

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Гергиев Владимир Феликсович

**Анализ эффективности различных способов интратимпанального введения  
дексаметазона в лечении больных нейросенсорной тугоухостью**

3.1.3. Оториноларингология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Никифорова Галина Николаевна

Москва – 2023

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	13
1.1. Острая нейросенсорная тугоухость: история, определение и эпидемиология.	13
1.2. Значимые этиологические факторы и теории развития острой нейросенсорной тугоухости .....	17
1.2.1. Идентифицированные причины острой нейросенсорной тугоухости.....	17
1.2.2. Теории этиологии идиопатической острой нейросенсорной тугоухости .....	21
1.3. Современные принципы лечения пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью .....	26
1.3.1. Системная стероидная терапия.....	26
1.3.2. Интратимпанальное применение стероидов .....	29
1.3.3. Другие виды лечения .....	37
1.4. Заключение .....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	42
2.1. Общая характеристика больных .....	42
2.1.1. Определение однородности сравниваемых групп по исследуемым признакам .....	44
2.2. Характеристика методов исследования .....	49
2.3. Методы статистической обработки .....	50
2.4. Методы лечения .....	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ .....	57
3.1. Результаты лечения пациентов с использованием транстубарной стероидной терапии .....	58
3.2. Результаты лечения пациентов методом транстимпанального введения стероидов.....	68
3.3. Результаты лечения пациентов системной стероидной терапией .....	80
3.4. Сравнительный анализ примененных лечебных методов .....	90

3.5. Установление факторов, которые воздействуют на показатель эффективности лечебной терапии .....	98
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	107
ВЫВОДЫ .....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Актуальной проблемой здравоохранения на современном этапе является ведение пациентов с нарушением слуховой функции. Значение слуха в жизни человека сложно переоценить, без нормального восприятия внешних звуковых сигналов невозможна адекватная оценка и реакция организма на различные факторы и изменения окружающей среды. Благодаря возможности воспринимать звуки наш организм получает информацию, может ориентироваться, осуществлять коммуникативные функции, что в том числе способствует стимуляции коры головного мозга и активации процессов высшей нервной деятельности.

Около 14% людей в возрасте от тридцати пяти до шестидесяти пяти лет и более 30% в старшей возрастной группе имеют проблемы со слухом, что является распространенным нарушением слуховой функции. Потеря слуха является частой конечной точкой многих заболеваний, включая внезапную, острую и хроническую нейросенсорную тугоухость, генетические заболевания, травмы, последствий воздействия шума и токсинов, аутоиммунной патологии, а также возрастной инволюции органа слуха (пресбиакузис). Дисфункции внутреннего уха, вызывающие нарушения слуха, включают болезнь Меньера, доброкачественное позиционное головокружение, лабиринтит и другие нозологии.

По сведениям ВОЗ, острое нарушение слуха диагностируется у 0,0005 – 0,002% жителей нашей планеты, средний возраст таких больных – 45 - 50 лет [1,2]. В большинстве клинических случаев причина этой патологии связана с поражением структур, отвечающих непосредственно за восприятие звука. Например, это могут быть улитки, слуховой нерв, мозговой ствол или же корковые слуховые центры. Данная патология определяется как нейросенсорная (сенсоневральная, перцептивная) тугоухость. Основными проявлениями острой нейросенсорной тугоухости (ОНСТ) являются быстрое или внезапное, чаще одностороннее, снижение слуха, шумовые эффекты в пораженном ухе и периферические вестибулярные нарушения.

Впервые данное заболевание было описано в 1944г. De Kleyn, однако до настоящего времени вопросы этиологии, патогенеза и лечения таких пациентов остаются во многом открытыми. Этиотропными факторами возникновения острого нарушения слуха могут быть различные гемодинамические нарушения, инфекционные и иммунопатологические процессы, травмы, новообразования, токсическое воздействие и некоторые другие патологии, возникшие в структурах внутреннего уха [3,4]. Реальную причину развития ОНСТ удаётся установить только в 10-15% клинических случаев [5]. При исключении всех возможных причин онтогенеза острой нейросенсорной тугоухости данное заболевание считают идиопатическим. Большинство исследователей в качестве основного фактора возникновения острого нарушения слуха указывают патологию сердечно-сосудистой системы. По данным литературы, в 32 - 65% клинических случаев ОНСТ происходит самопроизвольное восстановление слуха [2,6]. Однако, несмотря на высокие цифры спонтанного выздоровления, необходимость своевременной диагностики и скорейшего начала адекватной курации таких больных не вызывает дискуссий. К сожалению, все применяемые сегодня способы лечения пациентов с ОНСТ, не показывают близкую к стопроцентной эффективность. На современном этапе ведение больных с нарушением слуховой функции предполагает использование по показаниям медикаментозного, физиотерапевтического, когнитивного, радиологического и хирургического лечения [7]. На сегодняшний день, чтобы вылечить ОНСТ, специалисты применяют разные схемы лечения.

Во внутреннее ухо лекарственные препараты могут быть доставлены тремя способами:

1. Системным

- перорально,
- внутримышечно,
- внутривенно.

2. Локальным:

- Интратимпанальным (транстимпанально, транстубарно).

– Интракохлеарным.

В последние два десятилетия был проявлен живой интерес к доставке лекарственных веществ непосредственно в барабанную полость. Преимуществами интратимпанального способа является возможность обойти гематоперилимфатический барьер и обеспечить более высокую концентрацию лекарственного средства во внутреннем ухе, а также минимизировать нежелательные системные эффекты. Необходимо учитывать, что во внутреннее ухо через мембрану окна улитки способны диффундировать не все препараты. Интратимпанально лекарственное вещество можно ввести через барабанную перепонку (прямая инъекция в тимпанальную мембрану, через миринготомическое отверстие и шунт) или через слуховую трубу. При транстубарном введении значительное количество препарата «теряется» в слуховой трубе. Прямые инъекции в барабанную перепонку местных анестетиков и антибиотиков были выполнены более полувека назад для лечения пациентов с болезнью Меньера [8]. Интракохлеарное введение лекарственных веществ (прямые инъекции, кохлеарные импланты, осмотические мини-насосы, поршневые перфузионные системы) существенно повышает их биодоступность при нарушении звуковосприятия, но имеет высокий риск развития осложнений. В настоящее время, безопасной и надежной методики введения лекарственных средств непосредственно во внутреннее ухо не разработано [9,10].

Международный стандарт в качестве метода выбора у больных ОНСТ предполагает использование системной кортикостероидной терапии [11]. Впервые эффективность системного применения стероидных гормонов у пациентов с острым нарушением звуковосприятия была продемонстрирована в плацебоконтролируемом исследовании в 1980 году [12]. Внутреннее ухо содержит рецепторы для глюко- и минералокортикоидов. Это позволяет стероидам воздействовать на электролитный баланс и эндокохлеарный потенциал улитки, а также повышать показатель интенсивности кохлеарного кровотока. Это демонстрируется исследованиями и анализами [13]. Глюкокортикостероиды (ГКС) обеспечивают модификацию и обрыв воспалительного каскада, приводящего к

гибели клеток [14].

Глюкокортикостероиды оказывают противовоспалительное действие во внутреннем ухе, за счет модификации каскада воспалительных реакций, благодаря чему обеспечивается протективное действие на рецепторный аппарат улитки внутреннего уха [14], также в связи с наличием большого количества глюко- и минералокортикоидных рецепторов в сосудистой полоске и спиральной связке, ГКС способны влиять на такие показатели, как потенциал (эндокохлеарный), а также электролитный баланс, вызывая расширение сосудов с усилением кровотока в микрососудистом отделе улитки, что может быть связано с антиоксидантным действием [13]. Благодаря этому, применение стероидов демонстрирует хорошую эффективность при потере слуха, вызванной различными этиотропными факторами.

На настоящий момент повсеместно используются отдельные эмпирические схемы системного применения ГКС у больных ОНСТ, так как эффективность и безопасность которых уже подтверждены многими рандомизированными контролируемые исследованиями, однако в определенном проценте случаев такое лечение недостаточно эффективно. Кроме того, использование высоких доз вышеуказанных препаратов с целью преодоления гематоперилимфатического барьера для повышения терапевтической эффективности обуславливает высокий риск развития нежелательных лекарственных явлений и негативного влияния на организм.

### **Степень разработанности темы исследования**

Наибольший интерес для клиницистов могут представлять опубликованные в последнее время данные результатов интратимпанального применения ГКС у пациентов с острым нарушением слуха, впервые использованного в 2001 году. При таком способе использования в перилимфе создается более высокая концентрация вводимого препарата за счет его диффузии во внутреннее ухо непосредственно через мембрану окна улитки, благодаря чему значительно снижается риск развития нежелательных эффектов системной стероидной терапии. В эксперименте на морских свинках было показано, что при интратимпанальном введении удается

достичь трехкратного увеличения концентрации дексаметазона в перилимфе, по сравнению с его системным применением [15]. Эффективность топического применения ГКС (в большинстве случаев был использован дексаметазон) у больных острой нейросенсорной тугоухостью, болезнью Меньера и другими заболеваниями внутреннего уха подтверждается многими исследователями [16–18]. В работе Kosiakov S.I. и соавт. удалось доказать высокую эффективность длительного топического стероидного лечения больных ОНСТ по сравнению с системным использованием дексаметазона в течение 10 дней [19, 200, 201, 202]. В 2015 году коллектив авторов в своём исследовании показал, что оптимальной дозой дексаметазона вводимого интратимпанально в барабанную полость при лечении пациентов с ОНСТ, является 24 мг/мл [20]. Эффективность транстимпанального применения лекарственных веществ можно повысить при пролонгировании времени контакта препарата с вторичной барабанной перепонкой. В литературе описана тактика хирургического лечения больных внезапной и острой нейросенсорной тугоухостью путем укрепления мембраны окна улитки аутофасцией, пропитанной синтетическим ГКС - триамцинолоном, продемонстрировавшая хороший положительный эффект [21].

Однако до настоящего времени целесообразность использования системной и топической стероидной терапии, оптимальный способ введения глюкокортикостероидов в барабанную полость, дозировка и кратность лечебных процедур, продолжительность курса терапии больных ОНСТ остаются неопределёнными, отсутствуют исследования сравнительной эффективности и безопасности наиболее часто применяемых методов, включая недавно разработанные, что определило необходимость проведения настоящей диссертационной работы.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности и безопасности лечения пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью на основании определения оптимального метода доставки глюкокортикостероида.



### **Задачи исследования**

1. Разработать методику транстимпанального введения кортикостероидов больным острой нейросенсорной тугоухостью.
2. Провести глюкокортикостероидное лечение и оценить клинический эффект в зависимости от метода введения в различных группах пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью.
3. На основе разработанных шкал сравнить переносимость различных методов интратимпанального введения и системного использования дексаметазона у больных острой нейросенсорной тугоухостью с оценкой частоты нежелательных явлений при использовании каждого метода.
4. Разработать алгоритм лечения больных острой нейросенсорной тугоухостью.

### **Научная новизна**

Впервые обобщены и усовершенствованы методики доставки стероидов через тимпанальную мембрану в барабанную полость у больных острой нейросенсорной тугоухостью, в том числе с использованием высокотехнологичных методов миринготомии.

Впервые проведена сравнительная оценка эффективности и безопасности различных способов стероидной терапии больных острой нейросенсорной тугоухостью.

Впервые на основании результатов проведённого исследования разработан алгоритм лечения для пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью, включающий использование глюкокортикостероидов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Разработанные и усовершенствованные методики введения глюкокортикостероидов через тимпанальную мембрану в барабанную полость позволяют быстро, эффективно и безопасно проводить лечение пациентов с таким состоянием как острая нейросенсорная тугоухость.

Полученные в результате исследования результаты позволяют выявить наиболее эффективный, безопасный и наименее травматичный метод доставки

лекарственных веществ к внутреннему уху у больных с острым нарушением звуковосприятия.

Разработанный алгоритм ведения пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью способствует повышению эффективности и безопасности лечения.

### **Внедрение в практику**

Разработанные методы лечения пациентов с таким состоянием как острая нейросенсорная тугоухость внедрены в практику клиники болезней уха, горла и носа Университетской Клинической больницы №1 Института Клинической Медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует шифру специальности: 3.1.3. Оториноларингология; формуле специальности: Оториноларингология – область науки, занимающаяся методами диагностики, терапевтического и хирургического лечения заболеваний уха, горла и носа. Совершенствование методов ранней диагностики, профилактики и лечения ЛОР-заболеваний будет способствовать сохранению здоровья населения; область исследований согласно пунктам 1, 2, 3; область науки: медицинские науки.

### **Личный вклад**

Автор самостоятельно выполнил анализ необходимой литературы российского и зарубежного происхождения по теме диссертации, выполнены все этапы клинического исследования и анализ полученных результатов, включая их статистическую обработку, написан текст диссертации. Автором самостоятельно подготовлены материалы выступлений, презентаций и публикаций по теме научного исследования.

### **Методология и методы исследования**

В основе работы лежит клиническое исследование эффективности различных способов интратимпанального введения дексаметазона при лечении пациентов с таким состоянием как острая нейросенсорная тугоухость. Исследование выполнено на пациентах, находящихся на лечении в оториноларингологическом отделении УКБ №1. Объектом исследования являлся пациент с установленным диагнозом острой нейросенсорной тугоухости. Всего в исследование был включен 61 пациент,

которые были разделены на три равные группы.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов данной диссертационной работы подтверждает достаточное количество наблюдаемых пациентов, применением стандартных критериев оценки полученных результатов и современных методов статистической обработки информации.

