГНС– гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система

КВИ – костно-воздушный интервал

КП – костная проводимость

ВП – воздушная проводимость

ВНГ – компьютерная видеонистагмография

ТПА – тональная пороговая аудиометрия

ср. КВИ – средний показатель костно-воздушного интервала

ЦД – центр давления

ОГ – открытые глаза

ЗГ – закрытые глаза

SpNy – спонтанный нистагм

ЭОГ– электроокулография

КТ – компьютерная томография

HU – единицы Hounsfield

ДППГ – доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альтернативные методы доставки стероидов в среднее ухо при лечении острой сенсоневральной тугоухости / В.М. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, С.В. Морозова [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – № 6. – С. 85–89.
2. Альтман, Я.А. Руководство по аудиологии / Я.А. Альтман, Г.А. Таварткиладзе. – М.: ДМК Пресс, 2003. – 320 с.
3. Аткарская, А.А. Хирургическое лечение тугоухости при отосклерозе / А.А. Аткарская. – М.: Медгиз, 1956. – 139 с.
4. Бабский, Е.Б. Новый способ исследования устойчивости стояния человека / Е.Б. Бабский, В.С. Гурфинкель, Э.Л. Ромель // Физиология человека. – 1955. – Т. 12, № 3. – С. 423–426.
5. Блувштейн, Г.М. Значение асимметрии слуха в диагностике тугоухости отосклеротического генеза / Г.М. Блувштейн // Вестник оториноларингологии. – 1974. – № 6. – С. 103–104.
6. Вавилова, А.А. Функциональное состояние вестибулярной системы у больных отосклерозом до и после стапедопластики: автореферат дис. ... канд. мед. наук / А.А. Вавилова. – СПб., 2002. – 22 с.
7. Вишняков, В.В. Современные высокоэнергетические лазерные технологии при хирургическом лечении больных отосклерозом / В.В. Вишняков, В.М. Свистушкин, Э.В. Синьков // Вестник оториноларингологии. – 2017. – Т. 82, № 1. – С. 56–58.
8. Головокружение / Л.М. Луксон, М.Р. Дикс, Дж. Д. Худ [и др.]; Под ред. М. Р. Дикса, Дж. Д. Худа; Пер. с англ. Б. Н. Безденежных. – 2-е изд., стер. – Москва : Медицина, 1989. – 478 с.
9. Гюсан, А.О. Избранные клинические лекции по оториноларингологии / А.О. Гюсан. – М.: Медицинская книга, 2014. – 208 с.
10. Дворянчиков, В.В. Симультанная хирургия хронических гнойных средних отитов : одномоментная риноотохирургия : автореферат дис. ... доктора

медицинских наук : 14.00.04 / В.В. Дворянчиков; Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2006. – 33 с.

11. Диагностика и лечение различных форм отосклероза: методические рекомендации / А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, Е.В. Гаров, Л.В. Белякова [и др.]. – М.: [б.и.], 2014. – 28 с.

12. Диагностика и хирургическое лечение пациентов с отосклерозом в Приморском крае / Е.А. Гиулифанов, Б.А. Лепейко, Л.Б. Ардеева [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2018. – № 3. – С. 25–28.

13. Дондитов, Д.Ц. Функциональные результаты хирургического и инактивирующего лечения отосклероза : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.04 / Дондитов Даба-Цырен Цыденжапович; Моск. НИИ уха, горла и носа. – Москва, 2000. – 21 с.

14. Еловигов, А.М. Диагностическое значение зубца Кархарта при отосклерозе / А.М. Еловигов // Пермский медицинский журнал. – 2012. – Т. 29, № 3. – С. 79–83.

15. Еловигов, А.М. Медико-демографическая характеристика больных отосклерозом в Пермском крае / А.М. Еловигов, М.Я. Подлужная // Российская оториноларингология. – 2010. – № 3 (46). – С. 73–78.

16. Еловигов, А.М. Показатели акустической импедансометрии при отосклерозе / А.М. Еловигов, С.В. Лиленко // Российская оториноларингология. – 2011. – № 6 (55). – С. 40–44.

17. Еловигов, А.М. Симптоматология отосклероза / А.М. Еловигов, С.В. Лиленко // Российская оториноларингология. – 2012. – № 2 (57). – С. 67–71.

18. Интраоперационное применение дистантного лазера при стапедопластике / В.П. Ситников, Д.Е. Жайсакова, А.А. Имангалиева, Х. Эль-Рефай // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 123–124.

19. Киреев, П.В. Использование метода транслингвальной стимуляции для уменьшения вестибулярной дисфункции у пациентов в ранние сроки после

стапедопластики / П.В. Киреев, М.В. Швецова // Российская оториноларингология. – 2014. – № 1 (68). – С. 65–67.

20. Киселев, А.С. Патогенетические и клинические проблемы отосклероза (клинико-экспериментальное исследование): автореферат дис. ... д-ра мед. наук / А.С. Киселев. – Ленинград, 1984. – 42 с.

21. Коломийченко, И.А. Операции на стремени при отосклерозе / И.А. Коломийченко [и др.]; под общ. ред. И.А. Коломийченко. – Киев: Госмедиздат УССР, 1962. – 282 с.

22. Корреляция кохлеарных и вестибулярных нарушений у пациентов с отосклерозом после поршневой стапедопластики / С.А. Карпищенко, О.М. Колесникова, О.Н. Сопко [и др.] // Российская оториноларингология. – 2019. – № 6 (108). – С. 26–30.

23. Костюченко, О.И. Анализ хирургического лечения больных отосклерозом / О.И. Костюченко, Е.Н. Голуб, Н.С. Непомнящих // Материалы межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием "Актуальные вопросы оториноларингологии". – Хабаровск, 2019. – С. 23–25.

24. Косяков, С.Я. Местная терапия острой сенсоневральной тугоухости путем интратимпанального введения стероидов / С.Я. Косяков, А.Г. Атанесян, А.В. Гуненков // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 3. – С. 74–78.

25. Кохлеарная имплантация при отосклерозе с выраженным снижением слуха и глухотой / Х.М. Диаб, Н.А. Дайхес, А.А. Каибов, А.С. Мачалов // VII Петербургский форум оториноларингологов России: тезисы докладов. – СПб., 2017. – С. 171–172.

26. Кохлеарная форма отосклероза: диагностика и тактика хирургического лечения / С.В. Астащенко, В.Е. Кузовков, С.Н. Ильин [и др.] // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2019. – № 9. – С. 52–55.

27. Кузнецов, В.С. ЛОР-заболеваемость (тенденция, прогнозы) и перспективы развития отоларингологической помощи: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.С. Кузнецов. – Москва, 1975. – 29 с.

28. Кузьмин, Д.М. Транстимпанальная лекарственная коррекция кохлеовестибулярной дисфункции при слухоулучшающих операциях : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.03 / Кузьмин Денис Михайлович; [Место защиты: С.-Петерб. науч.-исслед. ин-т уха, горла, носа и речи]. – Санкт-Петербург, 2016. – 23 с.

29. Кулакова, Л.А. Наблюдение наследственного (юношеского) отосклероза / Л.А. Кулакова, И.В. Бодрова // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 2. – С. 69–70.

30. Латышева, Е.Н. Клинические аспекты применения функциональной мультиспиральной компьютерной томографии (ФМСКТ) на этапах диагностики и хирургического лечения отосклероза : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.03, 14.01.13 / Латышева Елена Николаевна; [Место защиты: Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова]. – Москва, 2013. – 24 с.

31. Лиленко, С.В. Применение компьютерной электронистагмографии в оценке оптокинетических нистагменных реакций / С.В. Лиленко // Вестник оториноларингологии. – 2000. – № 3. – С. 13–16.

32. Нарушения обучения произвольному контролю позы при корковых поражениях различной локализации: к вопросу о корковых механизмах регуляции позы / К.И. Устинова, Л.А. Черникова, М.Е. Иоффе, С.С. Слива // Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова. – 2000. – Т. 50, № 3. – С. 421–433.

33. Некоторые особенности стапедопластики у больных отосклерозом / В.С. Корвяков, Х. Диаб, Н.А. Дайхес [и др.] // Российская оториноларингология. – 2016. – № 2 (81). – С. 50–53.

34. Нестерова, Л.Д. Вестибулярная функция у больных отосклерозом : автореферат дис. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. (753) / Л.Д. Нестерова; Казан. гос. мед. ин-т им. С. В. Курашова. – Казань : [б. и.], 1968. – 18 с.

35. Нетипичные (редкие) случаи осложнений стапедопластик у больных отосклерозом / В.С. Корвяков, Х.М. Диаб, Ю.А. Джамалудинов [и др.] // Российская оториноларингология. – 2018. – № 4. – С. 54–61.

36. Никитина, В.Ф. Опыт хирургического лечения анкилоза стремени у больных отосклерозом : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук / В.Ф. Никитина; Моск. науч.-исслед. ин-т уха, горла и носа. – Москва : [б. и.], 1966. – 23 с.
37. Отосклероз : монография / Х. М. Диаб, Н. А. Дайхес, В. С. Корвяков, О. А. Пашинина ; ФГБУ НМИЦО ФМБА России. – Москва : Медконгресс, 2022. – 99 с.
38. Отосклероз: современный взгляд / В.Н. Колесников, Н.В. Бойко, Е.А. Анохина [и др.] // Главный врач. – 2014. – № 3–4 (40). – С. 65–69.
39. Пальчун, В.Т. Болезни уха, горла и носа / В.Т. Пальчун, Н.А. Преображенский. – М.: Медицина, 1978. – С. 364–370.
40. Пальчун, В.Т. Клиника и хирургия отосклероза / В.Т. Пальчун, М.А. Сакалинская. – Вильнюс: [б.и.], 1976. – 287 с.
41. Патент № 2557691 С1 Российская Федерация, МПК А61В 8/13, А61К 31/66, А61К 33/06. Способ определения длительности лечения активных форм отосклероза : № 2014130912/14 : заявл. 25.07.2014 : опубл. 27.07.2015 / Н. Л. Кунельская, Е. В. Гаров, Е. Е. Загорская [и др.] ; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Московский научно-практический Центр оториноларингологии им Л.И. Свержевского" Департамента здравоохранения города Москвы.
42. Патент № 2749692 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, А61К 31/573, А61Р 27/16. Способ пролонгации действия лекарственного препарата при интратимпанальном введении на структуры внутреннего уха : № 2020142670 : заявл. 23.12.2020 : опубл. 16.06.2021 / Н. Л. Кунельская, Е. В. Гаров, Е. Е. Гарова [и др.] ; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы.
43. Патент № 2783256 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00, А61К 31/573, А61Р 27/16. Способ коррекции кохлеовестибулярных нарушений у пациентов после стапедопластики : № 2022106525 : заявл. 11.03.2022 : опубл.

10.11.2022 / В. В. Дворянчиков, М. Л. Блинова, Н. Н. Хамгушкеева ; заявитель Федеральное государственное бюджетное учреждение "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

44. Переяслов, Г.А. Методическое обеспечение стабиланализатора «Стабилан-01» / Г.А. Переяслов, С.С. Слива // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2002. – № 5. – С. 82–88.

45. Преображенский, Н.А. Стапедэктомия и стапедопластика при отосклерозе / Н.А. Преображенский, О.К. Пяткина. – М.: Медицина, 1973. – 272 с.

46. Преображенский, Н.А. Тугоухость при хроническом среднем отите / Н.А. Преображенский, О.К. Пяткина. – М.: Медицина, 1978. – С. 237–258.

47. Применение компьютерной стабیلографии и метода компьютерного биомеханического исследования походки для диагностики позных и двигательных нарушений у больных с различными формами детского церебрального паралича / Е.Г. Сологубов, А.Б. Яворский, В.И. Кобрин [и др.] // Медицинская техника. – 2000. – № 3. – С. 24–28.

48. Результаты хирургического лечения пациентов с кохлеарной формой отосклероза / В.С. Корвяков, Х.М. Диаб, Х.Ш. Давудов [и др.] // Российская оториноларингология. – 2019. – № 5 (107). – С. 46–53.

49. Решетников, Н.Н. Патогенетические компоненты отосклеротической тугоухости: автореферат дис. ... канд. мед. наук / Н.Н. Решетников. – Самара, 1992. – 15 с.

50. Сватко, Л.Г. Отосклероз. Патогенез, морфогистохимия и хирургическое лечение отосклероза / Л.Г. Сватко. – Казань: [б.и.], 1974. – 176 с.

51. Сватко, Л.Г. Патогенетические аспекты отосклероза / Л.Г. Сватко // Вестник оториноларингологии. – 1995. – № 3. – С. 24–27.

52. Свистушкин, В.М. Качество жизни пациентов с отосклерозом / В.М. Свистушкин, Э.В. Синьков // Медицинский совет. – 2022. – № 8 (16). – С. 126–130.

53. Сенсоневральный компонент тугоухости у больных отосклерозом / В.С. Корвяков, Х.М. Диаб, Ю.А. Джамалудинов [и др.] // Российская оториноларингология. – 2018. – № 5 (96). – С. 41–49.
54. Слива, А.С. Развитие методов и средств компьютерной стабیلοграфии / А.С. Слива, И.Д. Войнов, С.С. Слива // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2010. – № 9. – С. 158–164.
55. Слива, С.С. Отечественная компьютерная стабیلοграфия: состояние, проблемы и перспективы / С.С. Слива, И.В. Кондратьев, А.С. Слива // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2008. – № 6. – С. 98–101.
56. Слива, С.С. Развитие функциональных возможностей стабیلοанализатора «Стабилан-01» / С.С. Слива // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2004. – № 6. – С. 115–122.
57. Современная диагностика больных отосклерозом / А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, Е.В. Гаров [и др.] // Folia Otorhinolaryngologica et Pathologiae Respiratoriae. – 2019. – Vol. 25, № 2. – P. 29–43.
58. Современное лечение больных отосклерозом / А.И. Крюков, Е.В. Гаров, Е.Е. Загорская [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 9. – С. 441–444.
59. Сравнение результатов различных методик стапедопластики у больных отосклерозом / А.И. Крюков, Е.В. Гаров, О.В. Федорова [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2013. – № S5. – С. 70–71.
60. Сравнительный анализ результатов стапедопластики, выполненной традиционным способом и с помощью лазера, при отосклерозе и адгезивном отите / А.Т. Гадян, Ю.К. Янов, М.В. Левина, И.А. Аникин // Российская оториноларингология. – 2008. – № S2. – С. 216–220.
61. Статистика хирургического лечения больных отосклерозом в г. Москве / А.И. Крюков, Е.В. Гаров, Е.Е. Загорская [и др.] // XV Московская научно-практическая конференция «Фармакологические и физические методы лечения в оториноларингологии», посвящённая 150-летию со дня рождения профессора Л.И. Свержевского: тезисы докладов. – М., 2017. – С. 29.

62. Стратиева, О.В. Клиническая анатомия уха : учебное пособие / О. В. Стратиева. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2004. – 270 с.
63. Участие центральных механизмов регуляции в патогенезе отосклероза (обзор литературы) / Л.А. Лазарева, М.В. Морозова, В.В. Дворянчиков, Б.Р. Музаева // Российская оториноларингология. – 2017. – № 1 (86). – С. 135–143.
64. Функциональная диагностика и вопросы современной хирургии отосклероза / И.Б. Солдатов, Л.И. Стегунина, Н.С. Храппо [и др.]. – М.: Медицина, 1974. – 220 с.
65. Функциональные результаты хирургического лечения отосклероза / Н.И. Гребень, Е.Л. Малец, Н.Ю. Бурчук [и др.] // Оториноларингология. Восточная Европа. – 2022. – № 3 (12). – С. 281–286.
66. Хирургическое лечение больных кохлеарной формой отосклероза / В.С. Корвяков, Х.М. Диаб, О.А. Пашинина [и др.] // Российская оториноларингология. – 2017. – № 5 (90). – С. 35–43.
67. Янов, Ю.К. Одноэтапная двухсторонняя стапедопластика. Преимущества и недостатки / Ю.К. Янов, В.П. Ситников, М.В. Левинина // Российская оториноларингология. – 2004. – № 1. – С. 17–22.
68. A fifth locus for otosclerosis, OTSC5, maps to chromosome 3q22–24 / K. Van Den Bogaert, E.M. De Leenheer, W. Chen [et al.] // Journal of Medical Genetics. – 2004. – Vol. 41, № 6. – P. 450–453.
69. A new locus for otosclerosis, OTSC10, maps to chromosome 1q41–44 / I. Schrauwen, N.J. Weegerink, E. Fransen [et al.] // Clinical Genetics. – 2011. – Vol. 79, № 5. – P. 495–497.
70. A new locus for otosclerosis, OTSC8, maps to the pericentromeric region of chromosome 9 / I. Bel Hadji Ali, M. Thys, N. Beltaief [et al.] // Human Genetics. – 2008. – Vol. 123, № 3. – P. 267–272.
71. A second gene for otosclerosis, OTSC2, maps to chromosome 7q34–36 / K. Van Den Bogaert, P.J. Govaerts, I. Schatteman [et al.] // American Journal of Human Genetics. – 2001. – Vol. 68, № 2. – P. 495–500.

72. A seventh locus for otosclerosis, OTSC7, maps to chromosome 6q13–16.1 / M. Thys, K. Van Den Bogaert, V. Iliadou [et al.] // *European Journal of Human Genetics*. – 2007. – Vol. 15, № 3. – P. 362–368.
73. Aantaa, E. The pre- and postoperative ENG findings in clinical otosclerosis and the late hearing results / E. Aantaa, E. Virolainen // *Acta Oto-Laryngologica*. – 1978. – Vol. 85, № 3–4. – P. 313–317.
74. Abd el-Rahman, A.G. Cochlear otosclerosis: statistical analysis of relationship of spiral ligament hyalinization to hearing loss / A.G. Abd el-Rahman // *The Journal of Laryngology & Otology*. – 1990. – Vol. 104, № 12. – P. 952–955.
75. Abraham, G. Evidence for ototopical glucocorticoid-induced decrease in hypothalamic–pituitary–adrenal axis response and liver function / G. Abraham, J. Gottschalk, F.R. Ungemach // *Endocrinology*. – 2005. – Vol. 146, № 7. – P. 3163–3171.
76. Activation of JNK in the inner ear following impulse noise exposure / N. Murai, M. Kirkegaard, L. Jarlebark [et al.] // *Journal of Neurotrauma*. – 2008. – Vol. 25, № 1. – P. 72–77.
77. Acute effects of glucocorticoids on ATP-induced Ca^{2+} mobilization and nitric oxide production in cochlear spiral ganglion neurons / H. Yukawa, J. Shen, N. Harada [et al.] // *Neuroscience*. – 2005. – Vol. 130, № 2. – P. 485–496.
78. Air and bone conduction change after stapedotomy and partial stapedectomy for otosclerosis / N. Quaranta, G. Besozzi, R.A. Fallacara [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2005. – Vol. 133, № 1. – P. 116–120.
79. Analysis of gentamicin kinetics in fluids of the inner ear with round window administration / S. Plontke, A.W. Wood, A.N. Salt [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2002. – Vol. 23, № 6. – P. 967–974.
80. Anson, B.J. Surgical anatomy of the temporal bone / B.J. Anson, J. Donaldson. – 4th ed. – New York: Raven Press, 1992. – P. 201–203.
81. Anson, B.J. Vascular anatomy of the auditory ossicles and petrous part of the temporal bone in man / B.J. Anson, B.J. Harper, J.R. Hanson // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. – 1962. – Vol. 71, № 3. – P. 622–631.

82. Antolí-Candela, F. Jr. Otosclerosis: the effect of stapes surgery on the bone conduction audiogram / F. Jr. Antolí-Candela, F. Gómez-Molinero, I. Busturia-Berrade // *Otology & Neurotology*. – 2009. – Vol. 30, № 3. – P. 286–294.
83. Are intra-tympanically administered steroids effective in patients with sudden deafness? Implications for current clinical practice / P.V. Vlastarakos, G. Papacharalampous, P. Maragoudakis [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2012. – Vol. 269, № 2. – P. 363–380.
84. Association between cupular deposits and otosclerosis / H. Hayashi, S. Cureoglu, P.A. Schachern [et al.] // *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. – 2006. – Vol. 132, № 12. – P. 1331–1334.
85. Association of COL1A1 and otosclerosis: evidence for a shared genetic etiology with mild osteogenesis imperfecta / M.J. McKenna, A.G. Kristiansen, M.L. Bartley [et al.] // *American Journal of Otology*. – 1998. – Vol. 19, № 5. – P. 604–610.
86. Babcock, T.A. Otosclerosis / T.A. Babcock, X.Z. Liu // *Otolaryngologic Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 51, № 2. – P. 305–318.
87. Bachor, E. Immunhistochemischer Nachweis von humoralen Auto-Antikörpern bei Patienten mit einer Hörstörung auf dem letztthinrenden Ohr / E. Bachor // *HNO*. – 2000. – Vol. 79, № 3. – P. 131–134.
88. Bailey, H.A. Jr. Small fenestra stapedectomy technique: reducing risk and improving hearing / H.A. Jr. Bailey, J.J. Pappas, S.S. Graham // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 1983. – Vol. 91, № 5. – P. 516–520.
89. Balance after stapedectomy / M.M. Hamdy, M. El khousht, G.M. Elserafy [et al.] // *International Journal of Health Sciences*. – 2022. – Vol. 6, Suppl. 1. – P. 2150–2160.
90. Balle, V. Histologically proven cochlear otosclerosis with pure sensorineural hearing loss / V. Balle, F.H. Linthicum // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. – 1984. – Vol. 93, № 2. – P. 105–111.
91. Baloh, R.W. Clinical neurophysiology of the vestibular system / R.W. Baloh, V. Honrubia. – New York: Oxford University Press, 2001. – P. 3–110.

92. Batson, L. Otosclerosis: An update on diagnosis and treatment / L. Batson, D. Rizzolo // JAAPA: Journal of the American Academy of Physician Assistants. – 2017. – Vol. 30, № 2. – P. 17–22.
93. Berliner, K.I. Reporting operative hearing results in stapes surgery: does choice of outcome measure make a difference? / K.I. Berliner, K.J. Doyle, R.A. Goldenberg // American Journal of Otology. – 1996. – Vol. 17, № 4. – P. 521–528.
94. Bertholon, P. Otologic disorders causing dizziness, including surgery for vestibular disorders / P. Bertholon, A. Karkas // Handbook of Clinical Neurology. – 2016. – Vol. 137. – P. 279–293.
95. Biopolymer-released dexamethasone prevents tumor necrosis factor alpha-induced loss of auditory hair cells in vitro: implications toward the development of a drug-eluting cochlear implant electrode array / C. Dinh, K. Hoang, S. Haake [et al.] // Otology & Neurotology. – 2008. – Vol. 29, № 7. – P. 1012–1019.
96. Birch, L. Stapedectomy and vertigo / L. Birch, O. Elbrond // Clinical Otolaryngology. – 1985. – Vol. 10, № 3. – P. 217–223.
97. Bloch, S. The spatial distribution of otosclerosis: a quantitative study using design-based stereology / S. Bloch, M. Sorensen // Acta Oto-Laryngologica. – 2010. – Vol. 130, № 4. – P. 532–539.
98. Bretlau, P. Otospongiosis and sodium fluoride. A clinical double-blinded, placebo-controlled study on sodium fluoride treatment in otospongiosis / P. Bretlau, G. Salomon, N.J. Johnsen // American Journal of Otology. – 1989. – Vol. 10, № 1. – P. 20–22.
99. Brookler, K. Medical Treatment of Otosclerosis: Rationale for Use of Bisphosphonates / K. Brookler // International Tinnitus Journal. – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 92–96.
100. Brül, G. Otosklerose / G. Brül, A. Denker, O. Kahler // Handbuch der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde. – 1926. – Bd. VII, H. 2. – S. 409–438.
101. Bujia, J. Antibodies to the minor cartilage collagen type IX in otosclerosis / J. Bujia // American Journal of Otology. – 1994. – Vol. 15, № 2. – P. 222–224.