Результаты научной работы были доложены:

- на заседаниях кафедры и клиники болезней уха, горла и носа Университетской Клинической больницы №1 Института Клинической Медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета);
- на заседаниях Московского городского общества оториноларингологов;

### **Публикации по теме диссертации**

Автор провел исследование, результаты которого были опубликованы три научные статьи в журналах, содержащихся в Перечне рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, содержащих основные научные результаты диссертаций для получения ученой степени кандидата наук. Все публикации основаны на серьезных исследованиях и анализах.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация - машинописный текст на ста тридцати шести страницах, включая введение, обзор литературы, четыре главы с материалами и методами, собственными результатами, заключением, выводами и практическими рекомендациями. Для наглядности приведены тридцать пять таблиц и тридцать пять рисунков. Список литературы содержит двести два источника, включая двадцать семь авторов из отечественной научной сферы.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Транстимпанальная инъекция глюкокортикостероидов непосредственно в тимпанальную мембрану или через мириготомическое отверстие, созданное радиоволновым скальпелем, является безопасным и эффективным методом

лечения острой нейросенсорной тугоухости, предлагаемым для рассмотрения.

2. Использование топических глюкокортикостероидов для лечения острой нейросенсорной тугоухости является безопасным, а также эффективным и малоинвазивным подходом.

3. Результаты исследования показывают, что эффективность разнообразных методов интратимпанального введения дексаметазона у пациентов с таким состоянием как острая нейросенсорная тугоухость сопоставима непосредственно с эффектами системной стероидной терапии.

4. Разработанный алгоритм лечения острой нейросенсорной тугоухости, основанный на результатах исследования, повышает эффективность и безопасность проводимого лечения.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Острая нейросенсорная тугоухость: история, определение и эпидемиология

Нейросенсорная тугоухость (НСТ) – это снижение слуха, вызванное нарушениями в процессе восприятия звуков. НСТ обусловлена дистрофическими изменениями в рецепторном аппарате внутреннего уха, особенно в волосковых клетках. Если медицинская помощь оказывается своевременно, эти изменения могут быть обратимыми. Однако, по мере протекания времени, количество нервных элементов в различных частях слухового анализатора, начиная от периферии (улитка внутреннего уха) и до центральных областей, таких как слуховая кора височной доли мозга, может снижаться, что может привести к необратимой потере слуховой функции и даже глухоте.

Впервые острая нейросенсорная тугоухость была описана в 1944 году [22]. Частота развития НСТ в тот период составляла от 5 до 20 случаев на 100 000 населения [5,15,23,200], однако в современных публикациях приводятся данные от 160 - 400 новых случаев в год на 100 000 населения [24,25].

Острая нейросенсорная тугоухость (ОНСТ) является состоянием, при котором возникает ухудшение слуха или полная потеря слуховой функции из-за повреждения различных частей, ответственных за восприятие звуков. ОНСТ может продолжаться до 1 месяца и затрагивает как сенсорный аппарат уха, так и невральные структуры, включая Кортиев орган. Истинная встречаемость ОНСТ может быть выше, чем официальные цифры, поскольку пациенты с быстрой редукцией симптоматики как правило за медицинской помощью не обращаются [23,26]. Согласно данным ВОЗ, ухудшение слуха на уровне 40 дБ или выше наблюдается у более чем 5% населения планеты, что составляет около 360 миллионов человек. В Российской Федерации количество больных с различными нарушениями слуховой функции достигает 9% от общего населения, что составляет около 13 млн. случаев. По данным мировой литературы, из 1000

новорожденных у 1 ребенка имеет место тотальная глухота, а еще два-три утрачивают слух в течение первых лет жизни [2,23,27,28]. Почти всегда заболевание начинается как ухудшение слуха на одно ухо; менее 2% пациентов имеют ухудшение слуха с двух сторон, обычно такое двустороннее ухудшение возникает не одновременно [2,23,29]. Сопутствующие симптомы включают звон в ушах (от 41% до 90%) и головокружение (от 29% до 56%) [2,23,29,30]. Многие пациенты сообщают, что заметили потерю слуха при пробуждении [31]. Данное состояние несколько чаще встречается у женщин. У 14% лиц возрастом от сорока пяти до шестидесяти четырёх лет и у 30% -старше шестидесяти пяти лет имеются нарушения слуха. По данным Американской академии аудиологии в мире ежегодно рождаются более 665 тысяч детей с потерей слуха свыше 40 дБ, количество случаев тугоухости увеличивается с возрастом, удваиваясь к 9 годам. По прогнозам ВОЗ, в ближайшие годы количество лиц с нарушениями слуха увеличится на 30%.

В отечественной литературе острую нейросенсорную тугоухость впервые описал Компанеец С.М. в 1936 году [32]. На тот момент четкого определения данной патологии не было, НСТ описывали как приобретенное атрофически-дегенеративное заболевание внутреннего уха. Ряд исследователей считали, что возникновение данного заболевания провоцируется инфекционными и неинфекционными факторами. К первым относятся возбудители скарлатины, кори, коклюша, паротита, оспы, менингита, различных форм тифа, гриппа, малярии и другие микроорганизмы, ко вторым целый ряд так называемых промышленных ядов (хлор, мышьяк, свинец, анилиновые соединения), алкоголь, никотин, а также некоторые лекарственные вещества, такие как хинин, препараты салициловой кислоты, сальварсан и т.п. Лечение острых приобретенных заболеваний внутреннего уха заключалась в полном покое, потогонных мероприятиях (инъекции пилокарпина), назначении бромистых и йодистых препаратов [32].

В 1969 году Ундриц В.Ф. предложил термин "кохлеарный неврит" для описания данного состояния. Для лечения острой фазы применялись высокие дозы антибиотиков и сульфаниламидов, а также сосудорасширяющие средства, такие

как никотиновая кислота и кофеин. Дополнительно проводилась дегидратационная терапия. При необходимости продолжительного лечения использовались витамины В1, В12 и С, а также другие сосудорасширяющие препараты, включая дибазол, прозерин, нивалин и стрихнин. Для того, чтобы обеспечить нивелирование шума в ушах, реализовывались для уменьшения ушного шума рекомендовались новокаиновые блокады (внутриносовая, околоушная, шейная вагосимпатическая, блокада звездчатого симпатического узла) [33].

Пальчун В.Т. и Преображенский Н.А. в 1978 году характеризовали неврит слухового нерва как собирательное понятие поражений любого отдела слухового анализатора, начиная от нейроэпителиальных клеток Кортиева органа до извилины Гешля. В дополнение к антибактериальной и витаминотерапии ими предлагалось подкожное введение экстракта алое и стекловидного тела, внутривенные вливания

20 мл 40% раствора глюкозы, электрофорез 5% йодида калия на область сосцевидных отростков, токи Дарсонваля. Хороший эффект авторы также отмечали при приеме таблетированного апилака с карбоксилазой по 50мг ежедневно до 1 месяца. Для улучшения обменных процессов в нервной ткани назначались внутримышечные инъекции аденозинтрифосфорной кислоты по 1 - 2 мл 1% раствора каждый день до 1 месяца. [34]. Далее в отечественной литературе это заболевание чаще называется нейросенсорной тугоухостью [35–42].

Вул F.M. считал острой нейросенсорной тугоухостью процесс, который развился в течение менее 12 часов [12]. Другие же авторы приняли за стандарт промежуток в трое суток от начала заболевания. Wilson W.R. впервые дал четкие характеристики идиопатической нейросенсорной тугоухости, которые актуальны и по сей день [43]. Исследование показало, что у людей, страдающих от пониженного слуха, имеется связь с сенсоневральным компонентом. При этом было выявлено падение уровня слуха на трех частотах, являющихся последовательными, на 30 децибел. Измерения проводились с интервалом, не превышающим три дня непосредственно с момента начала ухудшения слуха. По мнению разных авторов, спонтанное восстановление слуха возникает в 32 - 66% клинических случаев, Mattox D.E. и Simmons F.B. в своем классическом обзоре проблемы ОНСТ

описывают спонтанное восстановление слуха у 65% больных без какого-либо лечения [5]. Wilson W.R. приводит данные, что около 47% из 86 больных СНТ отмечали восстановление слуха в отсутствие лечения [12]. Parapella в 1980 году заявлял о 66% с частичным или практически полным восстановлением слуха у больных ОНСТ, также не получавших лечения.

Клинически выделяют врожденную и приобретенную СНТ и глухоту. ОНСТ по мнению большинства исследователей встречается с одинаковой частотой у мужчин, и у женщин, однако по некоторым данным, данной патологией несколько чаще страдают женщины. [8, 28, 68, 86]. Почти всегда заболевание начинается как односторонний процесс. Поражение второго уха чаще вовлекается в патологический процесс спустя некоторое время. Одновременное двустороннее поражение слуха развивается менее чем у 2% пациентов [8, 28, 44]. Сопутствующими ОНСТ симптомами являются нарушение разборчивости речи, ушной шум (от 41% до 90%), головокружение (от 29% до 56%) [8, 28, 44, 112]. ОНСТ развивается за достаточно короткий промежуток времени, многие пациенты отмечают снижение слуха при пробуждении [15]. Приобретенная СНТ в клинических отечественных исследованиях подразделяется на:

- внезапную (когда патология развивается в самые кратчайшие сроки – около 12 часов);
- острую (происходит понижение уровня слуха в течение 1 – 3 дней и данное состояние будет присутствовать около 1 месяца);
- подострую (понижение слуха стабильно присутствует в период от 1 до 3 месяцев.)
- хроническую (поражение остается до 3 месяцев и характеризуется стабильностью или прогрессом [7]).

Сегодня достаточно редко выделяется подострая стадия НСТ. Большая часть мирового сообщества при длительности данного заболевания более 1 месяца считает данное заболевание хроническим.

В зависимости от течения НСТ подразделяются на: обратимую, стабильную, прогрессирующую; со стороны поражения – на одностороннюю и двустороннюю



(симметричную и асимметричную). На основании этиотропного фактора выделяют генетическую (наследственную), мультифакториальную (с наследственным предрасположением) и приобретенную НСТ. Причины заболевания можно установить лишь у 7–45% пациентов с ОНСТ [2,23,27–29,31,38,44]. Постановка дифференциального диагноза ОНСТ включает более ста возможных этиологий [2,31,45,46].

## **1.2. Значимые этиологические факторы и теории развития острой нейросенсорной тугоухости**

### **1.2.1. Идентифицированные причины острой нейросенсорной тугоухости**

К наиболее изучаемым и обладающим важным значением факторам этиологии, влияющим на образование и развитие процесса внезапной и острой тугоухости мы относим:

1. Влияния ототоксического характера на строение аппарата внутреннего уха может проводиться со стороны производственных и бытовых аспектов, влияние со стороны антибиотиков, стероидных и нестероидных веществ, диуретиков и т.д. [31,46,47].

2. Заболевания позвоночника, обладающие дистрофическими и дегенеративными свойствами, а также унко-вертебральный артроз С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>, и др.) [48–50].

3. Заболевания сердечно-сосудистого характера, среди которых острая сердечная недостаточность, расстройства разного характера и проблемы с кровью [14,48,49,51]

4. Заболевания вирусного характера, в перечень которых входят корь, клещевой энцефалит и т.д., а также заболевания бактериальные – тифы, скарлатина, менингит и т.д. [31,52–54].

Вирусная инвазия считается самой вероятной из возможных причин идиопатической ОНСТ [55]. Было проведено 4 исследования, посвященных

сравнению эффективности лечения пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью с использованием комбинации противовирусных препаратов и глюкокортикостероидов и на фоне применения только стероидной терапии. Результаты данных исследований приведены ниже.

Клинические случаи ОНСТ, этиотропный фактор которых может быть установлен, попадают в одну из нескольких широких категорий - инфекционные, аутоиммунные, травматические, сосудистые, опухолевые, метаболические и неврологические заболевания поддающиеся идентификации причины развития ОСН приведены в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Поддающиеся идентификации причины ОНСТ

Аутоиммунные	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Аутоиммунное заболевание внутреннего уха</li> <li>– Болезнь Бехчета</li> <li>– Синдром Когана</li> <li>– Системная красная волчанка</li> </ul>	Неврологические	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Мигрень</li> <li>– Рассеянный склероз</li> <li>– Ишемия моста головного мозга</li> </ul>
Инфекционные	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Бактериальный менингит</li> <li>– Криптококковый менингит</li> <li>– ВИЧ</li> <li>– Лихорадка Ласса</li> <li>– Болезнь Лайма</li> <li>– Эпидемический паротит</li> <li>– Микоплазма</li> <li>– Сифилис</li> <li>– Токсоплазмоз</li> </ul>	Отологические	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Флуктуационная потеря слуха</li> <li>– Болезнь Меньера</li> <li>– Отосклероз</li> <li>– Синдром широкого водопровода преддверия</li> </ul>
		Токсичные	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Аминогликозиды</li> <li>– Химиотерапевтические средства</li> <li>– Нестероидные противовоспалительные средства</li> <li>– Салицилаты</li> </ul>
Функциональные	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Конверсионное расстройство</li> <li>– Аггравация</li> </ul>	Травматические	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Сотрясение внутреннего уха</li> <li>– Ятрогенная травма / хирургическая операция</li> </ul>
Метаболические	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Сахарный диабет</li> <li>– Гипотиреоз</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Перилимфатический свищ</li> <li>– Перелом височной кости</li> </ul>

## Продолжение таблицы 1.1

Онкопролиферативные	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Вестибулярная шваннома</li> <li>– СРА или менингиома мостомозжечкового угла</li> <li>– СРА или метастазы верхушки пирамиды височной кости</li> <li>– СРА миелома</li> </ul>	Сосудистые	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Аортокоронарное шунтирование</li> <li>– Кровоизлияние в мозг / инсульт</li> <li>– Серповидноклеточная анемия</li> </ul>
---------------------	--	------------	--

При проведении мета-анализа результатов 23 исследований было установлено, что наиболее частыми причинами ОНСТ являются инфекционные заболевания (13%), патология уха различного характера (5%), травмы (4%), сосудистые или гематологические (3%), онкопролиферативные (2%) и другие заболевания (2%) [31]. Во многих случаях снижение слуха происходит вследствие повреждающего воздействия различных агентов на волосковые клетки или другие улитковые структуры и как правило является необратимой [56,57]. Прогрессирование ОНСТ в некоторых случаях может быть остановлено, если быстро выявить и устранить основную причину заболевания и незамедлительно провести лечение. Полное восстановление слуха возможно далеко не у всех больных. Многие заболевания, провоцирующие развитие ОНСТ, оказывают комплексное действие на состояние пациента [41,58], выявление такой патологии оправдано не только для оптимального влияния на восстановление слуха, но и на здоровье пациента в целом.