102. Burtner, D. Etiological factors in poststapedectomy granuloma / D. Burtner, M.L. Goodman // *Archives of Otolaryngology*. – 1974. – Vol. 100, № 3. – P. 171–173.
103. Calcium gradients in inner ear endolymph / A.N. Salt, N. Inamura, R. Thalmann, A. Vora // *American Journal of Otolaryngology*. – 1989. – Vol. 10, № 6. – P. 371–375.
104. Carpenter, A.M. Ultrastructural studies of the human round window membrane / A.M. Carpenter, D. Muchow, M.V. Goycoolea // *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. – 1989. – Vol. 115, № 5. – P. 585–590.
105. Causse, J. Eighteen-year report on stapedectomy. I: problems of stapedial fixation / J. Causse, J.B. Causse // *Clinical Otolaryngology*. – 1980. – Vol. 5, № 1. – P. 49–59.
106. Causse, J.R. Sensorineural hearing loss due to cochlear otospongiosis aetiology / J.R. Causse, L.G. Chevance // *Otolaryngologic Clinics of North America*. – 1978. – Vol. 11, № 1. – P. 125–134.
107. Central corticosteroid actions: search for gene targets / N.A. Datson, M.C. Morsink, O.C. Meijer, E.R. de Kloet // *European Journal of Pharmacology*. – 2008. – Vol. 583, № 2–3. – P. 272–289.
108. Chandrasekhar, S.S. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation / S.S. Chandrasekhar // *Otology & Neurotology*. – 2001. – Vol. 22, № 1. – P. 18–23.
109. Chemokines IL-8, GROalpha, MCP-1, IP-10, and Mig are sequentially and differentially expressed during phase-specific infiltration of leukocyte subsets in human wound healing / E. Engelhardt, A. Toksoy, M. Goebeler [et al.] // *American Journal of Pathology*. – 1998. – Vol. 153, № 6. – P. 1849–1860.
110. Chole, R. Pathophysiology of otosclerosis / R. Chole, M. McKenna // *Otology & Neurotology*. – 2001. – Vol. 22, № 2. – P. 249–257.
111. Chromosomal mapping and phenotype characterization of hereditary otosclerosis linked to the OTSC4 locus / Z. Browenstein, A. Goldfarb, H. Levi [et al.] // *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. – 2006. – Vol. 132, № 4. – P. 416–424.

112. Clinical experiences of steroid targeting therapy to inner ear for control of tinnitus / E. Sakata, Y. Ito, A. Itoh [et al.] // *International Tinnitus Journal*. – 1997. – Vol. 3, № 2. – P. 117–121.
113. Clinical features of ears with otosclerosis and endolymphatic hydrops / F. Wang, T. Yoshida, S. Sugimoto [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2019. – Vol. 40, № 4. – P. 441–445.
114. Clinical practice guideline: sudden hearing loss / R.J. Stachler, S.S. Chandrasekhar, S.M. Archer [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2012. – Vol. 146, № 3 (Suppl). – P. S1–S35.
115. Cochlear Otosclerosis / S. Cureoglu, M.Y. Baylan, M.M. Paparella [et al.] // *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. – 2010. – Vol. 18, № 5. – P. 357–362.
116. Cody, D.T. Otosclerosis: vestibular symptoms and sensorineural hearing loss / D.T. Cody, H.L. Baker Jr. // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. – 1978. – Vol. 87, № 6 Pt 1. – P. 778–796.
117. Communication between the perilymphatic scalae and spiral ligament visualized by in vivo MRI / J. Zou, I. Pyykkö, B. Bjelke [et al.] // *Audiology & Neurotology*. – 2005. – Vol. 10, № 3. – P. 145–152.
118. Comparison of intratympanic and intravenous dexamethasone treatment on sudden sensorineural hearing loss with diabetes / S. Kakehata, A. Sasaki, K. Oji [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2006. – Vol. 27, № 5. – P. 604–608.
119. Comprehensive genetic testing for hereditary hearing loss using massively parallel sequencing / A.E. Shearer, A.P. DeLuca, M.S. Hildebrand [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2010. – Vol. 107, № 49. – P. 21104–21109.
120. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: An animal study followed by clinical application / L.S. Parnes, A.H. Sun, D.J. Freeman [et al.] // *The Laryngoscope*. – 1999. – Vol. 109, № 1. – P. 1–17.

121. Danesh, A.A. The Audiology of Otosclerosis / A.A. Danesh, N. Shahnaz, J.W. Hall // *Otolaryngologic Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 51, № 2. – P. 327–342.
122. Daniel, H.J. III. Stapedial otosclerosis and fluorine in the drinking water / H.J. Daniel III // *Archives of Otolaryngology*. – 1969. – Vol. 90, № 5. – P. 585–589.
123. Daniels, R.L. The other ear: findings and results in 1800 bilateral stapedectomies / R.L. Daniels, L.W. Krieger, W.H. Lippy // *Otology & Neurotology*. – 2001. – Vol. 22, № 5. – P. 603–607.
124. De Kloet, E.R. Feedback action and tonic influence of corticosteroids on brain function: a concept arising from the heterogeneity of brain receptor systems / E.R. de Kloet, J.M. Reul // *Psychoneuroendocrinology*. – 1987. – Vol. 12, № 2. – P. 83–105.
125. De Oliveira, S. Neutrophil migration in infection and wound repair: going forward in reverse / S. de Oliveira, E.E. Rosowski, A. Huttenlocher // *Nature Reviews Immunology*. – 2016. – Vol. 16, № 6. – P. 378–391.
126. Decreased postural control in people with moderate hearing loss / E. Thomas, F. Martines, A. Bianco [et al.] // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97, № 16. – P. e0244.
127. Deggouj, N. Tinnitus and otosclerosis / N. Deggouj // *B-ENT*. – 2009. – Vol. 5, № 4. – P. 241–244.
128. Delayed peripheral facial palsy in the stapes surgery: can it be prevented? / F. Salvinelli, M. Casale, L. Vitaliana [et al.] // *American Journal of Otolaryngology*. – 2004. – Vol. 25, № 2. – P. 105–108.
129. Delayed vertigo after stapes surgery / R. Albera, A. Canale, M. Lacilla [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2004. – Vol. 114, № 5. – P. 860–862.
130. Detection of osteoprotegerin and TNF-alpha mRNA in ankylotic stapes footplates in connection with measles virus positivity / T. Karosi, I. Jókay, J. Kónya [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2006. – Vol. 116, № 8. – P. 1427–1433.
131. Dexamethasone inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced cytokine secretion from spiral ligament fibrocytes / K. Maeda, K. Yoshida, I. Ichimiya, M. Suzuki // *Hearing Research*. – 2005. – Vol. 202, № 1–2. – P. 154–160.

132. Dexamethasone inner ear perfusion for the treatment of Meniere's disease: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial / H. Silverstein, M.J. Olds, P.T. Rowan [et al.] // *American Journal of Otology*. – 1998. – Vol. 19, № 2. – P. 196–201.
133. Dexamethasone protects auditory hair cells against TNF alpha-initiated apoptosis via activation of PI3K/Akt and NFkappaB signaling / S.M. Haake, C.T. Dinh, S. Chen [et al.] // *Hearing Research*. – 2009. – Vol. 255, № 1–2. – P. 22–32.
134. Dexamethasone protects organ of Corti explants against tumor necrosis factor alpha-induced loss of auditory hair cells and alters the expression levels of apoptosis-related genes / C.T. Dinh, S. Haake, S. Chen [et al.] // *Neuroscience*. – 2008. – Vol. 157, № 2. – P. 405–413.
135. Direct entry of gadolinium into the vestibule following intratympanic applications in guinea pigs and the influence of cochlear implantation / E.B. King, A.N. Salt, H.T. Eastwood [et al.] // *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*. – 2011. – Vol. 12, № 6. – P. 741–751.
136. Direct measurement of longitudinal endolymph flow rate in the guinea pig cochlea / A.N. Salt, R. Thalmann, D.C. Marcus [et al.] // *Hearing Research*. – 1986. – Vol. 23, № 2. – P. 141–151.
137. Does otosclerosis occur only in the temporal bone? / P.C. Wang, S.N. Merchant, M.J. McKenna [et al.] // *American Journal of Otology*. – 1999. – Vol. 20, № 2. – P. 162–165.
138. Does pregnancy affect otosclerosis? / W.H. Lippy, L.P. Berenholz, A.G. Schuring, J.M. Burkey // *The Laryngoscope*. – 2005. – Vol. 115, № 10. – P. 1833–1836.
139. Doherty, J.K. Spiral ligament and stria vascularis changes in cochlear otosclerosis: effect on hearing level / J.K. Doherty, F.H. Jr. Linthicum // *Otology & Neurotology*. – 2004. – Vol. 25, № 3. – P. 457–464.
140. Drug delivery to the ear / E. Hoskison, M. Daniel, S. Al-Zahid [et al.] // *Therapeutic Delivery*. – 2013. – Vol. 4, № 2. – P. 115–124.
141. Duan, M.-L. Permeability of round window membrane and its role for drug delivery: Our own findings and literature review / M.-L. Duan, C. Zhi-Qiang // *Journal of Otology*. – 2009. – Vol. 4, № 1. – P. 34–43.

142. Duel, A.B. *Otosclerosis: An Index of the Literature with Abstracts and an Index of Authors According to Subjects* / A.B. Duel. – New York: P.B. Hoeber, 1929. – 412 p.
143. Ealy, M. *Otosclerosis* / M. Ealy, R.J. Smith // *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. – 2011. – Vol. 70. – P. 122–129.
144. Effect of 17 beta-estradiol on diastrophic dysplasia sulfate transporter activity in otosclerotic bone cell cultures and SaOS-2 cells / Y. Imauchi, P. Lainé, O. Sterkers [et al.] // *Acta Oto-Laryngologica*. – 2014. – Vol. 134, № 8. – P. 890–895.
145. Effectiveness assessment of otosclerosis surgery / J. Pérez-Lázaro, R. Urquiza, A. Cabrera [et al.] // *Acta Oto-Laryngologica*. – 2005. – Vol. 125, № 9. – P. 935–945.
146. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment / H. Guan-Min, L. Hung-Ching, S. Min-Tsan [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2004. – Vol. 114, № 7. – P. 1184–1189.
147. Elliott, M.R. Efferocytosis signaling in the regulation of macrophage inflammatory responses / M.R. Elliott, K.M. Koster, P.S. Murphy // *The Journal of Immunology*. – 2017. – Vol. 198, № 4. – P. 1387–1394.
148. Ellis, S. *Immunology of Wound Healing* / S. Ellis, E.J. Lin, D. Tartar // *Current Dermatology Reports*. – 2018. – Vol. 7, № 4. – P. 350–358.
149. Elonka, D.R. *Otosclerotic involvement of the cochlea: a histologic and audiologic study* / D.R. Elonka, E.L. Applebaum // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 1981. – Vol. 89, № 2. – P. 343–351.
150. Endolymphatic hydrops and blood–labyrinth barrier in Ménière’s disease / M. Tagaya, M. Yamazaki, M. Teranishi [et al.] // *Acta Oto-Laryngologica*. – 2011. – Vol. 131, № 5. – P. 474–479.
151. Esquivel, C.R. Long-term results of small fenestra stapedectomy compared with large fenestra technique / C.R. Esquivel, B. Mamikoglu, R.J. Wiet // *The Laryngoscope*. – 2002. – Vol. 112, № 8. – P. 1338–1341.
152. Evaluating hearing results in stapedotomy: Comparison of fluoroplastic Causse loop piston and Matrix prosthesis / M. Faramarzi, P. Pedramfard, S. Roosta [et

al.] // Laryngoscope Investigative Otolaryngology. – 2021. – Vol. 6, № 6. – P. 1289–1295.

153. Evaluation of Functional Outcomes after Stapes Surgery in Patients with Clinical Otosclerosis in a Teaching Institution / J. de Souza, R. Bento, L. Pereira [et al.] // International Archives of Otorhinolaryngology. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 39–42.

154. Expression of measles virus receptors in otosclerotic, non-otosclerotic and in normal stapes footplates / T. Karosi, I. Jókay, J. Kónya [et al.] // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2007. – Vol. 264, № 6. – P. 607–613.

155. Facial nerve monitoring in otologic surgery: clinical indications and intraoperative technique / J.P. Leonetti, P.G. Smith, G.J. Matz [et al.] // Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. – 1990. – Vol. 99, № 11. – P. 911–918.

156. Falls and fear of falling in vertigo and balance disorders: a controlled cross-sectional study / C. Schlick, R. Schniepp, V. Loidl [et al.] // Journal of Vestibular Research. – 2016. – Vol. 25, № 5–6. – P. 241–251.

157. Falls in patients with vestibular deficits / S.J. Herdman, P. Blatt, M.C. Schubert, R.J. Tusa // American Journal of Otology. – 2000. – Vol. 21, № 6. – P. 847–851.

158. Felinski, E.A. Glucocorticoid regulation of endothelial cell tight junction gene expression: novel treatments for diabetic retinopathy / E.A. Felinski, D.A. Antonetti // Current Eye Research. – 2005. – Vol. 30, № 11. – P. 949–957.

159. First experience with the fiber-enabled CO₂ laser in stapes surgery and a comparison with the “one-shot” technique / C. Brase, J. Schwitulla, J. Künzel [et al.] // Otology & Neurotology. – 2013. – Vol. 34, № 9. – P. 1581–1585.

160. Fisch, U. Stapedectomy versus stapedotomy / U. Fisch // American Journal of Otology. – 1982. – Vol. 4, № 2. – P. 112–117.