Известно, что в число наиболее распространенных заболеваний, провоцирующих развитие ОНСТ являются грипп, простой герпес, ветряная оспа, токсоплазмоз, энтеровирусные заболевания, эпидемический паротит, болезнь Лайма, сифилис и некоторые другие [59] [60]. Например, хроническое течение болезни Лайма может проявляться системным неврологическим поражением, в том числе патологией лицевого нерва и асимметричной нейросенсорной тугоухостью [61].

Один из симптомокомплексов нейросифилиса - отосифилис часто протекает с развитием ОНСТ, прогрессирующей или флуктуирующей потерей слуха, а также псевдо-синдрома болезни Меньера с эпизодическими приступами головокружения,

усиливающимся ушным шумом и тугоухостью [62,63].

У 4,7% пациентов с ОНСТ ряд отологических симптомов проявляется с течением времени [31]. Наиболее частая патология из установленных заболеваний уха - болезнь Меньера. Даже через несколько лет после первоначального нарушения слуха (и потенциального выздоровления) у пациента могут развиваться наиболее типичные симптомы гидропса лабиринта. К другим распространенным отиатрическим заболеваниям, манифестирующим острым снижением звуковосприятия, относятся флуктуирующее снижение слуха, отосклероз и прогрессирующая нейросенсорная тугоухость [23,31]. Кроме того, ОНСТ может быть вызвана травмой; часто в таких случаях связь с анамнезом очевидна [23]. У пациентов с синдромом широкого водопровода преддверия ОНСТ может наблюдаться даже после очень незначительной травмы (например, ныряния в любой водоём) [64].

С ОНСТ связаны многие сосудистые и гематологические заболевания – сосудистая эмболия, преходящие ишемические атаки, серповидно-клеточная анемия, макроглобулинемия, субдуральная гематома и многие другие [31,65,66]. При вышеуказанных патологических процессах уменьшается кровоснабжение внутреннего уха обуславливая снижение уровня интракохлеарного кислорода. Поскольку улитковые структуры достаточно восприимчивы даже к коротким эпизодам гипоксии, эти изменения могут привести к временной или постоянной потере слуха [67].

Причинами развития ОНСТ являются и разнообразные новообразования, например, вестибулярная шваннома (акустическая невринома). Встречаемость вестибулярной шванномы в выборках пациентов с ОНСТ колеблется от нуля до 48% [23,27,30,31,68]. В одном научном обзоре встречаемость новообразований в качестве причины ОНСТ была оценена в 2,3%. Автор кроме вестибулярной шванномы в качестве причинных заболеваний указывает и более редкие метастатические и доброкачественные опухоли [31]. Возвращение слуха у таких пациентов не означает отсутствие новообразования, так как ОНСТ, возникшая на фоне неопластического процесса может восстановиться спонтанно или после

лечения системными стероидами [69,70]. На фоне некоторых аутоиммунных заболеваний - синдром Когана, системная красная волчанка, гранулематозный гигантоклеточный артериит (височный артериит, синдром Хортона), а также гранулематоз Вегенера, часто развивается внезапная тугоухость [71–73]. Дисфункция щитовидной железы отмечается у 1–15% пациентов с ОНСТ [69].

Поскольку гипо- и гипертиреоз являются излечимыми и потенциально обратимыми причинами ОНСТ, тиреотропный стимулирующий гормон (TSH) часто рассматривается как компонент серологической оценки ОНСТ.

### **1.2.2. Теории этиологии идиопатической острой нейросенсорной тугоухости**

В случае отсутствия возможности установить этиологию ОНСТ, такое ухудшение слуха могут быть классифицированы по признакам идиопатии [2,23,28,31,74]. Сегодня можно ознакомиться с массой мнений в научных медицинских кругах, которые пытаются пояснить природу идиопатической ОНСТ. Среди данных точек зрения более распространена та, которая выдвигает причинами развития осложнения повреждения сосудов [65,75,76], травмирование улитковой мембраны [26,49,77], образование заболевания по причине развития вирусной инфекции [43,52,53] и предположения о стресс-реакциях организма.

Кровоснабжение ушной улитки осуществляется с помощью небольшой терминальной артерии. Из-за малого диаметра лабиринтной артерии, участвующей в артериальном кровоснабжении, и отсутствия коллатерального кровоснабжения волосковые клетки легко травмируются вследствие различных сосудистых повреждений. Клиническое проявление односторонней ОНСТ сравнимо с клиническими проявлениями ишемических сосудистых заболеваний, таких как преходящие ишемические атаки и кратковременные нарушения зрения [50,78]. Одни исследования показали, что факторы риска развития ишемической болезни сосудов, включая курение сигарет, гипертонию и гиперлипидемию, являются также факторами риска развития идиопатической ОНСТ [31,79], в то время как другие не обнаружили никакой связи этих факторов риска с возникновением

идиопатической ОНСТ [78,80]. Согласно теориям сосудистой этиологии ОНСТ, последняя может возникнуть по причине острого сосудистого кровоизлияния [81], эмболической окклюзии [82], сосудистых заболеваний [83], спазма сосудов [5] или изменения вязкости крови [65,66]. Используя намагниченные частицы железа, Швайннфурт и его коллеги эмболизировали кохлеарную сеть сосудов шести новозеландских белых кроликов, что привело к снижению отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения на 12-37 дБ (DPOAE) [67]. Спонтанное восстановление слуха было отмечено в этом исследовании только у 33% животных.

Изменения, обнаруженные в отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (DPOAE) у животных, аналогичны изменениям, о которых сообщалось в клинических исследованиях пациентов с идиопатической ОНСТ [85]. Однако клиническое течение и данные рентгеновского исследования, характерные для большинства случаев идиопатической ОНСТ, не подтверждают сосудистую этиологию. В случаях нейросенсорной тугоухости в результате известного интраваскулярного инсульта снижение слуха является постоянной, в то время как тугоухость вследствие идиопатической ОНСТ в большинстве случаев обратима [5,14,23,51]. Как отражение объема повреждений и постоянной потери слуха после окклюзии кохлеарной сети сосудов, в течение последующих недель возникает улитковый фиброз [54,84,85], эти изменения можно увидеть на рентгеновских снимках у пациентов с потерей слуха вследствие известной сосудистой окклюзии [86]. При идиопатической ОНСТ кохлеарный фиброз обычно не наблюдается [52,78,85]. Таким образом, сосудистая этиология не является причиной большинства случаев ОНСТ, хотя ею могут объясняться некоторые отдельные случаи.

В качестве патофизиологического фактора развития идиопатической ОНСТ Davis E.D. в 1952г была предложена кохлеарная травма с надрывом или разрывом тонких мембран внутреннего уха. В эксперименте при подаче громких интенсивных звуков взрослым людям оценивали время, через которое происходило полное восстановление слуха. Однако, у больных при восстановлении слуха в течение нескольких месяцев было предположено наличие разрыва Рейснеровой

мембраны с последующим смешиванием эндолимфы и перилимфы, который может быть обусловлен повышением давления во внутреннем ухе при чрезмерных физических нагрузках, сморкании, продувании слуховых труб, авиаперелетах и т.д., что ведет к лабиринтным нарушениям [87]. Симмонс сообщил о нескольких пациентах с жалобами на внезапную потерю слуха, сопровождающуюся хлопком, часто возникающим во время напряженной активности или вследствие повышения внутричерепного давления, и предположил, что была повреждена Рейснерова мембрана [88]. Посмертное гистопатологическое исследование височной кости двух пациентов с идиопатической ОНСТ, умерших позже по другим причинам, выявило разрыв Рейснеровой мембраны, что говорит в пользу вышеуказанной теории как возможной патофизиологической причины идиопатической ОНСТ [49,88]. Однако многие исследователи не обнаруживают разрывов внутренней мембраны при изучении височных костей пациентов с идиопатической ОНСТ [51,85]. Goohill V. представил клинические случаи ОНСТ, возникавшей после ощущения хлопка, и предположил, что потеря слуха у этих пациентов произошла из-за перилимфатических фистул [77]. Это обусловило практику исследования среднего уха и исключения фистулы во многих случаях идиопатической ОНСТ [89–92]. Хотя идея о перилимфатической фистуле как причине многих случаев ОНСТ утратила свою популярность, но не вызывает сомнения, что именно фистулы обусловили возникновение ОНСТ у пациентов с известным анамнезом баротравм, переломов височной кости или травмы после отохирургических вмешательств [92].

Согласно ещё одной теории развития идиопатической ОНСТ, вирусная инфекция или реактивация вируса во внутреннем ухе вызывает воспаление улитки и / или повреждение важнейших структур внутреннего уха. Имеются результаты исследований на животных *in vitro* и височной кости человека, подтверждающих вышеуказанное предположение. В сыворотке крови пациентов, страдающих идиопатической ОНСТ были обнаружены значительные уровни антивирусных антител, в том числе к цитомегаловирусу, вирусам герпеса, гриппа В, эпидемического паротита, кори и энтеровирусу [93,94]. Височные кости пациентов с идиопатической ОНСТ имеют гистологические паттерны, сходные с

обнаруживаемыми при вирусном лабиринтите, в том числе атрофию кортиева органа, покровной мембраны, сосудистой полоски и вестибулярного концевика органа [85]. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) признаки воспаления внутреннего уха наблюдаются у 3,8–9% пациентов с идиопатической ОНСТ [95, 96]. Эксперименты на животных подтвердили возможность вирусной этиологии идиопатической ОНСТ. Так, заражение вирусом простого герпеса 1 типа области окна улитки вызвало сенсоневральную потерю слуха у морских свинок [96]. Однако, острое снижение слуха, возникшее у людей на фоне вирусных инфекций и вызванное вирусами у животных в экспериментах, обычно является тяжелой и необратимой, что нехарактерно для идиопатической ОНСТ [5,96]. В проанализированной нами литературе найдено несколько исследований, в которых к классическому лечению больных идиопатической ОНСТ добавляли противовирусный препарат.

Так в исследовании Tucci D.L., 39 пациентов с ОНСТ получали комбинированное лечение - использовались в противовирусный препарат Валацикловир в стандартной дозировке в течение 10 дней и преднизолон системно по схеме снижения дозировки (80-20 мг/день) в течение 12 дней. 29 пациентов контрольной группы получали аналогичную стероидную терапию в сочетании с плацебо. Ответ на лечение оценивался спустя 2 и 6 недель на основе уровня разборчивости речи и тональной пороговой аудиометрии. После проведенного лечения отмечалось понижение порогов восприятия на 50% по сравнению с исходной аудиометрией, или до уровня на 10 dB и 20 dB ниже порогов с противоположной стороны. При этом, статистически точного и верного отличия между данными категориями выявлено не было [68].

В исследовании, проведенном Westerlaken B.O., 37 пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью в течение 7 дней получали Ацикловир в традиционно используемой дозе и преднизолон системно по снижающей схеме начиная с 1 мг/кг. Контрольной группе (33) применяли преднизолон. Итоги терапии подвергались оцениванию только через период, равный 1 году с момента начала проведения лечения данного заболевания, субъективной оценки шума, головокружения и



заложенности ушей. Пациенты с любой положительной аудиологической динамикой через 12 месяцев после начала лечения были отнесены в группу «улучшение». В данном исследовании также не было отмечено статистически достоверной разницы между исследуемыми группами [97]. Авторы другого аналогичного исследования опубликовали лишь усредненные показатели улучшения порогов тональной аудиометрии, без указания средних отклонений. Параллельно с этим, статистически точных отличий между двумя вариантами практикуемой терапии всех пациентов из обеих групп, не выявили [98]. Опубликованы результаты лечения 29 пациентов ОНСТ с использованием ацикловира и гидрокортизона в сравнении с 31 пациентами контрольной группы, которые получали только гидрокортизон по аналогичной схеме. Спустя 1, 3 и 12 месяцев после начала лечения пациентам обеих групп проводились тональная пороговая аудиометрия, определение порогов речевого восприятия, уровня разборчивости речи, импедансометрия (определение стапедиальных рефлексов, тимпанометрия). Авторы исследования представили графическое описание полученных данных без показателей отдельных пациентов, средних показателей и стандартных отклонений статистически доказанного отличия между полученными данными от обеих групп не определили [99]. Таким образом, одним из возможных этиологических факторов идиопатической ОНСТ может служить вирусное поражение структур внутреннего уха.