161. Fisch, U. Vestibuläre Symptome vor und nach Stapedektomie / U. Fisch // Acta Oto-Laryngologica. – 1965. – Vol. 60, № 5–6. – P. 515–530.

162. Flammer, J.R. Minireview: glucocorticoids in autoimmunity: unexpected targets and mechanisms / J.R. Flammer, I. Rogatsky // Molecular Endocrinology. – 2011. – Vol. 25, № 7. – P. 1075–1086.

163. Franke, K. Freeze fracture aspects of the junctional complexes in the round window membrane / K. Franke // *Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 1977. – Vol. 217, № 4. – P. 331–337.
164. Fredelius, L. The role of macrophages in the disposal of degeneration products within the organ of Corti after acoustic overstimulation / L. Fredelius, H. Rask-Andersen // *Acta Oto-Laryngologica*. – 1990. – Vol. 109, № 1–2. – P. 76–82.
165. Gelfand, S.A. *Essentials of Audiology* / S.A. Gelfand. – 3rd ed. – Stuttgart: Thieme, 2009. – 416 p.
166. Gentamicin administration on the stapes footplate causes greater hearing loss and vestibulotoxicity than round window administration in guinea pigs / E.B. King, A.N. Salt, G.E. Kel [et al.] // *Hearing Research*. – 2013. – Vol. 304. – P. 159–166.
167. Gianoli, G.J. Transtympanic steroids for treatment of sudden hearing loss / G.J. Gianoli, J.C. Li // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2001. – Vol. 125, № 2. – P. 142–146.
168. Giepmans, B.N. Epithelial cell–cell junctions and plasma membrane domains / B.N. Giepmans, S.C. van Ijzendoorn // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*. – 2009. – Vol. 1788, № 4. – P. 820–831.
169. Gloddek, B. Pharmacological influence on inner ear endothelial cells in relation to the pathogenesis of sensorineural hearing loss / B. Gloddek, K. Lamm, W. Arnold // *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. – 2002. – Vol. 59. – P. 75–83.
170. Glucocorticoid receptors modulate auditory sensitivity to acoustic trauma / B. Canlon, I. Meltser, P. Johansson, Y. Tahera // *Hearing Research*. – 2007. – Vol. 226, № 1–2. – P. 61–69.
171. Glucocorticoids – All-rounders tackling the versatile players of the immune system / C. Strehl, L. Ehlers, T. Gaber, F. Buttgerit // *Frontiers in Immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1744.
172. Glucocorticoids and dehydroepiandrosterone sulfate ameliorate ischemia-induced injury of the cochlea / K. Tabuchi, K. Oikawa, I. Uemaetomari [et al.] // *Hearing Research*. – 2003. – Vol. 180, № 1–2. – P. 51–56.

173. Glucocorticoids inhibit diastrophic dysplasia sulfate transporter activity in otosclerosis by interleukin-6 / Y. Imauchi, M. Lombès, P. Lainé [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2006. – Vol. 116, № 9. – P. 1647–1650.
174. Glucocorticoids regulate transendothelial fluid flow resistance and formation of intercellular junctions / J.L. Underwood, C.G. Murphy, J. Chen [et al.] // *American Journal of Physiology*. – 1999. – Vol. 277, № 2. – P. C330–C342.
175. Goodhill, V. *Otosclerosis* / V. Goodhill, I. Haris, R. Canalis // *The Ear: Comprehensive Otology* / eds. R. Canalis, P.R. Lambert. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – P. 467–487.
176. Gordon, M.A. The genetics of otosclerosis: a review / M.A. Gordon // *American Journal of Otology*. – 1989. – Vol. 10, № 6. – P. 426–438.
177. Goycoolea, M.V. Clinical aspects of round window membrane permeability under normal and pathological conditions / M.V. Goycoolea // *Acta Oto-Laryngologica*. – 2001. – Vol. 121, № 4. – P. 437–447.
178. Goycoolea, M.V. Experimental studies on round window structure: Function and permeability / M.V. Goycoolea, D. Muchow, P. Schachern // *The Laryngoscope*. – 1988. – Vol. 98 (Suppl. 44). – P. 1–20.
179. Goycoolea, M.V. Round window membrane. Structure, function and permeability: a review / M.V. Goycoolea, L. Lundman // *Microscopy Research and Technique*. – 1997. – Vol. 36, № 3. – P. 201–211.
180. Gristwood, R.E. Otosclerosis and chronic tinnitus / R.E. Gristwood, W.N. Venables // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. – 2003. – Vol. 112, № 5. – P. 398–403.
181. Gross, K.L. Molecular mechanisms regulating glucocorticoid sensitivity and resistance / K.L. Gross, N.Z. Lu, J.A. Cidlowski // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2009. – Vol. 300, № 1–2. – P. 7–16.
182. Guild, S.R. The circulation of the endolymph / S.R. Guild // *American Journal of Anatomy*. – 1977. – Vol. 39, № 1. – P. 57–81.

183. Gussen, R. Labyrinthine otosclerosis and sensorineural deafness. Pathologic findings of the spiral ligament / R. Gussen // Archives of Otolaryngology. – 1975. – Vol. 101, № 7. – P. 438–440.
184. Hall, I.S. Surgical Treatment of Otosclerosis / I.S. Hall // Proceedings of the Royal Society of Medicine. – 1944. – Vol. 37, № 12. – P. 737–743.
185. Hall, J.G. Otosclerosis in Norway, a geographical and genetical study / J.G. Hall // Acta Oto-Laryngologica. Supplementum. – 1974. – Vol. 324. – P. 1–20.
186. Haller, J. The effects of non-genomic glucocorticoid mechanisms on bodily functions and the central neural system. A critical evaluation of findings / J. Haller, E. Mikics, G.B. Makara // Frontiers in Neuroendocrinology. – 2008. – Vol. 29, № 2. – P. 273–291.
187. Hao, J. Inner ear drug delivery: Recent advances, challenges, and perspective / J. Hao, S.K. Li // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2019. – Vol. 126. – P. 82–92.
188. Hearing outcome of laser stapedotomy minus prosthesis (STAMP) versus conventional laser stapedotomy / H. Silverstein, K.K. Hoffmann, J.H. Thompson [et al.] // Otology & Neurotology. – 2004. – Vol. 25, № 2. – P. 106–111.
189. Hearing results after stapedotomy: role of the prosthesis diameter / M.R. Marchese, F. Cianfrone, G.C. Passali [et al.] // Audiology and Neurotology. – 2007. – Vol. 12, № 4. – P. 221–225.
190. Henkin, R.I. Auditory detection and perception in normal man and in patients with adrenal cortical insufficiency: effect of adrenal cortical steroids / R.I. Henkin, R.L. Daly // Journal of Clinical Investigation. – 1968. – Vol. 47, № 5. – P. 1269–1280.
191. Herman, J.P. Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis / J.P. Herman, W.E. Cullinan // Trends in Neurosciences. – 1997. – Vol. 20, № 2. – P. 78–84.
192. Herr, B.D. Intratympanic steroid perfusion for refractory sudden sensorineural hearing loss / B.D. Herr, S.J. Marzo // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2005. – Vol. 132, № 4. – P. 527–531.

193. Hilger, J.A. Some aspects of inner ear therapy / J.A. Hilger, N.F. Goltz // *The Laryngoscope*. – 1951. – Vol. 61, № 7. – P. 695–717.
194. Hirvonen, T.P. Immediate postoperative nystagmus and vestibular symptoms after stapes surgery / T.P. Hirvonen, H. Aalto // *Acta Oto-Laryngologica*. – 2013. – Vol. 133, № 8. – P. 842–845.
195. Histochemical localization of the extracellular matrix components in the annular ligament of rat stapediovestibular joint with special reference to fibrillin, 36-kDa microfibril-associated glycoprotein (MAGP-36), and hyaluronic acid / M. Ohashi, S. Ide, A. Sawaguchi [et al.] // *Medical Molecular Morphology*. – 2008. – Vol. 41, № 1. – P. 28–33.
196. Hobbie, R.K. *Intermediate Physics for Medicine and Biology* / R.K. Hobbie. – New York: Springer, 1997. – P. 85–90.
197. Hofmann, G.A. Electroporation and iontophoresis apparatus and method for insertion of drugs and genes into cells / G.A. Hofmann, L.J. Crandell. – Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office, 1996.
198. Hofmann, G.A. Electroporation and iontophoresis catheter with porous balloon / G.A. Hofmann, L.J. Crandell. – Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office, 1998.
199. Horner, K.C. The effect of sex hormones on bone metabolism of the otic capsule – an overview / K.C. Horner // *Hearing Research*. – 2009. – Vol. 252, № 1–2. – P. 56–60.
200. House, J.W. *Otosclerosis* / J.W. House, C.D. Cunningham // In: Cummings *Otolaryngology: Head & Neck Surgery* / Eds. P.A. Flint et al. – 5th ed. – Philadelphia: Mosby, 2010.
201. How often does stapedectomy for otosclerosis result in endolymphatic hydrops? / R. Ishai, C.F. Halpin, M.J. McKenna [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2016. – Vol. 37, № 8. – P. 984–990.
202. Human cytokines modulate arterial vascular tone via endothelial receptors / P.O. Iversen, A. Nicolaysen, K. Kvernebo [et al.] // *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*. – 1999. – Vol. 439, № 1. – P. 93–100.

203. Hüttenbrink, K.-B. Biomechanics of stapesplasty: a review / K.-B. Hüttenbrink // *Otology & Neurotology*. – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 548–557.
204. Hüttenbrink, K.-B. The mechanics of the middle-ear at static air pressures: the role of the ossicular joints, the function of the middle-ear muscles and the behaviour of stapedial prostheses / K.-B. Hüttenbrink // *Acta Oto-Laryngologica. Supplementum*. – 1988. – Vol. 451. – P. 1–35.
205. In vivo imaging reveals a pioneer wave of monocyte recruitment into mouse skin wounds / M.P. Rodero, F. Licata, L. Poupel [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 10. – P. e108212.
206. Increased activity of the diastrophic dysplasia sulfate transporter in otosclerosis and its inhibition by sodium fluoride / A.B. Grayeli, B. Escoubet, M. Bichara [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2003. – Vol. 24, № 5. – P. 854–862.
207. Influence of ambient air pressure changes on vestibular symptoms after stapes surgery / K.J. Stuermer, S. Sanader, H.D. Klünter, K.-B. Hüttenbrink // *Auris, Nasus, Larynx*. – 2019. – Vol. 46, № 3. – P. 360–364.
208. Inhibition of the c-Jun N-terminal kinase-mediated mitochondrial cell death pathway restores auditory function in sound-exposed animals / J. Wang, J. Ruel, S. Ladrech [et al.] // *Molecular Pharmacology*. – 2007. – Vol. 71, № 3. – P. 654–666.
209. Inner ear tissue remodeling and ion homeostasis gene alteration in murine chronic otitis media / C.J. MacArthur, F. Hausman, J.B. Kempton [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2013. – Vol. 34, № 2. – P. 338–346.
210. Interferon-gamma production to inner ear antigens by T cells from patients with autoimmune sensorineural hearing loss / R.R. Lorenz, C.A. Solares, P. Williams [et al.] // *Journal of Neuroimmunology*. – 2002. – Vol. 130, № 1–2. – P. 173–178.
211. Intracochlear drug injections through the round window membrane: measures to improve drug retention / S.K. Plontke, J.J. Hartsock, R.M. Gill, A.N. Salt // *Audiology and Neurotology*. – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. 72–79.
212. Intratympanic dexamethasone treatment for control of subjective idiopathic tinnitus: our clinical experience / A. Cesarani, S. Capobianco, D.A. Giuliano [et al.] // *International Tinnitus Journal*. – 2002. – Vol. 8, № 2. – P. 111–114.

213. Intratympanic dexamethasone with hyaluronic acid in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss after failure of intravenous steroid and vasoactive therapy / H. Gouveris, O. Selivanova, W. Mann [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2005. – Vol. 262, № 2. – P. 131–134.

214. Intra-tympanic injections in the treatment of tinnitus / R.R. Coles, A.C. Thompson, G.M. O'Donoghue [et al.] // *Clinical Otolaryngology*. – 1992. – Vol. 17, № 3. – P. 240–242.

215. Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report) / H. Silverstein, D. Choo, S.I. Rosenberg [et al.] // *Ear, Nose & Throat Journal*. – 1996. – Vol. 75, № 7. – P. 468–476.

216. Is oval window transport a royal gate for nanoparticle delivery to vestibule in the inner ear? / S. Ding, S. Xie, W. Chen [et al.] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2018. – Vol. 115. – P. 1–9.

217. Itoh, A. Treatment of vestibular disorders / A. Itoh, E. Sakata // *Acta Oto-Laryngologica. Supplementum*. – 1991. – Vol. 481. – P. 617–623.

218. Jahnke, K. The fine structure of freeze-fractured intercellular junctions in the guinea pig inner ear / K. Jahnke // *Acta Oto-Laryngologica. Supplementum*. – 1975. – Vol. 336. – P. 1–40.

219. Jerger, J. Clinical experience with impedance audiometry / J. Jerger // *Archives of Otolaryngology*. – 1970. – Vol. 92, № 3. – P. 311–324.

220. Jerger, J. Impedance Audiometry – Reply / J. Jerger // *Archives of Otolaryngology*. – 1971. – Vol. 93, № 3. – P. 339–340.

221. Kanona, H. Our approach to revision stapes surgery and the outcomes from 49 procedures at a UK tertiary centre / H. Kanona, M.F. Bhutta, J. Lavy // *Clinical Otolaryngology*. – 2017. – Vol. 42, № 4. – P. 931–935.

222. Kelemen, G. Labyrinthine otosclerosis / G. Kelemen, F. Linthicum // *Acta Oto-Laryngologica. Supplementum*. – 1969. – Vol. 253. – P. 1–68.

223. Kim, J. Mass and stiffness impact on the middle ear and the cochlear partition / J. Kim, M. Koo // *Journal of Audiology and Otology*. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 1–6.

224. Kinetics of gentamicin uptake in the inner ear of Chinchilla laniger after middle-ear administration in a sustained-release vehicle / B.J. Balough, M.E. Hoffer, W. Derin [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 1998. – Vol. 119, № 4. – P. 427–431.

225. Kos, M.I. Short- and long-term results of stapedotomy and stapedectomy with a Teflon-wire piston prosthesis / M.I. Kos, P.B. Montandon, J.P. Guyot // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. – 2001. – Vol. 110, № 10. – P. 907–911.

226. Kujala, J. Video-oculography findings and vestibular symptoms on the day of stapes surgery / J. Kujala, H. Aalto, T. Hirvonen // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2010. – Vol. 267, № 2. – P. 187–190.

227. Kujala, J. Video-oculography findings in patients with otosclerosis / J. Kujala, H. Aalto, T.P. Hirvonen // *Otology & Neurotology*. – 2005. – Vol. 26, № 6. – P. 1134–1137.

228. Kwok, O.T. Correlation of otosclerotic foci and degenerative changes in the organ of Corti and spiral ganglion / O.T. Kwok, J.B. Nadol Jr. // *American Journal of Otolaryngology*. – 1989. – Vol. 10, № 1. – P. 1–12.

229. Laser versus conventional fenestration in stapedotomy for otosclerosis: a systematic review / I. Wegner, D.M.A. Kamalski, R.A. Tange [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2014. – Vol. 124, № 7. – P. 1687–1693.

230. Lawrence, M. Circulation of inner ear fluids / M. Lawrence, D. Wolsk, W.B. Litton // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. – 1961. – Vol. 70, № 3. – P. 753–776.

231. Lee, J.H. Nongenomic effects of corticosteroids on ion transport by stria vascularis / J.H. Lee, D.C. Marcus // *Audiology & Neurotology*. – 2002. – Vol. 7, № 2. – P. 100–106.

232. Lefebvre, P.P. Steroid perfusion of the inner ear for sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional therapy: a pilot study / P.P. Lefebvre, H. Staeker // *Acta Oto-Laryngologica*. – 2002. – Vol. 122, № 7. – P. 698–702.

233. Liden, G. Tympanometry for the diagnostic of ossicular disruption / G. Liden, E. Harford, O. Hallen // Archives of Otolaryngology. – 1974. – Vol. 99, № 1. – P. 23–29.
234. Lin, D.W. Breakdown of stria vascularis blood–labyrinth barrier in C3H/lpr autoimmune disease mice / D.W. Lin, D.R. Trune // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 1997. – Vol. 117, № 5. – P. 530–534.
235. Lindsay, J.R. Sensorineural deafness in otosclerosis. Observations on histopathology / J.R. Lindsay, D.D. Beal // Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. – 1966. – Vol. 75, № 2. – P. 436–457.
236. Linkage of otosclerosis to a third locus (OTSC3) on human chromosome 6p21.3–22.3 / W. Chen, C.A. Campbell, G.E. Green [et al.] // Journal of Medical Genetics. – 2002. – Vol. 39, № 7. – P. 473–477.
237. Linthicum, F.H. Histopathology of otosclerosis / F.H. Linthicum // Otolaryngologic Clinics of North America. – 1993. – Vol. 26, № 2. – P. 335–352.
238. Linthicum, F.H. Jr. Histological evidence of the causes of failure in stapes surgery / F.H. Jr. Linthicum // Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. – 1971. – Vol. 80, № 1. – P. 67–77.
239. Linthicum, F.H. Jr. Post-stapedectomy cochlear otosclerosis / F.H. Jr. Linthicum // Ear, Nose & Throat Journal. – 2009. – Vol. 88, № 4. – P. 872.
240. Lippert, B.M. Experimental and clinical results of Er:YAG laser stapedotomy / B.M. Lippert, S. Gottschlich, C. Kulkens // Lasers in Surgery and Medicine. – 2001. – Vol. 28, № 1. – P. 7.
241. Lippy, W.H. Pearls on otosclerosis and stapedectomy / W.H. Lippy, L.P. Berenholz // Ear, Nose & Throat Journal. – 2008. – Vol. 87, № 6. – P. 326–328.
242. Local administration of antioxidants to the inner ear. Kinetics and distribution / G. Laurell, M. Teixeira, O. Sterkers [et al.] // Hearing Research. – 2002. – Vol. 173, № 1–2. – P. 198–209.
243. Localization of a gene for otosclerosis to chromosome 15q25–q26 / M.S. Tomek, M.R. Brown, S.R. Mani [et al.] // Human Molecular Genetics. – 1998. – Vol. 7, № 2. – P. 285–290.

244. Localization of glucocorticoid receptors and glucocorticoid receptor mRNAs in the rat cochlea / W.J. ten Cate, L.M. Curtis, G.M. Small, K.E. Rarey // *The Laryngoscope*. – 1993. – Vol. 103, № 8. – P. 865–871.

245. Localization of glucocorticoid receptors in the murine inner ear / T. Shimazaki, I. Ichimiya, M. Suzuki, G. Mogi // *Annals of Otolaryngology & Rhinology & Laryngology*. – 2002. – Vol. 111, № 12. – P. 1133–1138.

246. Lolov, S.R. Elevated autoantibodies in sera from otosclerotic patients are related to the disease duration / S.R. Lolov // *Acta Oto-Laryngologica*. – 1998. – Vol. 118, № 3. – P. 375–380.

247. Lombry, C. Transdermal delivery of macromolecules using skin electroporation / C. Lombry, N. Dujardin, V. Pr  at // *Pharmaceutical Research*. – 2000. – Vol. 17, № 1. – P. 32–37.

248. Longitudinal results with intratympanic dexamethasone in the treatment of M  ni  re’s disease / M.S. Boleas-Aguirre, F.R. Lin, C.C. Della Santina [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2008. – Vol. 29, № 1. – P. 33–38.

249. Long-term hearing results after stapes surgery: A 20-year follow-up / A.A. Aarnisalo, J.P. Vasama, E. Hopsu [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2003. – Vol. 24, № 4. – P. 567–571.

250. Long-term incidence and degree of sensorineural hearing loss in otosclerosis / R. Ishai, C.F. Halpin, J.J. Shin [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2016. – Vol. 37, № 9. – P. 1489–1496.

251. Lowenberg, M. Novel insights into mechanisms of glucocorticoid action and the development of new glucocorticoid receptor ligands / M. Lowenberg, C. Stahn, D.W. Hommes, F. Buttgereit // *Steroids*. – 2008. – Vol. 73, № 10. – P. 1025–1029.

252. Ludman, H. The case against bilateral stapedectomy, and problems of postoperative follow-up from the King's College Hospital series / H. Ludman, H. Grant // *The Journal of Laryngology & Otology*. – 1973. – Vol. 87, № 9. – P. 833–843.

253. Lunden, N.X. Transition from inflammation to proliferation: a critical step during wound healing / N.X. Lunden, D. Li, M. St  hle // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2016. – Vol. 73, № 20. – P. 3861–3885.

254. Lundquist, P.G. Aspects on endolymphatic sac morphology and function / P.G. Lundquist // Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 1976. – Vol. 212, № 3. – P. 231–240.
255. Macrophages sequentially change their functional phenotype in response to changes in microenvironmental influences / R.D. Stout, C. Jiang, B. Matta [et al.] // The Journal of Immunology. – 2005. – Vol. 175, № 1. – P. 342–349.
256. Magnetic resonance imaging evaluation of endolymphatic hydrops and post-operative findings in cases with otosclerosis / M. Sone, T. Yoshida, S. Sugimoto [et al.] // Acta Oto-Laryngologica. – 2017. – Vol. 137, № 3. – P. 242–245.
257. Mahadevaiah, A. Reparative granuloma following stapes surgery / A. Mahadevaiah, B. Parikh, K. Kumaraswami // Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. – 2007. – Vol. 59, № 4. – P. 346–348.
258. Mantovani, A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes / A. Mantovani, S. Sozzani, M. Locati [et al.] // Trends in Immunology. – 2002. – Vol. 23, № 11. – P. 549–555.
259. Manzari, L. Nystagmus induced by bone (mastoid) vibration in otosclerosis: a new perspective in the study of vestibular function in otosclerosis / L. Manzari, G.C. Modugno // Medical Science Monitor. – 2008. – Vol. 14, № 10. – P. CR505–CR510.
260. Manzo, R.P. Cerebrospinal fluid absorption in the rabbit: inner ear pathway / R.P. Manzo, D.G. Gomez, G. Potts // Acta Oto-Laryngologica. – 1990. – Vol. 109, № 5–6. – P. 389–396.
261. Marcus, B.C. Loss of endothelial barrier function requires neutrophil adhesion / B.C. Marcus, K.L. Hynes, B.L. Gewertz // Surgery. – 1997. – Vol. 122, № 3. – P. 420–426.
262. Marker entry into vestibular perilymph via the stapes following applications to the round window niche of guinea pigs / A.N. Salt, E.B. King, J.J. Hartsock [et al.] // Hearing Research. – 2012. – Vol. 283, № 1–2. – P. 14–23.
263. Markou, K. An overview of the etiology of otosclerosis / K. Markou, J. Goudakos // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2009. – Vol. 266, № 1. – P. 25–35.

264. Martin, M.B.S. High-frequency sensorineural hearing loss after stapedectomy / M.B.S. Martin, E.N. Rubinstein, B.E. Hirsch // *Otology & Neurotology*. – 2008. – Vol. 29, № 4. – P. 447–452.
265. Martinez, F.O. Macrophage activation and polarization / F.O. Martinez, A. Sica, A. Mantovani, M. Locati // *Frontiers in Bioscience*. – 2008. – Vol. 13. – P. 453–461.
266. Maureen, T.H. Audiological characteristics of the patients with otosclerosis / T.H. Maureen // *Otolaryngologic Clinics of North America*. – 1993. – Vol. 26, № 2. – P. 373–387.
267. McCabe, B.F. Autoimmune sensorineural hearing loss / B.F. McCabe // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. – 1979. – Vol. 88, № 5. – P. 585–589.
268. McKenna, M.J. Association of otosclerosis with Sp1 binding site polymorphism in COL1A1 gene: evidence for shared genetic etiology with osteoporosis / M.J. McKenna, A.T. Nguyen-Huynh, A.G. Kristiansen // *Otology & Neurotology*. – 2004. – Vol. 25, № 3. – P. 447–450.
269. Meltser, I. Differential activation of mitogen-activated protein kinases and brain-derived neurotrophic factor after temporary or permanent damage to a sensory system / I. Meltser, Y. Tahera, B. Canlon // *Neuroscience*. – 2009. – Vol. 162, № 2. – P. 359–368.
270. Meltser, I. Glucocorticoid receptor and mitogen-activated protein kinase activity after restraint stress and acoustic trauma / I. Meltser, Y. Tahera, B. Canlon // *Journal of Neurotrauma*. – 2009. – Vol. 26, № 10. – P. 1835–1845.
271. Meltser, I. Protecting the auditory system with glucocorticoids / I. Meltser, B. Canlon // *Hearing Research*. – 2011. – Vol. 281, № 1–2. – P. 47–55.
272. Michaels, L. Origin and growth of otosclerosis / L. Michaels, S. Soucek // *Acta Oto-Laryngologica*. – 2011. – Vol. 131, № 5. – P. 460–468.
273. Microperforations significantly enhance diffusion across round window membrane / C.M. Kelso, H. Watanabe, J.M. Wazen [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2015. – Vol. 36, № 4. – P. 694–700.