Adams J.C. обнаружил белок NF- $\kappa$ B (ядерный фактор «каппа-би») в поддерживающих клетках и спиральной пластинке улитки, что явилось основанием для создания теории ответной стресс-реакции (stress response) NF- $\kappa$ B - универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа (цитокинов, хемокинов, рецепторов иммунокомпетентных клеток и т.д.), апоптоза и клеточного цикла, в том числе процессы врожденного и адаптивного иммунитета. Системные воспалительные реакции, вирусная инфекция, физический, психологический или метаболический стресс могут способствовать нарушению регуляции NF- $\kappa$ B в фиброцитах I типа спиральной связки улитки с дальнейшей активацией провоспалительных цитокинов [51][101],

которые изменяют функцию ионных каналов, нарушая гомеостаз жидкости и ионов, что может привести к острому нарушению слуха [100]. В поддержку данной теории свидетельствует и положительный эффект кортикостероидов, являющихся потенциальными ингибиторами NF-κB, при лечении больных с ОНСТ [102,103]. Это соответствует клиническому ответу на стероидную терапию, наблюдаемому у пациентов с ОНСТ. S.N. Merchant указывает, о невозможности применения выше описываемой теории возникновения идиопатической ОНСТ ко всем клиническим случаям, однако, изучение роли транскрипционного фактора NF-κB представляет собой перспективное направление дальнейших исследований патологии слуха [51].

### **1.3. Современные принципы лечения пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью**

#### **1.3.1. Системная стероидная терапия**

Для лечения острой нейросенсорной тугоухости возможно применение противовирусных, сосудорасширяющих, кортикостероидных средств, а также плазмафереза, гипербарических и кислородных камер. Однако сегодня практикуется такой подход, в котором применяется терапия, в которую включают такие средства, как глюкокортикостероиды. Данный метод лечения основан на изменении и прерывании воспалительных процессов в цепочке клеток [14]. Он также оказывает влияние на баланс электролитов внутреннего уха и эндокохлеарный потенциал благодаря наличию рецепторов к глюкокортикоидам и минералокортикоидам. В результате, улучшается кровоток в ухе, а также достигаются более эффективные результаты в лечении проблем со слухом, связанных с вирусными, инфекционными, бактериальными и аутоиммунными причинами [13].

Существующие на сегодняшний день схемы терапии больных ОНСТ системными стероидами, эффективность и безопасность которых подтверждены

рандомизированными контролируемые исследования, в значительном проценте случаев оказываются недостаточно эффективными, в связи с чем вопросы разработки алгоритмов терапии больных с патологией слуха являются актуальными и приоритетными.

В работе Wilson W.R. 33 пациента с ОНСТ получали дексаметазон в различных дозировках (от 0,75 мг 2 р/день до 4,5 мг 2 р/день) или метилпреднизолон (от 4 мг/день до 16 мг /день 3 раза в день). В ходе исследования было выявлено, что противовоспалительный эффект стероидных препаратов при назначении разных дозировок практически не отличался, эффективность лечения в группе пациентов, получающих кортикостероидную терапию (61%), была достоверно выше, чем в группе «плацебо» (32%) [12].

Как свидетельствуют данные проводимого регулярно исследования 2007 года Conlin A.E. и Parnes L.S., рандомизированных клинических исследований, которые наглядно показывают высокую результативность применения в терапии системных стероидов по отношению к плацебо, в научной литературе нет [6]. В доступных источниках имеются указания на небольшое статистически значимое улучшение у пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью, получавших стероиды по данным одного мета-анализа [104].

По мнению многих авторов, системное применение стероидов не должно превышать 2 недели. Если после этого срока улучшение не наступает, то прогноз неблагоприятен. Более длительные курсы системной стероидной терапии у пациентов с ОНСТ приводят к развитию нежелательных явлений [105–110]. Рекомендуемая эффективная и безопасная доза преднизолона 1 мг/кг/сут, с максимальной дозировкой 60мг/сут, при этом продолжительность проводимой терапии может быть от

10 до 14 дней [111]. Следует еще упомянуть также и наличие информации о том, насколько результативным является использование преднизолона, применяемого согласно схеме: в течение 4 дней, применяются самые максимальные дозировки, затем следует уменьшать объемы веществ на 10 мг ежедневно [112]. В основе такого выбора лежит максимальная стрессовая доза

кортизола – 200-300 мг/кг/сут. Преднизолон мощнее кортизола в 4 раза, метилпреднизолон – в 5 раз, дексаметазон – в 25 раз. Таким образом, эквивалентная доза преднизолона – 60 мг, метилпреднизолона – 48 мг, для дексаметазона – 10 мг. Но вместе с тем, данный метод лечения может провоцировать развитие побочных эффектов, которые выражаются в появлении артериальной гипертензии, катаракты, миопатии, синдроме Кушинга и т.д. [113,114]. Довольно часто подобные негативные реакции организма формируются у больных, которые имеют в своем анамнезе системные болезни. Также следует учитывать, что существуют границы, которые не позволяют проводить некоторые виды терапии на фоне того, что у больных присутствует сахарный диабет, язвенные заболевания и т.д. [115,116]. Значительное число исследований показало, что ступенчатое снижение дозы стероидов в конце курса лечения позволяет уменьшить риск развития побочных реакций.

Moskowitz D. с соавтрами в 1984 году проводили лечение 27 больных с ОНСТ препаратом Декадрон (дексаметазон) в дозировке 0,75мг в течении 12 дней. Контрольная группа с тем же заболеванием никакого лечения не получала. По результатам исследования в основной группе пациентов улучшение слуха наблюдалось в 89%, а в контрольной - в 44% случаев, различие было статистически значимым. Существенной разницы в зависимости от возраста больных авторы не наблюдали. [117].

В исследовании Sinamon U. и соавт., 11 пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью получали Преднизолон в дозировке 1 мг/кг в день. Для оценки эффективности лечения через 6 дней (сразу после лечения) и через 90 дней после начала лечения были выполнены тональная пороговая аудиометрия, в том числе в расширенном диапазоне частот, речевая аудиометрия, определение уровня разборчивости речи. По результатам наблюдения отмечено, что значительного улучшения исследуемых показателей и достоверных различий в группах пациентов, получающих плацебо и стероиды, выявлено не было [118].

Опубликовано две работы, посвященные сравнению результатов глюкокортикостероидной терапии больных ОНСТ с другими видами лечения, в

одной - с вдыханием карбогена, во второй- с фибринолитической терапией. В первой работе пациенты с ОНСТ были разделены непосредственно на 2 группы - 10 пациентов получали ингаляции карбогена (смесь углекислого газа 5% и кислорода 95 %), а 11 пациентам проводилась терапия преднизолоном в дозировке 1 мг/кг в день в течение 5 дней. Авторами была отмечена положительная динамика у всех наблюдаемых больных - снижение средних показателей порогов звуковосприятия на 15 дБ, улучшение в диапазоне речевых частот и высоких частот спустя 6 дней после начатого лечения, полученные результаты сохранились спустя 33 дня. Но статистически точных отличий между данными обеих групп не выявляется. [118]. В работе Kubo T. 82 пациента получали внутривенно фибринолитический препарат Батроксобан 80ЕД и плацебо перорально, 80 пациентов другой группы получали перорально и внутривенно Бетаметазона и внутривенные инфузии физиологического раствора. Длительность терапии в обеих группах составляла 13 дней. Через 2 недели все пациенты в зависимости от аудиологической динамики были разделены на следующие группы: полное восстановление, хорошее улучшение, недостаточное улучшение, без улучшения. На первом этапе авторы исследования отметили большую эффективность лечения Батроксобаном, однако при тщательном анализе полученных данных статистически достоверных различий между двумя группами выявлено не было [119].

### **1.3.2. Интратимпанальное применение стероидов**

До недавнего времени эффективного альтернативного лечения в случае неудачи системной стероидной терапии не существовало. На современном этапе исследователи получают хорошие результаты применения глюкокортикостероидов интратимпанально.

При интратимпанальном введении в отличие от системного применения предоставляется транспортировка средства путем обхода гематоперилимфатического барьера, напрямую к улитке внутреннего уха, что

довольно результативно способствует тому, что гарантируется доступность и понижается вероятность проявления различных негативных реакций организма. Для больных, которым характерна высокая вероятность развития осложнений после применения системного лечения стероидами, чаще всего такой метод является единственно возможным и может являться как первоначальный этап лечения ОНСТ. Для интратимпанального применения используются дексаметазон, метилпреднизолон или солумедрол.

Впервые факт интратимпанального введения лекарственного средства описан в 1939 году Neville W.S., автор применял алкоголь для лечения головокружения [120].

Trowbridge B.C. в 1949 году выполнял амбулаторным пациентам с шумом в ушах локальную анестезию с последующим интратимпанальным введением 5% гидрохлорида этилморфина. Результатами данного лечения ученые были разочарованы, так как положительного эффекта больные не отмечали и дальнейшее продолжение исследования прекратилось [121].

В 1956 году Schuknecht H.F. Впервые использовал интратимпанальное введение стрептомицина в барабанную полость пациентам с болезнью Меньера.

Препарат вводился через микрокатетер, установленный в барабанную полость с сохранением целостности фиброзного кольца в течение 7 дней [8].

На протяжении 50-х и 60-х годов метод интратимпанального введения препаратов практически не использовался, за исключением экспериментов Giacomelli F, Mozzo W в 1963 году на морских свинках в Италии, в которых оценивали эффект находящегося в барабанной полости бифосфата калия [122]. В литературе также описаны три работы Bauer F., интратимпанально введившего мочевины при лечении экссудативного отита в 1968 и 1971 годах [123–125].

В 1967-1977 годах немецкие исследователи C. Beck and C.L. Schmidt впервые проводили лечение болезни Меньера вводимым интратимпанально стрептомицином. Больные были разделены на 2 группы: в первой препарат вводился в высоких дозировках для полного подавления функций лабиринта, а во второй лечение проводилось низкими дозами стрептомицина. Достоверно лучшие

результаты были продемонстрированы у больных получавших лечение во второй группе [126,127].

Bryant F.L. в 1973 году используя больным с идиопатическим парезом лицевого нерва интратимпанально кортикостероиды добился хороших результатов в лечении. У половины больных наблюдалось полное восстановление функции лицевого нерва, у остальной функции лицевого нерва были восстановлены на 75%. [128].

В середине 80-х годов несколькими учеными также предпринимались попытки лечения болезни Меньера путем интратимпанального введения препаратов. В 1984 году Silverstein H. опубликовал работу, в которой больным с болезнью Меньера с положительным эффектом интратимпанально применял стрептомицин в низких дозах. Более выраженный эффект лечения больных с той же патологией продемонстрировали Fradis M, Podoshin L, Ben-David J, Reiner B., которые интратимпанально вводили лидокаин [129].

Впервые интратимпанальное введение дексаметазона описано японскими учеными Itoh A1, Sakata E. В 1991 году данным способом проводилось лечение пациентов с болезнью Меньера с некоторым положительным эффектом – уменьшение ушного шума, головокружения. Затем последовала работа тех же авторов по эффективности интратимпанального введения дексаметазона в отношении ушного шума [130,131].

Работы Murofushi T, Halmagyí G.M., Yavor R.A., в 1997 году и Youssef T.F., Pore D.S. в 1998 году описывают положительные результаты лечения пациентов с болезнью Меньера интратимпанальным введением гентамицина. По словам авторов, такое местное лечение может стать альтернативой хирургическим вмешательствам при вышеуказанной патологии [132,133].

Parnes L.S. с коллегами в 1999 году вводили морским свинкам интратимпанально и внутривенно дексаметазон с измерением концентрации препарата в перилимфе спустя 1, 2, 4 и 6 часов после применения. По результатам эксперимента более высокие концентрации дексаметазона в перилимфе отмечены после интратимпанального использования препарата [109].

S. Chandrasekhar в 2001 году на морских свинках экспериментально доказал, что интратимпанальное введение дексаметазона приводит к трехкратному повышению данного препарата в перилимфе животных по сравнению с внутривенным его введением. А в клиническом исследовании при интратимпанальном введении дексаметазона 4мг/мл отмечалось улучшение слуха на 73–80% и отсутствие системных побочных эффектов [15].

Cesarani A. с соавторами описали способ эффективного лечения больных с субъективным ушным шумом транстимпанальными инъекциями дексаметазона в дозировке 4мг\мл трижды в день в течение 3х месяцев. После курса лечения 34% (17 из 50) больных отмечали исчезновение шума в ушах, 40% - значительное уменьшение шума, у 26% положительного результата достичь не удалось [134].

В литературе приведены результаты интратимпанального применения 4мг/мл дексаметазона больным с глубокой потерей слуха после неудачной системной терапии кортикостероидами. В результате была отмечена положительная динамика слуха [135].

Baris D.M. в 2004 году опубликовал результаты лечения 34 человек с болезнью Меньера. Всем больным проводились ежедневные транстимпанальные инъекции 10мг/мл дексаметазона в течение 4 недель. Данный способ терапии продемонстрировал хороший результат в отношении контроля головокружения [136].

В 2005 году Gouveris H и соавт. пациентам с ОНСТ, после отсутствия реакции на десятидневное системное лечение стероидами, провели топическое лечение. У более половины испытуемых отметилась положительная динамика слуха, у остальной части в виду более глубокой степени тугоухости слух не улучшился [137].

Также в 2005 году авторы клинического исследования Herr B.D., и Marzo S.J. вводили больным с острой внезапной нейросенсорной тугоухостью, резистентной к пероральной стероидной терапии, дексаметазон и метилпреднизолон через ранее установленный микрокатетер MicroWick в нише круглого окна. Средняя длительность такого лечения составила от 11 до 13 дней. По результатам



исследования у 53% была отмечена положительная динамика слуха, но у некоторых пациентов наблюдались и негативные последствия нахождения катетера в среднем ухе: стойкая перфорация барабанной перепонки, хронический средний отит и нарушение равновесия. Однако несмотря на осложнения исследователи показали, что интратимпанальное использование гормонов оказывает благоприятный эффект на слух после неудачной системной терапии [138].

В литературе приведены также сведения о положительном эффекте лишь у 3 из 25 пациентов с тяжелой степенью тугоухости после комбинированного (системно и интратимпанально) применения стероидов [139].