274. Mid-term evaluation of perioperative i.v. corticosteroid treatment efficacy on overall and audiological outcome following CO₂ laser stapedotomy: a retrospective study of 84 cases / L. Székely, A. Gáborján, K. Dános [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2020. – Vol. 277, № 4. – P. 1031–1038.

275. Mikulec, A.A. Permeability of the round window membrane is influenced by the composition of applied drug solutions and by common surgical procedures / A.A. Mikulec, J.J. Hartsock, A.N. Salt // *Otology & Neurotology*. – 2008. – Vol. 29, № 7. – P. 1020–1026.

276. Mills, B.G. Nuclear inclusions in Paget's disease of bone / B.G. Mills, F.R. Singer // *Science*. – 1976. – Vol. 194, № 4261. – P. 201–202.

277. Mononuclear phagocytes migrate into the murine cochlea after acoustic trauma / K. Hirose, C.M. Discolo, J.R. Keasler, R. Ransohoff // *Journal of Comparative Neurology*. – 2005. – Vol. 489, № 2. – P. 180–194.

278. Moon, C.N. Jr. Perilymph fistulas complicating the stapedectomy operation. A review of forty-nine cases / C.N. Jr. Moon // *The Laryngoscope*. – 1970. – Vol. 80, № 4. – P. 515–531.

279. Morphologic changes in the inner ear of chinchilla laniger after middle ear administration of gentamicin in a sustained-release vehicle / M.E. Hoffer, B.J. Balough, R.D. Kopke [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 1999. – Vol. 120, № 5. – P. 643–648.

280. Morton, L.M. Wound healing and treating wounds: differential diagnosis and evaluation of chronic wounds / L.M. Morton, T.J. Phillips // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2016. – Vol. 74, № 4. – P. 589–605.

281. Mosser, D.M. Exploring the full spectrum of macrophage activation / D.M. Mosser, J.P. Edwards // *Nature Reviews Immunology*. – 2008. – Vol. 8, № 12. – P. 958–969.

282. Moumoulidis, I. A review on the genetics of otosclerosis / I. Moumoulidis // *Clinical Otolaryngology*. – 2007. – Vol. 32, № 3. – P. 239–247.

283. Mrdina, J.E. The amino-acid content of perilymph and cerebrospinal fluid from guinea pig and the effect of noise on the amino-acid composition of perilymph / J.E. Mrdina, D.G. Drescher // *Neuroscience*. – 1981. – Vol. 6, № 3. – P. 505–509.
284. Mudry, A. First descriptions of the ankylosis of the stapes / A. Mudry // *Otology & Neurotology*. – 2010. – Vol. 31, № 8. – P. 1177.
285. Nadel, D.M. The use of systemic steroids in otolaryngology / D.M. Nadel // *Ear, Nose & Throat Journal*. – 1996. – Vol. 75, № 7. – P. 502–512.
286. Naftalin, L. Circulation of labyrinthine fluids / L. Naftalin, M.S. Harrison // *The Journal of Laryngology & Otology*. – 1958. – Vol. 72, № 2. – P. 118–136.
287. Naumann, I.C. Otosclerosis: incidence of positive findings on high-resolution computed tomography and their correlation to audiological test data / I.C. Naumann, B. Porcellini, U. Fisch // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. – 2005. – Vol. 114, № 9. – P. 709–716.
288. Nelson, E.G. Analysis of the hyalinization reaction in otosclerosis / E.G. Nelson, R. Hinojosa // *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. – 2014. – Vol. 140, № 6. – P. 555–559.
289. NF-kappa B mediated glucocorticoid response in the inner ear after acoustic trauma / Y. Tahera, I. Meltser, P. Johansson [et al.] // *Journal of Neuroscience Research*. – 2006. – Vol. 83, № 6. – P. 1066–1076.
290. Niedermeyer, H. Otosclerosis and measles virus — association or causation? / H. Niedermeyer, W. Arnold // *ORL*. – 2008. – Vol. 70, № 1. – P. 63–70.
291. Niedermeyer, H.P. Evidence of increased average age of patients with otosclerosis / H.P. Niedermeyer // *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. – 2007. – Vol. 65. – P. 17–24.
292. Niedermeyer, H.P. Measles virus and otosclerosis / H.P. Niedermeyer, T. Gantumur, W.J. Neubert, W. Arnold // *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. – 2007. – Vol. 65. – P. 86–92.
293. Niedermeyer, H.P. Otosclerosis: a measles virus associated inflammatory disease / H.P. Niedermeyer, W. Arnold // *Acta Oto-Laryngologica*. – 1995. – Vol. 115, № 2. – P. 300–303.

294. No evidence for an association between persistent measles virus infection and otosclerosis among patients with otosclerosis in Japan / N. Komune, M. Ohashi, N. Matsumoto [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2012. – Vol. 50, № 3. – P. 626–632.
295. Nomura, Y. Otological significance of the round window / Y. Nomura // *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. – 1984. – Vol. 33. – P. 1–162.
296. Novel slow- and fast-type drug release round-window microimplants for local drug application to the cochlea: an experimental study in guinea pigs / W. Arnold, P. Senn, M. Hennig [et al.] // *Audiology and Neurotology*. – 2005. – Vol. 10, № 1. – P. 53–63.
297. Nuclear factor kappaB deficiency is associated with auditory nerve degeneration and increased noise-induced hearing loss / H. Lang, B.A. Schulte, D. Zhou [et al.] // *Journal of Neuroscience*. – 2006. – Vol. 26, № 13. – P. 3541–3550.
298. Oghalai, J.S. The cochlear amplifier: augmentation of the traveling wave within the inner ear / J.S. Oghalai // *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. – 2004. – Vol. 12, № 5. – P. 431–438.
299. Oral vs intratympanic corticosteroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized trial / S.D. Rauch, C.F. Halpin, P.J. Antonelli [et al.] // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305, № 20. – P. 2071–2079.
300. Otospongiosis and sodium fluoride. A blind experimental and clinical evaluation of the effect of sodium fluoride treatment in patients with otospongiosis / P. Bretlau, J. Causse, J.B. Causse [et al.] // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. – 1985. – Vol. 94, № 2. – P. 102–107.
301. Outcomes research analysis of continuous intratympanic glucocorticoid delivery in patients with acute severe to profound hearing loss: basis for planning of randomized controlled trials / S. Plontke, S. Plontke, H. Löwenheim [et al.] // *Acta Oto-Laryngologica*. – 2005. – Vol. 125, № 7. – P. 721–727.
302. Oval window transport of Gd-DOTA from rat middle ear to vestibulum and scala vestibuli visualized by in vivo magnetic resonance imaging / J. Zou, D. Poe, U.A.

Ramadan, I. Pyykkö // *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. – 2012. – Vol. 121, № 2. – P. 119–128.

303. Parahy, C. Otosclerosis: relationship of spiral ligament hyalinization to sensorineural hearing loss / C. Parahy, F.H. Linthicum Jr. // *The Laryngoscope*. – 1983. – Vol. 93, № 6. – P. 717–720.

304. Parathyroid hormone–parathyroid hormone-related peptide receptor expression and function in otosclerosis / A.B. Grayeli, O. Sterkers, P. Roulleau [et al.] // *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*. – 1999. – Vol. 277, № 6. – P. E1005–E1012.

305. Pau, H.W. Fluid kinetics of endolymph during rotation / H.W. Pau, W. Limberg // *Acta Oto-Laryngologica*. – 2016. – Vol. 136, № 1–2. – P. 7–10.

306. Pauw, B.K. Utricle, saccule, and cochlear duct in relation to stapedotomy. A histologic human temporal bone study / B.K. Pauw, A.M. Pollak, U. Fisch // *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. – 1991. – Vol. 100, № 12. – P. 966–970.

307. Pearson, R.D. Incidence of diagnosed clinical otosclerosis / R.D. Pearson, L.T. Kurland, D.T. Cody // *Archives of Otolaryngology*. – 1974. – Vol. 99, № 4. – P. 288–291.

308. Peitersen, E. Hearing impairment as the initial sign of polyarteritis nodosa / E. Peitersen, B.H. Carlson // *Acta Oto-Laryngologica*. – 1966. – Vol. 61, № 2. – P. 189–195.

309. Peppi, M. A corticosteroid-responsive transcription factor, promyelocytic leukemia zinc finger protein, mediates protection of the cochlea from acoustic trauma / M. Peppi, S.G. Kujawa, W.F. Sewell // *Journal of Neuroscience*. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 735–741.

310. Peptides of the otosclerotic perilymph examined by analytical isotachopheresis / I. Sziklai, J. Gróf, O. Ribári, J. Menyhárt // *Acta Oto-Laryngologica*. – 1985. – Vol. 99, № 1–2. – P. 25–34.

311. Pérez-Lázaro, J. Effectiveness assessment of otosclerosis surgery / J. Pérez-Lázaro // *Acta Oto-Laryngologica*. – 2005. – Vol. 125, № 9. – P. 935–945.

312. Perspectives of pharmacological treatment in otosclerosis / B. Liktó, Z. Szekanecz, J. Tamas [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2013. – Vol. 270, № 3. – P. 793–804. – doi: 10.1007/s00405-012-2126-0.

313. Persson, P. Hearing results in otosclerosis surgery after partial stapedectomy, total stapedectomy and stapedotomy / P. Persson, H. Harder, B. Magnuson // *Acta Oto-Laryngologica*. – 1997. – Vol. 117, № 1. – P. 94–99.

314. Plontke, S.K. Quantitative interpretation of corticosteroid pharmacokinetics in inner ear fluids using computer simulations / S.K. Plontke, A.N. Salt // *Hearing Research*. – 2003. – Vol. 182, № 1–2. – P. 34–42.

315. Pollak, A. Otosclerosis associated with Ménière's disease: a histological study / A. Pollak // *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. – 2007. – Vol. 65. – P. 50–52.

316. Portmann, G. Vertigo. Surgical treatment by opening of the sacculus endolymphaticus / G. Portmann // *Archives of Otolaryngology*. – 1927. – Vol. 6, № 4. – P. 309–319.

317. Possible role of peptides derived from otosclerotic bone in the mechanism of sensorineural hearing loss / I. Sziklai, J. Gróf, O. Ribári, J. Menyhárt // *Acta Oto-Laryngologica*. – 1985. – Vol. 100, № 3–4. – P. 253–259.

318. Posturography frequency analysis of sound-evoked body sway in normal subjects / M. Alessandrini, R. Lanciani, E. Bruno [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2006. – Vol. 263, № 3. – P. 248–252.

319. Prenatal dexamethasone impairs behavior and the activation of the BDNF exon IV promoter in the paraventricular nucleus in adult offspring / A. Hossain, K. Hajman, K. Charitidi [et al.] // *Endocrinology*. – 2008. – Vol. 149, № 12. – P. 6356–6365.

320. Prevalence of histologic otosclerosis: an unbiased temporal bone study in Caucasians / F. Declau, M. van Spaendonck, J.P. Timmermans [et al.] // *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. – 2007. – Vol. 65. – P. 6–16.

321. Prevalence of otosclerosis in an unselected series of temporal bones / F. Declau, M. Van Spaendonck, J.P. Timmermans [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2001. – Vol. 22, № 5. – P. 596–602.