В 2006 году John Xenellis с коллегами провели лечение 37 больных с ОНСТ. После 10 дневного курса системных стероидов, часть испытуемых получила в течении 15 дней 4 транстимпанальные инъекции метилпреднизолона в дозировке 40мг/мл. В этой группе больных отмечалось улучшение слуха по сравнению с контрольной группой более чем на 10 дБ. [140].

Другие авторы 66 пациентам с ОНСТ после неудачи системного курса терапии (преднизолон 60мг в день с постепенным снижением дозы к 10 дню лечения) в барабанную полость посредством транстимпанальных инъекций проводилось введение дексаметазона в дозировке 5мг/мл. Данную процедуру повторяли дважды в неделю в течении 2 недель. 35% испытуемых отмечали улучшение слуха уже после первой процедуры, еще 15% - после второй процедуры, 31% больных - после третьей и четверной процедур [141].

В 2006 году Kakehata S с соавторами опубликовали результаты лечения ОНСТ у больных сахарным диабетом. В одной группе больным ежедневно вводили дексаметазон в барабанную полость через заранее наложенное лучом лазера отверстие в барабанной перепонке в течение 8 дней. В другой больные получали дексаметазон внутривенно в дозировке 8мг в день в течении 10 дней. В первой группе положительная динамика по слуху более 10дБ была достигнута во всех случаях, уровень глюкозы в крови за время лечения оставался нормальным. Во второй группе положительный результат был достигнут в 67%, а у 19% пациентов

на фоне проводимого лечения отмечалась гипергликемия [142].

David S. Haynes, в 2007 году также отмечал положительный эффект топического лечения стероидами больных идиопатической ОНСТ после неудачной системной терапии [143]. Эффективность транстимпанальных инъекций дексаметазона при идиопатической ОНСТ в зависимости от сроков начатой терапии оценивали Ahn J.H. с соавторами. Авторы отметили лучшие результаты при более раннем начале лечения [144].

В 2008 году опубликованы результаты лечения больных ОНСТ системно метилпреднизолоном 48мг в течение 14 дней в сравнении с пациентами, которым дополнительно проводились транстимпанальные инъекции дексаметазона в дозировке 5 мг/мл на 1, 3 и 5 дни лечения. Статистически значимой разницы в результатах лечения между двумя группами не наблюдалось [145].

Battaglia A. и соавт. сравнили результаты лечения 3 групп пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью - интратимпанального введения дексаметазона 12мг/мл, системного использования преднизолона в дозе по 60мг 7 дней, 50мг 2 дня, 40мг 2 дня, и одномоментно двумя вышеуказанными методами. Лучшие результаты были достигнуты у больных после сочетанного лечения [146].

В экспериментах на морских свинках Plontke SK с коллегами измеряли концентрацию дексаметазона в перилимфе на разных уровнях улитки. В результатах исследования выявлена выраженная разница концентрации препарата в апикальной и базальной частях улитки. Наибольшая концентрация препарата отмечалась в базальном завитке улитки [147].

Stefan K. Plontke с соавторами в 2009 году обеспечивали посредством микрокатетера больным с глубокой нейросенсорной тугоухостью после неудачной системной стероидной терапии пролонгированный контакт дексаметазона с нишей круглого окна. Часть больных через катетер получала дексаметазон, остальные - плацебо в течение 14 дней. По этическим соображениям после первого периода наблюдения в обеих группах было продолжено лечение дексаметазоном еще 14 дней. Статистически значимой разницы в улучшении слуха в обеих группах за первый период исследования не получено. После второго периода исследования

было отмечено, что больные получавшие лечение дексаметазоном в течении 4 недель показали значительно лучшие результаты по слуху в сравнении со второй группой испытуемых – соответственно 24,4% (SD: 32,0) и 4,5% (SD: 7,6) ( $p = 0,07$ ) [148].

В 2009 - 2012 годах опубликованы результаты отечественного исследования эффективности интратимпанального введения стероидов при лечении больных ОНСТ. Авторы продемонстрировали высокую эффективность топического введения стероидов в барабанную полость через шунт по сравнению с системным использованием дексаметазона в течение 10 дней терапии пациентов с диагнозом острая нейросенсорная тугоухость [19, 200, 201, 202].

В 2014 году Вишняков В.В. и Сорокина М.В. в своем исследовании доказали большую эффективность дексаметазона 4мг/мл 1,0 мл вводимого интратимпанально больным с глубокой острой нейросенсорной тугоухостью по сравнению, с группами которым проводилась сосудистая терапия и комбинация тех же препаратов с системным применением дексаметазона 4мг. Авторы так же отмечают ранний эффект в группе пациентов с интратимпанальным введением стероидов и стойкий длительный эффект [149].

Verjís в своей работе от 2016 года делает выводы, что интратимпанальное введение метилпреднизолона обеспечивает улучшение слуха в 84% по сравнению с аналогичным интратимпанальным введением дексаметазона в группе сравнения (64%) [150].

В 2016 году Choi JE было проведено ретроспективное исследование 112 случаев острой нейросенсорной тугоухости. Авторы данной работы делают вывод о неблагоприятном прогнозе восстановления слуха у больных с участками полного выпадения слуха на аудиограмме [151]. В 2011 году Wang с соавторами опубликовали работу в которой сравнивали продолжительность нахождения дексаметазона в перилимфе морских свинок после интратимпанального введения в виде жидкости и в виде гидрогеля поллоксамер 407. Результаты исследования показали достижение пика концентрации дексаметазона в перилимфе спустя 3 часа после интратимпанального введения в виде жидкости и полное выведение

препарата через 24 часа. При аналогичном использовании гидрогеля пиковая концентрация препарата достигается после 12 часов от момента введения и полностью выводится через 72 часа [152].

В 2014 году в Корее проведено клиническое исследование с целью определения оптимального времени, необходимого для достижения терапевтически значимой концентрации препарата во внутреннем ухе после транстимпанальной инъекции больные принимали позицию на спине с ротацией головы на 45 градусов в сторону здорового уха соответственно на 10 и 30 минут, статистически значимой разницы улучшения слуха не было получено [153].

Инtratимпанальный метод введения препарата очевидно лишен ряда побочных эффектов по сравнению с системным применением. Однако описаны такие нежелательные явления, как боль, головокружение, вазовагальный рефлекс, синкопическое состояние. Однако данные побочные явления контролируемы и кратковременны [154]. В 2016 году Torf MC провел ретроспективный анализ пациентов, которым проводились транстимпанальные инъекции при лечении ушной патологии. По данным исследователя, у 1,6% пациентов после курса лечения сформировалась стойкая перфорация барабанной перепонки, однако выполнение тимпаноластики понадобилось лишь одному пациенту [155].

Рекомендуемые дозы стероидов для лечения острой нейросенсорной тугоухости представлены в таблице 1.2.

Таблица 1.2 – Рекомендуемые дозы стероидов

	Системное введение	Инtratимпанальное введение
Время начала лечения	Немедленно, предпочтительно в течении первых 14 дней	Немедленно
Доза	Преднизолон 1 мг/кг/сут Метилпреднизолон 48 мг/сут Дексаметазон 10 мг/сут	Дексаметазон 24/16/10 мг/мл Метилпреднизолон 30-40 мг/мл
Длительность курса лечения и частота приема препарата	7-10 дней, далее уменьшение дозы	0,4-0,8 мл в среднее ухо каждые 3-7 дней 3-4 раза.
Контроль	Аудиометрическое исследование по окончании курса лечения	Аудиометрическое исследование для оценки эффективности после нескольких процедур, по окончании курса лечения

Рекомендуемые дозы дексаметазона – 10-24 мг/мл, метилпреднизолон 30 мг/мл и выше. Частота и длительность курса введения чрезвычайно варьируют в различных рекомендациях [143,156–159, 200].

Инtratимпанальное введение стероидов применяется также и в качестве терапии, направленной на спасение пациента. Это считается единственно эффективным методом лечения в том случае, если у больных высокая вероятность развития побочных эффектов от применения системных стероидов. Следует отметить, что большинство проведенных исследований эффективности инtratимпанального способа лечения больных ОНСТ, описанных выше, демонстрируют слишком противоречивые результаты.

### **1.3.3. Другие виды лечения**

В литературе приведена информация о 5 рандомизированных клинических исследований (РКИ), посвященных оценке эффективности других методов лечения больных ОНСТ, но только в двух работах описаны статистически достоверные результаты. Gordin A. в своем исследовании сравнивал группу пациентов, получающих витамин Е в дополнение к традиционной модели терапии (стероиды, карбоген и магnezия), с контрольной группой, для которой был использован традиционный метод терапии. Исследователь не выявил обоснованных статистическими данными отличий между показателями улучшения слуха в обеих группах, но было выявлено статистически достоверное значительное улучшение, математически определяемое как уровень слуха после лечения, деленный на разницу между исходными уровнями слуха пораженного и интактного уха, умноженный на 100 [160]. Toruz и соавт. в своем исследовании сравнивали группу пациентов (n=34), получающих гипербарическую оксигенацию (ГБО) в дополнение к стандартной схеме лечения (преднизолон, диазепам и пентоксифилин), с группой пациентов (n=21), получающих только вышеописанную стандартную терапию. Авторами было отмечено значительное

улучшение, определяемое как уменьшение порогов звуковосприятия не менее 10 дБ по данным тональной пороговой аудиометрии, в группе пациентов, получающих ГБО. В остальных РКИ, посвященных изучению эффективности применения фибриногена, рекомбинантного тканевого активатора плазминогена и простагландина E, не было отмечено положительных результатов [161].

Помимо вышеуказанных методов и препаратов, в литературе есть сведения о применении у больных с ОНСТ тромболитических средств, антиоксидантов, вазодилататоров, вазоактивных препаратов. Однако данные лекарственные средства эффективны только в случае правильно определенной этиологии заболевания, либо являются симптоматическими. В данном аспекте следует оценивать целесообразность назначения препарата персонализированно каждому пациенту с учетом рисков развития побочных эффектов. Опубликованы результаты четырех РКИ эффективности вазоактивной и гемодиллюзионной терапии, включая применение нифедипина, гинкго билоба, полисахаридов, пентоксифилина и некоторых вариаций в связках перечисленных лекарственных средств. Определить статистически достоверные данные по наличию отличий между двумя исследуемыми группами найдено не было [162–165].

Gordin A. в своем исследовании отметил значительное улучшение слуха у пациентов с ОНСТ, получавших магнезию и карбоген по сравнению с пациентами, получавшими только карбоген; однако данное исследование обладает низким уровнем достоверности и применимость полученных результатов сомнительна [160]. Nageris B.I. опубликовал данные о значительном улучшении слуха согласно результатам проведения тональной пороговой аудиометрии через 4 недели после того, как началось проведение терапии в той группе, где больным были назначены стероиды и магнезия, по отношению к тем больным, которые лечились стероидами и плацебо не указан какой конкретно глюкокортикостероидный препарат применялся, а также длительность лечения [166].

В литературе приведены данные 7 рандомизированных клинических исследований, посвященных эффективности использования гипербарической оксигенации (ГБО) у больных острой нейросенсорной тугоухостью, проведенных

в период между 1985 и 2004 годами [161,167–172], которые показали, что применение метода ГБО улучшает прогноз на 25-50%. Учитывая малое количество исследований, посвященных использованию ГБО при ОНСТ и противоречивость результатов, его следует применять с осторожностью [173] [173–175].

#### **1.4. Заключение**

Острое снижение слуха в большинстве случаев является пугающим симптомом для пациента, который может приводить к депрессивным состояниям и другим психическим расстройствам. В связи с чем, чрезвычайно важно подробное обсуждение с пациентом причины развития заболевания в конкретном случае, подробном обсуждении с ним плана лечения и сообщении о прогнозе [176]. Следует объяснить пациенту, что снижение слуха не всегда связано с патологическим процессом в ушах. В первые две недели лечения слух восстанавливается полностью у ограниченного числа пациентов, а прогноз считается благоприятным только при восстановлении слуха на 50% и более в течении двух недель лечения, а при отсутствии динамики слуха в течении этого времени прогноз считается неблагоприятным [177]. Учитывая ряд побочных эффектов лечения патологии, необходимо своевременно и точно объяснить пациенту возможность и риски их развития.

В данном обзоре проанализированы различные схемы терапии пациентов с диагнозом ОНТ, которые в настоящее время признаются эффективными. В мировой практике наиболее признанным методом лечения является пероральная кортикостероидная терапия. В исследовании, Wilson W.R. доказана большая эффективность лечения стероидными препаратами по сравнению с плацебо [12]. Авторы многочисленных обзоров обосновывают выбор наилучшего метода лечения ОНСТ на основании результатов именно этого исследования. Однако методологическая достоверность вышеупомянутого исследования весьма ограничена - авторы не позиционируют данную работу как РКИ. Отсутствие рандомизации может способствовать чрезмерному преувеличению показателей

эффективности проводимого лечения. Достоверность опубликованных Wilson W.R. данных о положительном эффекте лечения пациентов с ОНСТ пероральными стероидными препаратами весьма сомнительна. Дополнительные методологические характеристики исследования Wilson W.R. делают эту работу сложной для применения в клинической практике. Режимы дозировки стероидных препаратов в этом исследовании значительно различались у разных пациентов, авторы аргументировали это тем, что противовоспалительный эффект различных доз препарата был примерно равноценным. Также, авторами не было указано время, прошедшее от начала лечения до оценки результатов. Таким образом, это исследование не дает достоверной информации практикующим врачам о необходимых дозировках препаратов, а также о времени ожидания улучшения на фоне лечения [12].

Кроме того, результаты псевдорандомизированного клинического исследования 20 пациентов с ОНСТ, не показали статистически достоверной разницы между группами больных, получавших стероиды и плацебо. В указанном исследовании выборка пациентов была недостаточно велика, но даже при добавлении некоторой рандомизации, положительного эффекта у пациентов с ОНСТ от лечения стероидами также отмечено не было.

В процессе выполнения четырех РКИ было доказано отсутствие положительного эффекта от добавления к стандартной стероидной терапии ОНСТ противовирусных препаратов. Ни в одном из проведенных рандомизированных контролируемых клинических испытаниях не было получено данных о положительном эффекте от применения вазоактивных и гемодилюционных средств. Также выявили данных об эффективности у пациентов с ОНСТ применения фибриногена, липопротеинов низкой плотности, простагландина E, рекомбинантного тканевого активатора плазминогена [6,178].

В процессе исследования было обнаружено, что применение батроксобина - змеиного яда, обладающего антифибриногенной активностью, привело к большей положительной аудиологической динамике у пациентов с ОНСТ, чем применение Бетаметазона. Однако, критерии включения в этом исследовании не



были авторами четко обозначены [119]. Добавление магнeзии к лечению карбогеном привело к положительной аудиологической динамике, однако необходимо учитывать, что уровень достоверности данного исследования очень низкий [160]. Дополнение стероидной терапии с применением раствора магния сульфата также привело к большей эффективности лечения, однако авторы данной работы не указали необходимую длительность лечения [160,166]. Комбинация стероидной терапии и витамина Е также описывается как эффективный метод лечения, по сравнению с изолированным приемом стероидов, однако и в этой работе, авторы не указали длительность терапии [179]. Также применение ГБО приводило к более выраженному аудиологическому улучшению, однако методология данного исследования существенно ограничена - 3 из 9 критериев. В многочисленных исследованиях, представленных в данном обзоре литературы, отмечена эффективность интратимпанального введения дексаметазона пациентам как после неудачного курса лечения стероидами, так и в качестве самостоятельного метода лечения. Экспериментально доказана более высокая концентрация стероидов во внутреннем ухе при интратимпанальном их введении [180–185]. Однако недостатком данного метода лечения во мире остается значительная стоимость и необходимость высокой квалификации специалиста, выполняющего транстимпанальную инъекцию.

Таким образом, целью нашего исследования явилась оптимизация и повышение эффективности лечения пациентов с ОНСТ.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Общая характеристика больных

В исследовании участвовали 61 пациент. У данных пациентов была выявлена ОНСТ. Пациенты лечились в клинике заболеваний уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 10.2015 по 06.2019 гг.

Выборка пациентов была сплошной – в исследование включались все обратившиеся в клинику больные ОНСТ, соответствующие критериям включения.

Дизайн исследования – проспективное продольное когортное. В исследование включены пациенты, у которых наблюдается ОНСТ с увеличением показателя звуковосприятия на 26 дБ и более на 3-х частотах, являющихся последовательными, а также имеется тип «А» тимпанограммы. У пациентов также имеются жалобы на понижение слуха, которые продолжаются не более одного месяца. Другие критерии включения в исследование:

1. Пациенты с ОНСТ с ростом показателя звуковосприятия на 26 дБ и более на трех последовательных частотах с тимпанограммой типа «А».
2. Жалобы на понижение слуха, которые характеризуются продолжительностью до 1 месяца.
3. В истории болезни нет упоминания о ранее проводимой терапии данного заболевания.
4. Возрастная категория – совершеннолетние (более 18 лет).
5. Были получены согласия всех пациентов, для участия в данном исследовании.
6. Возможность проходить стационарное лечение в специализированном медицинском учреждении.

Параметры, по которым не включали в исследование:

В данном исследовании были исключены пациенты имеющие:

1. Соматическую патологию, при которой противопоказано системное введение стероидов (сахарный диабет, язвенная болезнь желудка, глаукома,

туберкулез и т. д.).

2. Вестибулярную симптоматику.
3. Онкологическую патологию на момент обращения в клинику или в анамнезе.
4. Патологию мосто-мозжечкового угла
5. Аутоиммунные заболевания
6. Постоянный или периодический прием стероидов.
7. Беременность и период лактации.
8. Индивидуальные противопоказания в применяемым средствам терапии.
9. Возраст до 18 лет

Всем участникам исследования перед началом проведения разъяснялись цель, задачи и методологическая основа научной работы, после чего пациенты подписывали информированное согласие.

У всех пациентов, принявших участие в исследовании ( $n = 61$ ), был диагностирован односторонний процесс, преобладали лица женского пола, всего наблюдалось 42 (69%) женщины и 19 (31%) мужчин.

Методом случайных чисел всех пациентов поделили на 3 однородные группы в зависимости от используемого метода терапии.

I группа - пациенты с ОНСТ,  $n = 20$ , из них 13 женщин (51 лет  $M \pm m$ ) и 7 мужчин (50 лет  $M \pm m$ ), которым проводилось транстубарное введение стероидов.

II группа - пациенты с ОНСТ,  $n = 21$ , из них 15 женщин (39 лет  $M \pm m$ ) и 6 мужчин (40 лет  $M \pm m$ ), которым проводилось транстимпанальное введение стероидов.

III группа - пациенты с ОНСТ,  $n = 20$ , из них 14 женщин (54 лет  $M \pm m$ ) и 6 мужчин (50 лет  $M \pm m$ ), которым проводилась системная стероидная терапия.

Комбинирование больных согласно возрастному и половому критериям, демонстрируется в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Возрастное и половое распределение больных

Возраст	Группа		
	I (м/ж)	II(м/ж)	III (м/ж)
18-35	3	6	4
36-50	4	9	5
51 и старше	13	6	11
Всего	20	21	20

Длительность изучения больных длился около 6 месяцев. Проводились регулярные осмотры оториноларингологом в момент, когда пациенты обращались к врачу перед началом проведения терапии, затем через 8 суток после начала терапии, через 2 недели после начала терпи и через 1, 6 месяцев. Результативность терапии базировалась на ощущениях самих больных, по отношении к динамике улучшений и информации, получаемой от тональной пороговой аудиометрии.

#### 2.1.1. Определение однородности сравниваемых групп по исследуемым признакам

В группах исследования соблюдалась однородность по полу, возрасту, СЗП слуха по всему исследуемому частотному диапазону, степени тугоухости, сроках заболевания и начала лечебной терапии;

Распределение пациентов в группах по полу, возрасту, наличию жалоб со стороны вестибулярного анализатора и СЗП слуха по всему исследуемому частотному диапазону (СЗП<sub>Общ</sub>) до лечения представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2 иллюстрирует классификацию пациентов по группам непосредственно до лечения по группам в зависимости от таких показателей как пол, возраст, жалобы на вестибулярный анализатор и слух в анализируемом частотном диапазоне (СЗП<sub>Общ</sub>).

Таблица 2.2 – Классификация пациентов с ОНСТ по группам

	Количество пациентов	Пол		Средний возраст, лет (медиана, 25 и 75 перцентили)	СЗП <sub>ОБЩ</sub> до лечения, дБ (М±σ)
		м	ж		
Группа I	20	6	14	51 (32-53)	31,41 ± 12,00
Группа II	21	6	15	39 (22 - 52)	30,21 ± 13,26
Группа III	20	7	13	54 (30-53)	27,03 ± 9,71

Относительно полового критерия: 69% составляли женщины, 31% - мужчины. Группы по полу статистически значимо не различались. Для сравнения применялся тест  $\chi^2$ , значение критерия = 0.21567,  $p = 0.8978$ .

Анализируя Таблицу 2.2, мы можем увидеть распределение пациентов с ОНСТ в трех исследуемых группах. Количество пациентов в каждой группе следующее: Группа I - 20 пациентов, Группа II - 21 пациент, Группа III - 20 пациентов.

Средний возраст пациентов в каждой группе представлен в таблице в формате лет, с указанием медианы и 25-75 перцентилей для мужчин и женщин. Для Группы I средний возраст составляет 51 лет, с медианой в 32-53 года. В Группе II средний возраст равен 39 годам, с медианой в интервале 22-52 года. Группа III имеет средний возраст 54 года, с медианой в 30-53 года.

Данные о значении СЗПОБЩ до лечения представлены в децибелах (дБ) и указываются средним значением (М) и стандартным отклонением (σ). Для Группы I среднее значение СЗПОБЩ составляет 31,41 дБ, с σ равным 12,007. Группа II имеет среднее значение СЗПОБЩ 30,21 дБ, с σ равным 13,26. Группа III имеет среднее значение СЗПОБЩ 27,03 дБ, с σ равным 9,71.

Средний возраст, включенных в исследование пациентов составлял 47 лет.

Различия между группами по возрасту находились на границе статистической значимости. Для сравнения применялся критерий Крускала - Уоллиса, значение критерия 5.39,  $p = 0,07$ . (рисунок 2.1.)

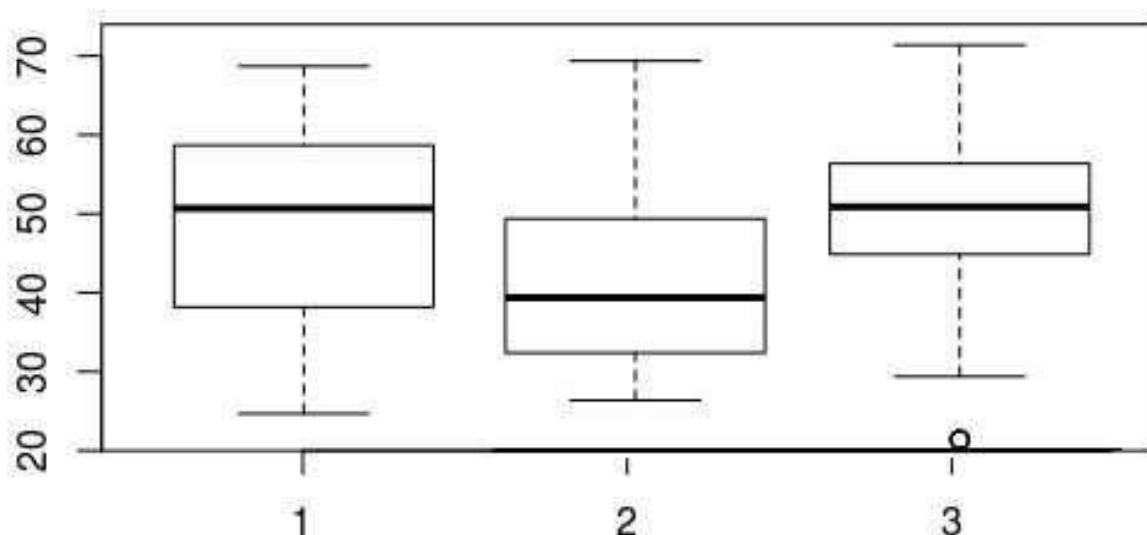


Рисунок 2.1 – Распределение по возрасту в каждой из 3 групп

Разделение больных по уровню развития патологии, демонстрируется в таблице 2.3. Приведенная таблица показывает распределение больных в соответствии с диагностируемыми степенями тугоухости. В Группе I было выявлено, что шестнадцать человек (80%) имеют I степень тугоухости, три человека (15%) имеют II степень, и один человек (5%) имеет III степень. Общее количество пациентов в Группе I составляет двадцать человек. В Группе II распределение степеней тугоухости таково: восемнадцать человек (85.75%) имеют I степень, два человека (9.5%) имеют II степень, и 1 человек (4.75%) имеет IV степень. Общее количество пациентов в Группе II составляет двадцать один человек. В Группе III по степени тугоухости распределение следующее: восемнадцать человек (90%) имеют I степень, и два человека (10%) имеют II степень. В данной группе отсутствуют пациенты с III степенью тугоухости. Общее количество пациентов в Группе III составляет двадцать человек.

Таким образом, общее количество пациентов, учитывая все группы, составляет 61 человек. При сравнении степени тугоухости между группами не было обнаружено статистически значимых различий. Для сравнения использовался точный тест Фишера, так как в таблице присутствуют категории с числом наблюдений меньше 5 (например, уровень патологии для всех трех групп). Полученное значение  $p$  составляет 0.8977.

Таблица 2.3 – Распределение пациентов с ОНСТ в соответствии с диагностированной степенью тугоухости

	Степень тугоухости			
	I (26-40дБ)	II (41-55дБ)	III (56-70дБ)	IV (71дБ и более)
Группа I	16	3	1	0
Группа II	18	2	0	1
Группа III	18	2	0	0
Всего	52	7	1	1

Пациенты обращались в клинику за помощью в разные промежутки времени от начала заболевания, поэтому мы объединили всех пациентов в три группы, в зависимости от того, когда лечение было начато. Лечение и участие в данном исследовании начиналось в день госпитализации после получения информированного согласия больного. Основываясь на данной характеристике, все пациенты условно отнесены на несколько групп:

а) больные, обратившиеся за лечением в течение 7 суток после развития болезни;

б) больные, обратившиеся только на 8 – 14 сутки; больные, пришедшие в клинику только на пятнадцатые – тридцатые сутки, а их лечение начато непосредственно на восьмые — четырнадцатые сутки от самого начала заболевания; в) больные, лечебная терапия которых была начата на пятнадцатые – тридцатые сутки от самого начала возникновения состояния, связанного с ухудшением слуха (таблица 2.4).

В первой группе I средняя продолжительность заболевания составила 10,4 дней, а во II и III группах 9,6 и 9,4 дней соответственно.

Согласно срокам начала лечения, пациенты I группы были распределены следующим образом: пациентов, лечение которых было начато до 7 дней от начала заболевания - 10 человек (50%); на 8 - 14 сутки - 5 человек (25%); на 15 сутки и позже - 5 человек (25%). Во II группе пациентов, лечение которых было начато до

7 дней от начала заболевания было пролечено 9 человек (43%); на 8 -14 сутки – 7 человек (33%); на 15 и позже — 5 человек (24%). И соответственно по датам от начала проведения терапии, больные III группы подверглись распределению по следующей схеме: больные, подвергшиеся терапии до 7 дней от начала развития патологии — 10 человек (50%); на 8 - 14 сутки — 7 человек (35%); на 15 и позже — 3 человека (15%). Оценивание отличий между всеми наблюдаемыми группами с разным началом проведения терапии не дало значимых данных по отличиям согласно уровню тугоухости (точный тест Фишера  $p = 0,831$ ).