322. Proposed association between COL1A1 and COL1A2 genes and otosclerosis is not supported by a case-control study in Spain / L. Rodriguez, S. Rodriguez, J. Hermida [et al.] // American Journal of Medical Genetics. Part A. – 2004. – Vol. 128A, № 1. – P. 19–22.
323. Protein profiles of perilymph and endolymph of the guinea pig / I. Thalmann, T.H. Comegys, S.Z. Liu [et al.] // Hearing Research. – 1992. – Vol. 63, № 1–2. – P. 37–42.
324. Pulec, J.L. The cause of otosclerosis / J.L. Pulec // Ear, Nose & Throat Journal. – 1999. – Vol. 77, № 12. – P. 941.
325. Quesnel, A.M. Otosclerosis: Temporal Bone Pathology / A.M. Quesnel, R. Ishai, M.J. McKenna // Otolaryngologic Clinics of North America. – 2018. – Vol. 51, № 2. – P. 291–303.
326. Radial communication between the perilymphatic scalae of the cochlea. II: Estimation by bolus injection of tracer into the sealed cochlea / A.N. Salt, K. Ohyama, R. Thalmann [et al.] // Hearing Research. – 1991. – Vol. 56, № 1–2. – P. 37–43.
327. Rarey, K.E. Tissue specific levels of glucocorticoid receptor within the rat inner ear / K.E. Rarey, L.M. Curtis, W.J. ten Cate // Hearing Research. – 1993. – Vol. 64, № 2. – P. 205–210.
328. Regulation of ENaC-mediated sodium transport by glucocorticoids in Reissner's membrane epithelium / S.H. Kim, K.X. Kim, N.N. Raveendran [et al.] // American Journal of Physiology. Cell Physiology. – 2009. – Vol. 296, № 3. – P. C544–C557.
329. Regulation of glucocorticoid receptor function through assembly of a receptor–heat shock protein complex / K.A. Hutchison, L.C. Scherrer, M.J. Czar [et al.] // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1993. – Vol. 684. – P. 35–48.
330. Reinke, J.M. Wound repair and regeneration / J.M. Reinke, H. Sorg // European Surgical Research. – 2012. – Vol. 49, № 1. – P. 35–43.
331. Relation between renin–angiotensin–aldosterone system and otosclerosis: a genetic association and in vitro study / Y. Imauchi, X. Jeunemaître, M. Boussion [et al.] // Otology & Neurotology. – 2008. – Vol. 29, № 3. – P. 295–301.

332. Relationship of the utricle and saccule to the stapes footplate: anatomic implications for sound- and/or pressure-induced otolith activation / D.D. Backous, L.B. Minor, E.S. Aboujaoude, G.T. Nager // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. – 1999. – Vol. 108, № 6. – P. 548–553.

333. Relationship of vestibular aqueduct and inner ear pressure in Ménière's disease and the normal population / L. Sennaroglu, C. Yilmazer, F. Basaran [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2001. – Vol. 111, № 9. – P. 1625–1630.

334. Reparative granuloma seen in cases of gold piston implantation after stapes surgery for otosclerosis / R.A. Tange, G. Schimanski, J.W.L. van Lange [et al.] // *Auris, Nasus, Larynx*. – 2002. – Vol. 29, № 1. – P. 7–10.

335. Restraint stress modulates glucocorticoid receptors and nuclear factor kappa B in the cochlea / Y. Tahera, I. Meltser, P. Johansson, B. Canlon // *NeuroReport*. – 2006. – Vol. 17, № 9. – P. 879–882.

336. Rondini-Gilli, E. Otosclerosis surgical techniques and results in 150 patients / E. Rondini-Gilli, A. Bozorg Grayeli, P. Boutin // *Annales d'Oto-Laryngologie et de Chirurgie Cervico-Faciale*. – 2002. – Vol. 119, № 4. – P. 227–233.

337. Round window delivery of dexamethasone ameliorates local and remote hearing loss produced by cochlear implantation into the second turn of the guinea pig cochlea / H. Eastwood, A. Chang, G. Kel [et al.] // *Hearing Research*. – 2010. – Vol. 265, № 1–2. – P. 25–29.

338. Ruckenstein, M.J. Strial dysfunction in the MRL-Fas mouse / M.J. Ruckenstein, M. Milburn, L. Hu // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 1999. – Vol. 121, № 4. – P. 452–456.

339. Ruedi, L. Untersuchung der Perilymphe nach Stapedectomie in Otosklerosefällen / L. Ruedi, M. Sanz, U. Fisch // *Acta Oto-Laryngologica*. – 1965. – Vol. 60, № 5. – P. 289.

340. Ryan, A.F. Immune mediated hearing loss: basic mechanisms and options for therapy / A.F. Ryan // *Acta Oto-Laryngologica. Supplementum*. – 2002. – Vol. 548. – P. 38–43.

341. Sabitha, R. Genetics of otosclerosis / R. Sabitha // *The Journal of Laryngology & Otology*. – 1997. – Vol. 111, № 2. – P. 109–112.
342. Saccular function in otosclerosis patients: bone conducted–vestibular evoked myogenic potential analysis / A. Amali, P. Mahdi, A. Karimi Yazdi [et al.] // *Acta Medica Iranica*. – 2014. – Vol. 52, № 2. – P. 111–115.
343. Safety of high-dose corticosteroids for the treatment of autoimmune inner ear disease / T.H. Alexander, M.H. Weisman, J.M. Derebery [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 443–448.
344. Saijo, S. Distribution of HRP in the inner ear after injection into the middle ear cavity / S. Saijo, R.S. Kimura // *Acta Oto-Laryngologica*. – 1984. – Vol. 97, № 5–6. – P. 593–610.
345. Saim, L. Vestibular symptoms in otosclerosis — correlation of otosclerotic involvement of vestibular apparatus and Scarpa's ganglion cell count / L. Saim, J.B. Nadol Jr. // *American Journal of Otology*. – 1996. – Vol. 17, № 2. – P. 263–270.
346. Salt, A.N. Perilymph sampling from the cochlear apex: a reliable method to obtain higher purity perilymph samples from scala tympani / A.N. Salt, S.A. Hale, S.K. Plontke // *Journal of Neuroscience Methods*. – 2006. – Vol. 153, № 1. – P. 121–129.
347. Salt, A.N. Principles of local drug delivery to the inner ear / A.N. Salt, S.K. Plontke // *Audiology and Neurotology*. – 2009. – Vol. 14, № 6. – P. 350–360.
348. Salt, A.N. Quantification of solute entry into cochlear perilymph through the round window membrane / A.N. Salt, Y. Ma // *Hearing Research*. – 2001. – Vol. 154, № 1–2. – P. 88–97.
349. Salt, A.N. Simulation of methods for drug delivery to the cochlear fluids / A.N. Salt // *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*. – 2002. – Vol. 59. – P. 140–148.
350. Schimmer, B.P. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones / B.P. Schimmer, K.L. Parker // *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* / eds. L.L. Brunton, J.S. Lazo, K.L. Parker. – 11th ed. – New York: McGraw-Hill, 2006. – P. 1587–1612.

351. Schnieder, E.A. A contribution to the physiology of the perilymph. I. The origins of perilymph / E.A. Schnieder // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. – 1974. – Vol. 83, № 1. – P. 76–83.
352. Schuknecht, H. Histologic variants in otosclerosis / H. Schuknecht, W. Barber // *The Laryngoscope*. – 1985. – Vol. 95, № 11. – P. 1307–1317.
353. Schuknecht, H.F. Ablation therapy for the relief of Meniere's disease / H.F. Schuknecht // *The Laryngoscope*. – 1956. – Vol. 66, № 8. – P. 859–870.
354. Schuknecht, H.F. Sensorineural hearing loss following stapedectomy / H.F. Schuknecht // *Acta Oto-Laryngologica*. – 1962. – Vol. 54, № 4. – P. 336–348.
355. Seicshnaydre, M.A. Update of reparative granuloma: survey of the American Otological Society and the American Neurotology Society / M.A. Seicshnaydre, A. Sismanis, G.B. Hughes // *American Journal of Otology*. – 1994. – Vol. 15, № 2. – P. 155–160.
356. Selivanova, O. Akt and c-Jun N-Terminal kinase are regulated in response to moderate noise exposure in the cochlea of guinea pigs / O. Selivanova, J. Brieger, U.R. Heinrich, W. Mann // *ORL*. – 2007. – Vol. 69, № 5. – P. 277–282.
357. Serhan, C.N. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators / C.N. Serhan, N. Chiang, T.E. Van Dyke // *Nature Reviews Immunology*. – 2008. – Vol. 8, № 5. – P. 349–361.
358. Shea, J.J. Jr. Delayed facial palsy after stapedectomy / J.J. Jr. Shea, X. Ge // *Otology & Neurotology*. – 2001. – Vol. 22, № 4. – P. 465–470.
359. Shea, J.J. Jr. Dexamethasone perfusion of the labyrinth plus intravenous dexamethasone for Meniere's disease / J.J. Jr. Shea, X. Ge // *Otolaryngologic Clinics of North America*. – 1996. – Vol. 29, № 2. – P. 353–358.
360. Shea, J.J. Jr. Forty years of stapes surgery / J.J. Jr. Shea // *American Journal of Otology*. – 1998. – Vol. 19, № 1. – P. 52–55.
361. Shea, J.J. Stapedectomy – long-term report / J.J. Shea // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. – 1982. – Vol. 91, № 5. – P. 516–520.
362. Shea, J.J. Thirty years of stapes surgery / J.J. Shea // *The Journal of Laryngology & Otology*. – 1988. – Vol. 102, № 1. – P. 14–19.

363. Sheehy, J.L. Revision stapedectomy: a review of 258 cases / J.L. Sheehy, R.A. Nelson, H.P. House // *The Laryngoscope*. – 1981. – Vol. 91, № 1. – P. 43–51.
364. Shulman, A. Intratympanic drug therapy with steroids for tinnitus control: a preliminary report / A. Shulman, B. Goldstein // *International Tinnitus Journal*. – 2000. – Vol. 6, № 1. – P. 10–20.
365. Silverstein, H. Laser stapedotomy minus prosthesis (laser STAMP): a minimally invasive procedure / H. Silverstein // *American Journal of Otology*. – 1998. – Vol. 19, № 3. – P. 277–282.
366. Silverstein, H. Small fenestra stapedotomies with and without KTP laser: a comparison / H. Silverstein, S. Rosenberg, R. Jones // *The Laryngoscope*. – 1989. – Vol. 99, № 5. – P. 484–488.
367. Singh, A. Post Stapedotomy Vestibular Deficit: Is CO₂ Laser Better than Conventional Technique? A Non-randomized Controlled Trial / A. Singh, R. Datta // *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. – 2018. – Vol. 70, № 2. – P. 306–312.
368. Single-nucleotide polymorphism of the COL1A1 regulatory regions are associated with otosclerosis / W. Chen, N.C. Meyer, M.J. McKenna [et al.] // *Clinical Genetics*. – 2007. – Vol. 71, № 5. – P. 406–414.
369. Smets, P. Cushing's syndrome, glucocorticoids and the kidney / P. Smets, E. Meyer, B. Maddens, S. Daminet // *General and Comparative Endocrinology*. – 2010. – Vol. 169, № 1. – P. 1–10.
370. Smith, J.L. Cogan's syndrome / J.L. Smith // *The Laryngoscope*. – 1970. – Vol. 80, № 1. – P. 121–132.
371. Sound conditioning protects hearing by activating the hypothalamic–pituitary–adrenal axis / Y. Tahera, I. Meltser, P. Johansson [et al.] // *Neurobiology of Disease*. – 2007. – Vol. 25, № 1. – P. 189–197.
372. Spandow, O. Long-term results in otosclerotic patients operated by stapedectomy and stapedotomy / O. Spandow, O. Söderberg, L. Bohlin // *Scandinavian Audiology*. – 2000. – Vol. 29, № 3. – P. 186–190.

373. Spatial cues provided by sound improve postural stabilization: evidence of a spatial auditory map? / L. Gandemer, G. Parseihian, R. Kronland-Martinet, C. Bourdin // *Frontiers in Neuroscience*. – 2017. – Vol. 11. – P. 357.

374. Staecker, H. Autoimmune sensorineural hearing loss improved by tumor necrosis factor- α blockade: a case report / H. Staecker, P.P. Lefebvre // *Acta Otolaryngologica*. – 2002. – Vol. 122, № 7. – P. 684–687.

375. Stapedectomy versus stapedotomy: Comparison of results with long-term follow-up / H.P. House, M.R. Hansen, A.A. Dakhail [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2002. – Vol. 112, № 11. – P. 2046–2050.

376. Statistical analysis of otosclerosis surgery performed by Jean Marquet / T. Somers, P. Govaerts, T. Marquet [et al.] // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. – 1994. – Vol. 103, № 12. – P. 945–951.

377. Steel, K.P. Perspectives: biomedicine. The benefits of recycling / K.P. Steel // *Science*. – 1999. – Vol. 285, № 5431. – P. 1363–1364.

378. Stephens, S.D. Immunological disorders and auditory lesions / S.D. Stephens, L. Luxon, R. Hinchcliffe // *Audiology*. – 1982. – Vol. 21, № 2. – P. 128–148.

379. Stokroos, R.J. The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: experimental herpes simplex virus infection of the inner ear / R.J. Stokroos, F. Albers, J. Schirm // *American Journal of Otology*. – 1998. – Vol. 19, № 4. – P. 447–452.

380. Stover, T. Cochlear gene transfer: round window versus cochleostomy inoculation / T. Stover // *Hearing Research*. – 1999. – Vol. 136, № 1–2. – P. 124–130.