Таблица 2.4 – Распределение пациентов с ОНСТ в соответствии с временем начала лечения

	Период времени от начала терапии			
	1-7 дней $M \pm m$	8-14 дней $M \pm m$	15 и более дней $M \pm m$	Всего $M \pm m$
Группа I	10	5	5	20
Группа II	9	7	5	21
Группа III	10	7	3	20
Всего	29	19	13	61

Между группами не было установлено статистически значимых различий при сравнении результатов аудиологического исследования до лечения:

Значение критерия Крускала-Уоллиса для всех частот 1.45,  $p=0.48$

Значит, делаем вывод, что все используемые группы больных, для которых реализовывались различные подходы в терапии, были распределены по разным критериям (возраст и пол), по периоду обращения в клинику для получения лечения, практически не показали никаких отличий по результативности терапии и мы говорим об их однородности.



## 2.2. Характеристика методов исследования

Все пациенты, включённые в исследование, были направлены в стационар, где проводились общеклиническое и специальные обследования и лечение. Всем пациентам были выполнены сбор жалоб и анамнеза, стандартный оториноларингологический осмотр, включая отомикроскопию, аудиологическое обследование, оценку вестибулярного аппарата, лабораторные анализы разного характера и исследования врачей различных профилей.

Жалобы на снижение слуха отмечали все пациенты. Шум в ухе в I группе отмечали 14 (70%) пациентов, во II группе – 17 (81%) и 16 (80%) пациентов из III группы. Ощущение заложенности уха беспокоило 11 (55%) пациентов из I группы, 14 (67%) из II и 8 (40%) из III группы соответственно. Патологический процесс развивался на фоне артериальной гипертензии у 5 (8%), острого респираторного заболевания у 11 (18%), баротравмы у 1 (1,5%) и акустической травмы у 2 (3%) пациентов. Состояние стресса и переутомления в качестве причины снижения слуха отметили 13 (21%) пациентов. В 29 (47,5%) клинических случаях этиология ОНСТ не была установлена.

Всем больные подвергались проведению аудиологического исследования, включающего еще и акуметрию, камертональное исследование, тональную пороговую аудиометрию. В том случае, когда присутствовали дополнительные предпосылки, были применены и такие виды исследований, как речевая аудиометрия и акустическая импедансометрия.

Все исследуемые больные обладают односторонним процессом, поэтому исследование реализовывали с помощью маскировки лучше слышащего уха узкополосным шумом 55дБ. Тональная пороговая аудиометрия проводилась до лечения, на 8-й и 14-й день лечения, а также спустя месяц и полгода непосредственно после начала лечебной терапии. Аудиологическое исследование всегда проводилось в первой половине дня в промежутке с 08.30 до 12.00.

Акустическая импедансометрия проводилась на аппарате AZ26 (фирма "Interacustics", Дания). В исследование включались только пациенты с

тимпанограммой типа "А". Выявление на акустической импедансометрии других типов тимпанограмм являлось критерием не включения в исследование.

В таблице 2.5 представлены результаты тональной пороговой аудиометрии до лечения.

Таблица 2.5 – Результаты тональной пороговой аудиометрии

Средние значения порогов, dB Группа	СЗП <sub>общ</sub> ±sd, dB	СЗП <sub>нч</sub> ±sd, dB	СЗП <sub>сч</sub> ±sd, dB	СЗП <sub>вч</sub> ±sd, dB
I	31.41±12.00	18.65±16.41	30.08±12.06	38.60±20.01
II	30.21±13.26	23.43±11.79	29.38±13.81	35.38±18.94
III	27.03±9.71	17.10±10.63	23.80±11.99	38.53±12.75

### 2.3. Методы статистической обработки

Для систематизации, статистической обработки данных, а также для визуализации результатов применялся язык программирования R версии 3.4.3 и среда Rstudio версии 1.1.383. Графические построения выполнены с помощью стандартных средств Microsoft Office Excel 2013.

В ходе статистического анализа применялись следующие методы: описательная статистика, критерий Шапиро-Уилка для проверки гипотезы о нормальности распределения данных, критерий  $\chi^2$  и точный тест Фишера для поиска различий в категориальных данных, критерий Уилкоксона для анализа различий между двумя группами по количественным данным, критерий Крускала-Уоллиса (непараметрический аналог дисперсионного анализа) для анализа различий между более, чем двумя группами. Распределение результатов аудиограммы статистически значимо отличалось от нормального для низких частот ( $p < 0.05$  по критерию Шапиро-Уилка) и для средних частот ( $p < 0.05$  по критерию

Шапиро-Уилка). С учетом этого для анализа применялись непараметрические подходы исследования.

Чтобы оценить все важное значение отличий и нулевого предположения критический уровень значимости принимался  $\alpha=0,05$ . Значит, нулевая гипотеза отвергалась и при  $p<0,05$  отличия позиционировались в качестве значительных данных. Когда расписывались позиционирования признака, то средние данные определялись в качестве  $M\pm\sigma$  или  $M\pm m$  (стандартная ошибка среднего) когда проводилось сравнение различных образований.

Для того, чтобы определить значимость всех отличий от результативности применяемого лечения, между данными группами, видим развитие средних данных порогов ( $\Delta CЗП$  - разность средних) в прежде демонстрируемых перерывах после проведения терапии и одинаковости исследуемых групп с признаками развития патологии уха, применялся такой метод, как дисперсионное исследование. Предварительно проведенная проверка на нормальность распределения показала о близких к нормальному распределению значений. Для попарного сравнения групп аналогичным способом использовались: критерий Крускала-Уоллиса и критерий Данна.

Когда была проведена цикличность наблюдения за разными группами больных, для их оценивания применили такую методику, как дисперсионное исследование повторяющихся перемен. На начальном этапе проводилось исследование, в которое включили 5 различных циклов для изучения больного и его состояния. Мы проверяли гипотезу о возможных отличиях в промежутках времени в течение четырнадцати дней — полгода непосредственно после начала лечения (две-три-четыре-пять серии наблюдений). Также была проанализирована гипотеза об отсутствии отличий до начала лечения и в течение 1 месяца после его начала (одна-две-три серии проведенных наблюдений). В случае, если значимых отличий не обнаруживалось, гипотеза о отсутствии отличий была подтверждена. Изучая крайний случай оценивания отличий СЗП до терапии и через две недели непосредственно после начала терапии, на фоне полного отсутствия значительных данных, использовался подход с парным аспектом.

Чтобы провести сравнение всех результативных свойств, использовали критерий согласия Пирсона (критерий  $\chi^2$ ). Во всех случаях данный критерий был использован при не менее 20 групп сравнения. При количестве позиционированных групп меньше 20 или прогнозируемых данных по четырехпольной таблице меньше 5, применялся критерий Фишера. Эти методы были применены для анализа различий между группами по степени потери слуха, полу, времени начала лечения и исходам лечения.

Чтобы провести оценивание значительности активности воздействия различных аспектов на состояние слуха через один месяц и полгода непосредственно после начала проведения лечения, использовался такой метод, как факторное дисперсионное исследование. Изменение средних значений порогов (ДСЗП) было выбрано в качестве зависимой переменной. Способ лечения, возрастные группы, степень потери слуха, время начала лечения – в качестве независимых категориальных предикторов. При необходимости применялись непараметрические статистические методы (критерий Краскала-Уоллиса, критерий Данна), чтобы удостовериться в точности полученных данных.

Оценка силы воздействия факторов непосредственно на вероятные исходы лечения выполнялась в несколько этапов. Сначала значимость влияния перечисленных факторов на результаты терапии оценивалась методом логистической регрессии. Наличие или отсутствие клинически значимого эффекта было выбрано в качестве зависимой переменной (сумма полного и частичного налаживания слуха и сумма случаев отсутствия изменений и снижения слуха). Способ лечения, возраст, степень нарушения слуха, время начала лечения — в качестве независимых категориальных предикторов.

## 2.4. Методы лечения

В нашем исследовании, пациентам с диагностированным ОНСТ, проводилась терапия дексаметазоном. Дексаметазон относится к синтетическим глюкокортикостероидам, которые обладают одним из сильных

противовоспалительным эффектом, восстанавливает иммунитет, купирует аллергические реакции [186]. Размер глюкокортикоидной активности 0.5мг дексаметазона равен около 17.5 мг кортизона, 15мг гидрокортизона или 3.5мг преднизолонa. В проведенном исследовании применялась суспензия использовали для инъекций, в которой присутствует в 1мл изотонического раствор натрия хлорида 4 мг дексаметазона.

Пациенты были разделены на описанные выше группы в зависимости от вида стероидной терапии. В **I группе** состояло 20 пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью, которым в барабанную полость через слуховую трубу (транстубарно) вводился дексаметазон.

После проведения анемизации и местной анестезии с использованием 2% раствора лидокаина апплицировали область глоточного устья слуховой трубы на пораженной стороне уха. Затем, согласно стандартной методике, осуществлялась катетеризация слуховой трубы с введением 1,0 мл дексаметазона (концентрация 4 мг/мл). После этого больному рекомендовали принять лежачую позицию на спине с головой, повернутой на сорок пять градусов в сторону здорового уха, и удерживать ее в течение двадцати минут. Это позволяло равномерно распределить вводимый препарат. Больной не должен был говорить и глотать. Успешность процедуры контролировалась визуализацией жидкости за барабанной перепонкой при отоскопии, непосредственно после введения препарата.

Во **II группе** состоял 21 пациент с острой нейросенсорной тугоухостью, которым проводилось транстимпанальное введение дексаметазона. Однако в этой группе пациенты были разделены на 2 подгруппы.

Процедура лечения, включающая инфильтрационную анестезию ультракаином и радиоволновую миригнотомию, которая проводилась на пациентах 1 подгруппы. В исследовании была предпринята процедура лечения у пациентов 1 подгруппы (n = 11) с применением инфильтрационной анестезии ультракаином 1:100000. Анестезия выполнялась путем введения 0,5 мл препарата на границе костной и перепончато-хрящевой частей задней стенки наружного слухового прохода. Затем проводилась радиоволновая миригнотомия. Процедура

миринготомии включала формирование перфорации диаметром 1,8 - 2,0 мм в задне-нижнем квадранте барабанной перепонки. Для этого использовалась монополярная микроигла радиоволнового аппарата CURIS (4 Гц, 9 Вт). Данный метод миринготомии был выбран на основании того, что после спонтанного закрытия перфорации (обычно через 3 - 4 недели) происходит оптимальное восстановление перепонки, в том числе ряда структур фиброзного слоя [187] и тем самым значительно снижается риск заживления тимпанальной мембраны с значительным нарушением её структуры или сохранения стойкого дефекта, что может отрицательно влиять на звукопроводение.

Через перфорацию в барабанной перепонке ежедневно реализовывалось введение в полость барабана дексаметазона 4 мг/мл в объёме 0,5 мл. Далее пациента укладывали в положение лёжа на спине с повернутой головой на 45 градусов в сторону здорового уха не более 20 минут, чтобы используемая суспензия раствор равномерно присутствовал в окне улитки. Больной не должен говорить и глотать.

Пациентам 2 подгруппы (n = 10) под контролем микроскопа после аппликационной анестезии барабанной перепонки 10% р-ром лидокаина и в отсутствие через 30 минут ощутимых болезненных ощущений при дотрагивании до передних и задних отделов барабанной перепонки кончиком иглы шприца объёмом 2,0 мл, выполнялся прокол тимпанальной мембраны в передне-нижнем отделе (контрапертура) для того, чтобы вводимый через её задне-нижний квадрант лекарственный препарат (дексаметазон 4мг/мл в объеме 0,5мл) вытеснял воздух из барабанной полости и заполнял практически весь мезотимпанум (рисунки 2.2 – 2.4).

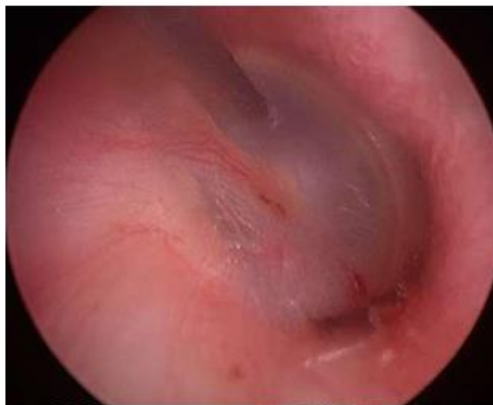
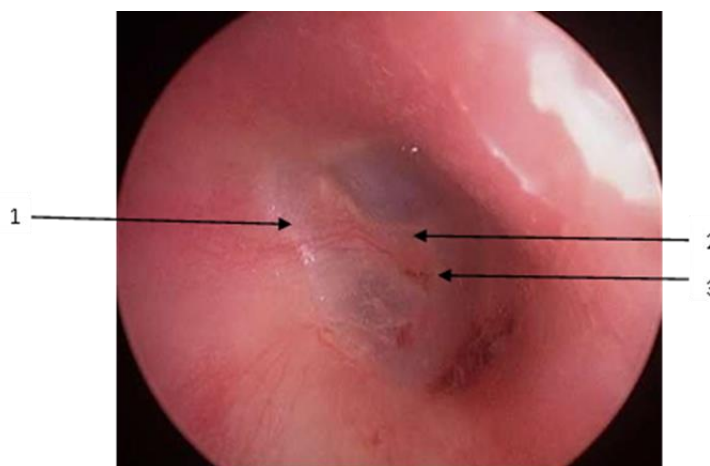


Рисунок 2.2 – Момент выполнения контрапертуры в передних отделах барабанной перепонки

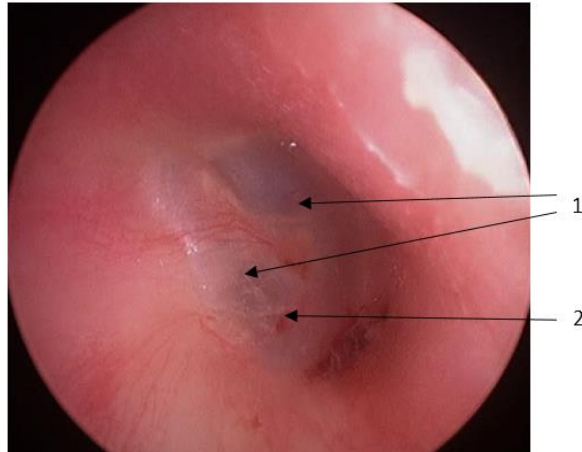
При отсутствии контрапертуры мы практически всегда отмечали обратный ток вводимого препарата из барабанной полости под давлением. Вышеописанная процедура проводилась в течение 14 дней ежедневно.