381. Surgical findings and long-term hearing results in 3,050 stapedotomies for primary otosclerosis: a prospective study with the otology–neurotology database / R. Vincent, N.M. Sperling, J. Oates, M. Jindal // *Otology & Neurotology*. – 2006. – Vol. 27, № 8 (Suppl 2). – P. S25–S47.

382. Surgical treatment of otosclerosis leading to changes in postural control and quality of life / M. Alessandrini, A. Viziano, L. Roselli, A. Micarelli // *The Laryngoscope*. – 2020. – Vol. 130, № 10. – P. 2448–2454.

383. Surgical Treatment of Otosclerosis: Eight years' Experience at the Jordan University Hospital / M. Tareq, A.L. Abdelmonem, M. Tawalbeh [et al.] // Iranian Journal of Otorhinolaryngology. – 2013. – Vol. 25, № 73. – P. 233–238.
384. Sziklai, I. Surgery of stapes fixations / I. Sziklai. – Switzerland : Springer International Publishing, 2016. – 131 p.
385. Tahera, Y. Glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappa B interactions in restraint stress-mediated protection against acoustic trauma / Y. Tahera, I. Meltser, P. Johansson, B. Canlon // Endocrinology. – 2006. – Vol. 147, № 9. – P. 4430–4437.
386. Tanaka, K. Permeability of the labyrinthine windows in guinea pigs / K. Tanaka, S. Motomura // Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 1981. – Vol. 233, № 1. – P. 67–73.
387. Tange, R.A. The History of Otosclerosis Treatment: A Survey of More Than a Century's Search for the Best Treatment of the Disease / R.A. Tange. – Netherlands: Kugler Publications, 2014. – 256 p.
388. Targeted topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss / R.D. Kopke, M.E. Hoffer, D. Wester [et al.] // Otology & Neurotology. – 2001. – Vol. 22, № 4. – P. 475–479.
389. Taste disturbance after stapes surgery — clinical and experimental study / S. Miuchi, M. Sakagami, K. Tsuzuki [et al.] // Acta Oto-Laryngologica. Supplementum. – 2009. – Vol. 562. – P. 71–78.
390. Taste disturbance after stapes surgery: an evaluation of frequency, severity, duration, and quality-of-life / K. Berling Holm, J. Knutsson, K. Strömback [et al.] // Acta Oto-Laryngologica. – 2017. – Vol. 137, № 1. – P. 39–43.
391. Taste function after stapes surgery / E. Guder, A. Böttcher, H.W. Pau [et al.] // Auris, Nasus, Larynx. – 2012. – Vol. 39, № 6. – P. 562–566.
392. Taylor, K.R. Glycosaminoglycans and their proteoglycans: host-associated molecular patterns for initiation and modulation of inflammation / K.R. Taylor, R.L. Gallo // The FASEB Journal. – 2006. – Vol. 20, № 1. – P. 9–22.

393. Thalmann, J. Otosclerosis: a local manifestation of a generalized connective tissue disorder / J. Thalmann, G. Thallinger, R. Thalmann // *American Journal of Otolaryngology*. – 1987. – Vol. 8, № 5. – P. 308–316.

394. The effect of D-penicillamine and methylprednisolone on the morphology of experimental granulation tissue in rats / B. Holund, P. Junker, P.E. Christoffersen [et al.] // *Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica. Section A*. – 1982. – Vol. 90, № 1. – P. 51–55.

395. The effect of myofibroblasts and corticosteroid injections in adhesive capsulitis / C.M. Hettrich, E.F. DiCarlo, D. Faryniarz [et al.] // *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. – 2016. – Vol. 25, № 8. – P. 1274–1279.

396. The influence of measles vaccination on the incidence of otosclerosis in Germany / W. Arnold, R. Busch, A. Arnold [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2007. – Vol. 264, № 7. – P. 741–748.

397. The pathophysiology of otosclerosis: review of current research / M. Rudic, I. Keogh, R. Wagner [et al.] // *Hearing Research*. – 2015. – Vol. 322. – P. 51–56.

398. The role of cVEMPs and vHIT in the evaluation of otosclerosis and its eventual vestibular impairment: preliminary findings / N. Catalano, G. Cammaroto, B. Galletti [et al.] // *B-ENT*. – 2017. – Vol. 13 (Suppl 27). – P. 31–36.

399. The Role of Neutrophil NETosis in Organ Injury: Novel Inflammatory Cell Death Mechanisms / Z. Cahilog, H. Zhao, L. Wu [et al.] // *Inflammation*. – 2020. – Vol. 43, № 6. – P. 2021–2032.

400. Thomas, J.P. Current aspects of etiology, diagnosis and therapy of otosclerosis / J.P. Thomas, A. Minovi, S. Dazert // *Otolaryngologia Polska / Polish Otology*. – 2011. – Vol. 65, № 3. – P. 162–170.

401. Thys, M. Genetics of otosclerosis / M. Thys, G. Van Camp // *Otology & Neurotology*. – 2009. – Vol. 30, № 8. – P. 1021.

402. Time-related alteration of endolymph composition in an experimental model of endolymphatic hydrops / I. Sziklai, E. Ferrary, K.C. Horner [et al.] // *The Laryngoscope*. – 1992. – Vol. 102, № 4. – P. 431–438.

403. Towards the enhancement of body standing balance recovery by means of a wireless audio-biofeedback system / G. Costantini, D. Casali, F. Paolizzo [et al.] // *Medical Engineering & Physics*. – 2018. – Vol. 54. – P. 74–81.

404. Toynbee, J. Pathological and Surgical Observations on the Diseases of the Ear / J. Toynbee // *Medico-Chirurgical Transactions*. – 1841. – Vol. 24. – P. 190–211.

405. Transdermal transport efficiency during skin electroporation and iontophoresis / M.R. Prausnitz, C.S. Lee, C.H. Liu [et al.] // *Journal of Controlled Release*. – 1996. – Vol. 38, № 2–3. – P. 205–217.

406. Transtympanic dexamethasone application in Meniere's disease: an alternative treatment for intractable vertigo / L. Sennaroglu, F.M. Dini, G. Sennaroglu [et al.] // *The Journal of Laryngology & Otology*. – 1999. – Vol. 113, № 3. – P. 217–221.

407. Transtympanically delivered steroids impact thousands of inner ear genes over conventional systemic delivery / D. Trune, K. Delaney, F. Hausman [et al.] // Presented at the Meeting of the Association for Research in Otolaryngology. – San Diego, CA, 2012.

408. Treatment of corticosteroid-responsive autoimmune inner ear disease with methotrexate: a randomized controlled trial / J.P. Harris, M.H. Weisman, J.M. Derebery [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290, № 14. – P. 1875–1883.

409. Trune, D.R. Aldosterone (mineralocorticoid) equivalent to prednisolone (glucocorticoid) in reversing hearing loss in MRL/MpJ-Fas^{lpr} autoimmune mice / D.R. Trune, J.B. Kempton, M. Kessi // *The Laryngoscope*. – 2000. – Vol. 110, № 11. – P. 1902–1906.

410. Trune, D.R. Aldosterone and prednisolone control of cochlear function in MRL/MpJ-Fas(lpr) autoimmune mice / D.R. Trune, J.B. Kempton // *Hearing Research*. – 2001. – Vol. 155, № 1–2. – P. 9–20.

411. Trune, D.R. Cochlear immunoglobulin in the C3H/lpr mouse model for autoimmune hearing loss / D.R. Trune // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 1997. – Vol. 117, № 5. – P. 504–508.

412. Trune, D.R. Cochlear ion homeostasis mechanisms are suppressed in autoimmune inner ear disease and restored by glucocorticoid treatment / D.R. Trune, F.

Hausman, B. Kempton // Presented at the Meeting of the Association for Research in Otolaryngology. – Baltimore, MD, 2011.

413. Trune, D.R. Corticosteroid therapy for hearing and balance disorders / D.R. Trune, B. Canlon // *The Anatomical Record*. – 2012. – Vol. 295, № 11. – P. 1928–1943.

414. Tumor necrosis factor-alpha inhibition protects against endotoxin-induced endothelial glycocalyx perturbation / M. Nieuwdorp, M.C. Meuwese, H.L. Mooij [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2009. – Vol. 202, № 1. – P. 296–303.

415. Vartiainen, E. Effect of drinking water fluoridation on the prevalence of otosclerosis / E. Vartiainen, T. Vartiainen // *The Journal of Laryngology & Otology*. – 1997. – Vol. 111, № 1. – P. 20–22.

416. Vartiainen, E. The effect of drinking water fluoridation on the natural course of hearing in patients with otosclerosis / E. Vartiainen, J. Vartiainen // *Acta Oto-Laryngologica*. – 1996. – Vol. 116, № 5. – P. 747–750.

417. Vertigo in postoperative follow-up of otosclerosis / J.B. Causse, J.R. Causse, R. Cezard [et al.] // *American Journal of Otology*. – 1988. – Vol. 9, № 3. – P. 246–255.

418. Vessey, M. Oral contraception and ear disease: findings in a large cohort study / M. Vessey, R. Painter // *Contraception*. – 2001. – Vol. 63, № 1. – P. 61–63.

419. Vibration induced hearing loss in guinea pig cochlea: expression of TNF-alpha and VEGF / J. Zou, I. Pyykko, P. Sutinen, E. Toppila // *Hearing Research*. – 2005. – Vol. 202, № 1–2. – P. 13–20.

420. Virk, J.S. The role of imaging in the diagnosis and management of otosclerosis / J.S. Virk, A. Singh, R.K. Lingam // *Otology & Neurotology*. – 2013. – Vol. 34, № 7. – P. e55–e60.

421. Volume flow rate of perilymph in the guinea-pig cochlea / K. Ohyama, A.N. Salt, R. Thalmann [et al.] // *Hearing Research*. – 1988. – Vol. 35, № 2. – P. 119–129.

422. Vrabec, J.T. Stapes surgery in the United States / J.T. Vrabec, N.J. Coker // *Otology & Neurotology*. – 2004. – Vol. 25, № 4. – P. 465–469.

423. Wang, Z.M. Modified stapes prosthesis to limit postoperative vertigo / Z.M. Wang, F.L. Chi, C.F. Dai // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. – 2005. – Vol. 132, № 1. – P. 50–54.

424. Wangemann, P. Ion and fluid homeostasis in the cochlea / P. Wangemann, D.C. Marcus // *Understanding the Cochlea* / eds. G.A. Manley, A.W. Gummer, A.N. Popper, R.R. Fay. – Cham: Springer, 2017. – P. 253–286.
425. Welling, D.B. Avulsion of the anomalous facial nerve at stapedectomy / D.B. Welling, M.E. Glasscock, B.J. Gantz // *The Laryngoscope*. – 1992. – Vol. 102, № 7. – P. 729–733.
426. Widgerow, A.D. Cellular resolution of inflammation – catabasis / A.D. Widgerow // *Wound Repair and Regeneration*. – 2012. – Vol. 20, № 1. – P. 2–7.
427. Wiet, R.J. Complications in stapes surgery. Options for prevention and management / R.J. Wiet, S.A. Harvey, G.P. Bauer // *Otolaryngologic Clinics of North America*. – 1993. – Vol. 26, № 3. – P. 471–490.
428. Wilson, W.R. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss / W.R. Wilson, F.M. Byl, N. Laird // *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. – 1980. – Vol. 106, № 12. – P. 772–776.
429. Yang, T.-L. Vestibular-evoked myogenic potentials in patients with otosclerosis using air- and bone-conducted tone-burst stimulation / T.-L. Yang, Y.-H. Young // *Otology & Neurotology*. – 2007. – Vol. 28, № 1. – P. 1–6.
430. Yao, X. De novo synthesis of glucocorticoid hormone regulated inner ear proteins in rats / X. Yao, W.C. Buhi, I.M. Alvarez [et al.] // *Hearing Research*. – 1995. – Vol. 86, № 1–2. – P. 183–188.
431. Yehudai, N. Resolution of delayed sudden sensorineural hearing loss after stapedectomy: a case report and review of the literature / N. Yehudai, M. Luntz // *Mediterranean Journal of Otology*. – 2006. – № 3. – P. 156–160.
432. Yoo, T.J. Etiopathogenesis of otosclerosis: a hypothesis / T.J. Yoo // *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. – 1984. – Vol. 93, № 1. – P. 28–33.
433. Young, E. Lasers in stapes surgery: a review / E. Young, A. Mitchell-Innes, M. Jindal // *The Journal of Laryngology & Otology*. – 2015. – Vol. 129, № 7. – P. 627–633.