1 - уровень жидкости за барабанной перепонкой, 2 – место инъекции

Рисунок 2.3 – Картина сразу после выполненной транстимпанальной инъекции

**В рамках III группы** было исследовано двадцать пациентов с ОНСТ. Участникам была предоставлена системная стероидная терапия в соответствии со следующей схемой: в течение первых двух дней им внутривенно вводили по 24 мг дексаметазона на 100 мл физиологического раствора, на третий и четвертый дни дозировка составляла 16 мг, на пятый день - 8 мг, а на шестой день - 4 мг. В седьмой день пациенты не получали препарат, а на восьмой день повторно использовали дозу 4 мг дексаметазона. [7]



(1 – латеральный отросток молоточка, 2 – контрапертура, 3 - уровень жидкости за барабанной перепонкой на уровне пупка)

Рисунок 2.4 – Транстимпальная инъекция в задненижнем квадранте барабанной перепонки

Пациенты всех групп в процессе лечения ежедневно оценивали субъективный дискомфорт по 10 бальной визуально – аналоговой шкале боли, представленной на рисунке 2.5.

Нет боли	Неприятно			Дискомфорт			Физическая реакция		Невозможно терпеть	
<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
Нет боли	Лёгкая боль			Умеренная боль			Острая боль		Невообразимая боль	

Рисунок 2.5 – Визуально-аналоговая шкала боли



### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Всего в настоящем исследовании были обследованы и пролечены 61 пациент с острой нейросенсорной тугоухостью, не получавших ранее никакого лечения ОНСТ. В зависимости от того, какая методика терапии реализовывалась, больных поделили по соответствующим признакам на несколько групп.

**I группа** — больные с ОНСТ (n=20); подвергающиеся ежедневно в течение 14 дней транстубарному введению дексаметазона 4мг/мл.

**II группа** - больные с ОНСТ (n=20); подвергающиеся ежедневно в течение 14 дней транстимпанальному введению препарата дексаметазона 4мг/мл.

**III группа** - больные с ОНСТ (n=20); подвергающиеся только системной стероидной терапии препаратом дексаметазоном по нисходящей схеме: 1-2 дни – 24мг, 3-4 дни – 16мг, 5 день – 8мг, 6 и 8 дни – 4мг. На 7 день препарат не вводился.

Эффективность терапии оценивалась по ощущениям больных проводимой пороговой аудиометрии до и после начала терапии.

Когда проводился расчет средних показателей порогов (СЗП) и оценивание слуховой способности больных высчитывалось согласно 4-м частотам (от 500 до 4000 Гц). Вычисления производились по формулам:

$$\Delta\text{СЗП}_{\text{абс.}} \text{ (в дБ)} = \text{СЗП}_{\text{до}} - \text{СЗП}_{\text{после}} \quad (1)$$

$$\Delta\text{СЗП}_{\text{отн.}} \text{ (в процентах)} = 100\% (\text{СЗП}_{\text{до}} - \text{СЗП}_{\text{после}}) / \text{СЗП} \quad (2)$$

Существуют различные уровни восстановления слуха, которые можно оценить. Полное восстановление достигается, когда слух улучшается на 25 дБ и выше. Если слух улучшается всего на 15-24 дБ, то это считается, соответственно, частичным восстановлением, и порог слуха после лечения составляет от 25 до 45 дБ. Повышение слуха происходит, когда пороги слуха улучшаются более чем на 15 дБ, и после терапии они становятся выше 45 дБ. Если улучшение слуха менее 15 дБ или порог слуха после лечения составляет более 75 дБ, то считается, что изменений не произошло; все проявления негативной динамики свидетельствуют об его

снижении. В целях определения аспектов, которые воздействуют на результативность проведения терапии, больные во всех группах, поделены соответственно таким качествам:

- 1) категория по возрасту,
- 2) уровень патологии по международной классификации,
- 3) период начала проведения лечения,
- 4) данные пороговой аудиометрии.

### **3.1. Результаты лечения пациентов с использованием транстубарной стероидной терапии**

Транстубарная стероидная терапия проводилась у 20 пациентов с односторонней нейросенсорной тугоухостью (n=20). Все больные в группе говорили о том, что происходит уменьшение слуха на одной стороне, 14 человек (70%) свидетельствовали о наличии шумного, 11 человек (55%) - заложенность уха. Данные обо всех переменах в качестве слуха фиксировались с периодичностью слуха 7 и 14 дней, 1 и 6 месяцев после начала терапии.

ПВС после терапии присутствовало у 12 пациентов (60%), ЧВС — у 1 пациента (5%), УС - у 3 пациентов (15%), БИ - 4 пациента (20%). Снижение слуха у больных в этой группе данной группы не было замечено и через полгода после окончания проведения лечения.

Таблица 3.1 – Оценка эффективности лечения в различные периоды наблюдения лечения

Эффективность лечения	Возраст		
	до 35 лет	36-50 лет	51 лет и старше
ПВС	4	3	5
ЧВС	0	1	0
УС	0	0	3
БИ	0	2	2
Ухудшение	0	0	0
Всего	4	6	10

Производилось распределение пациентов согласно возрасту, следующим образом: пациенты возрастом до 35 лет - 4 человека (20%), из них полного восстановления слуха удалось добиться у 4 пациентов (20%), от 36 до 50 лет – 6 человек (30%), из них ПВС наблюдалось у 4 пациентов (20%), 51 и старше – 10 человек (50%), из них ПВС – у 4 пациентов (20%), что указано в таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Эффективность проведенной лечебной терапии через полгода в зависимости от возрастной категории

Эффективность лечения	Периоды наблюдения			
	7 дней	14 дней	1 месяц	6 месяцев
ПВС	9	12	12	12
ЧВС	1	1	1	1
УС	5	3	3	3
БИ	5	4	4	4
Ухудшение	0	0	0	0
Всего	20	20	20	20

В результате анализа данных, полученных в ходе исследования, была выявлена различная степень тугоухости у исследуемых пациентов. Из 20 человек, 16 (80%) имели тугоухость I степени, у 3 (15%) - II степени, и лишь у 1 человека (5%) была диагностирована III степень тугоухости.

Следующим шагом было изучение результатов восстановления слуха. Оказалось, что из 16 пациентов с тугоухостью I степени, полное восстановление слуха было достигнуто у 11 человек (68,75%). В группе с тугоухостью II степени у одного из трех пациентов наблюдалось лишь частичное восстановление слуха, в то время как у двух других пациентов было отмечено улучшение слуха. Единственному пациенту с тугоухостью III степени удалось полностью восстановить слух.

Таким образом, проведенные результаты показывают, что полное восстановление слуха чаще достигается непосредственно в том случае, когда тугоухость I степени, в то время как более серьезные степени тугоухости требуют более индивидуального и дифференцированного подхода к восстановлению слуховых функций (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Оценка эффективности лечения в различные периоды наблюдения лечения

Эффективность лечения	Степени тугоухости			
	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
ПВС	11	0	1	0
ЧВС	0	1	0	0
УС	1	2	0	0
БИ	4	0	0	0
Ухудшение	0	0	0	0
Всего	16	3	1	0

Исходя из пройденного времени с начала заболевания, пациенты были разделены на следующие группы: половина (10 пациентов) начала лечение в течение первых семи дней, четверть (5 пациентов) начала лечение с восьмого по четырнадцатый день, и еще четверть (5 пациентов) начала лечение на пятнадцатый день или позднее.

Исследование показало, что полное восстановление слуха было достигнуто у 60% (шесть пациентов из десяти), которые начали лечение в первые семь дней, у 80% (четыре пациента из пяти) тех, кто начал с восьмого по четырнадцатый день, и у 40% (два пациента из пяти) из группы, начавшей на пятнадцатый день или позже (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Эффективность лечения спустя 6 месяцев в зависимости от времени начала терапии

Эффективность лечения	Время начала терапии		
	до 7 дней	8-14 дней	15 и более дней
ПВС	6	4	2
ЧВС	0	0	1
УС	1	1	1
БИ	3	0	1
Ухудшение	0	0	0
Всего	10	5	5

Было исследовано влияние используемой методики лечения на

разнообразные колебания частотного диапазона. Итак, отметим следующее: (низкие - 125, 250 Гц, средние - 500, 1000, 2000 Гц и высокие частоты - 4000, 8000 гц). СЗП по всему исследуемому частотному диапазону (СЗП<sub>Общ</sub>) в представленной группе перед началом терапии показывало около составляло  $31.41 \pm 12.00$  дБ. После 6 месяцев терапии СЗП<sub>Общ</sub> в группе показывает  $15.71 \pm 6.41$  дБ, что разница с результатами терапии до ее начала  $p < 0,05$ . СЗП на низких (СЗП<sub>Нч</sub>), усредненных (СЗП<sub>Сч</sub>) и высоких (СЗП<sub>Вч</sub>) до терапии и во время проведения контроля, продемонстрированы в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Изменения слуха в соответствии с исследуемым частотным диапазоном

Сроки наблюдения	СЗП <sub>Общ</sub> ±σ, дБ	СЗП <sub>Нч</sub> ± σ, дБ	СЗП <sub>Сч</sub> ± σ, дБ	СЗП <sub>Вч</sub> ± σ, дБ
До лечения	$31.41 \pm 12.00$	$18.65 \pm 16.41$	$30.08 \pm 12.06$	$38.60 \pm 20.01$
7 дней	$19.21 \pm 7.76$	$13.08 \pm 8.82$	$18.30 \pm 7.66$	$26.80 \pm 17.49$
14 дней	$15.78 \pm 6.38$	$11.48 \pm 7.58$	$15.27 \pm 6.50$	$22.83 \pm 16.18$
1 месяц	$15.71 \pm 6.41$	$11.48 \pm 7.58$	$15.18 \pm 6.52$	$22.83 \pm 16.18$
6 месяцев	$15.71 \pm 6.41$	$11.48 \pm 7.58$	$15.18 \pm 6.52$	$22.83 \pm 16.18$

Предварительный уровень шума в низкочастотном диапазоне непосредственно до начала лечебной терапии был в среднем  $18.65 \pm 16.41$  дБ. Через один месяц после начала лечения наблюдалось снижение этого уровня до  $11.48 \pm 7.58$  дБ.

Аналогично, исходный уровень шума в среднечастотном диапазоне непосредственно до начала лечения был  $30.08 \pm 12.06$  дБ(в среднем). Через один месяц после начала лечения этот уровень снизился до  $15.27 \pm 6.50$  дБ.

Также, уровень шума в высокочастотном диапазоне до начала лечебной терапии составлял в среднем  $38.60 \pm 20.01$  дБ, и через один месяц после начала лечебной терапии снизился до  $22.83 \pm 16.18$  дБ.

СЗП слуха в разнообразных частотных диапазонах в динамике отражено на рисунке 3.1.

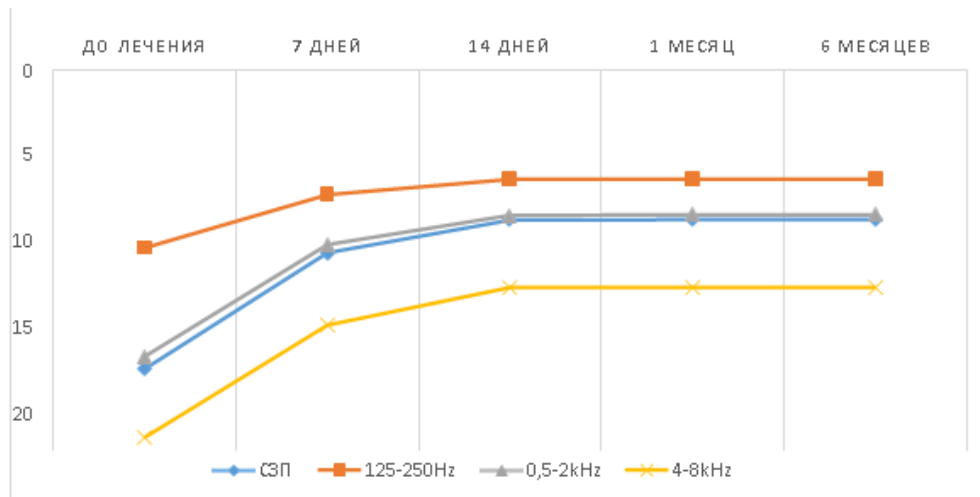


Рисунок 3.1 – СЗП слуха в разнообразных частотных диапазонах в динамике

Динамика слуха после проведенного курса транстубарной стероидной терапии в разные циклы контроля по всему диапазону анализируемых частот (125 - 8000 Гц) продемонстрированы на рисунке 3.2.

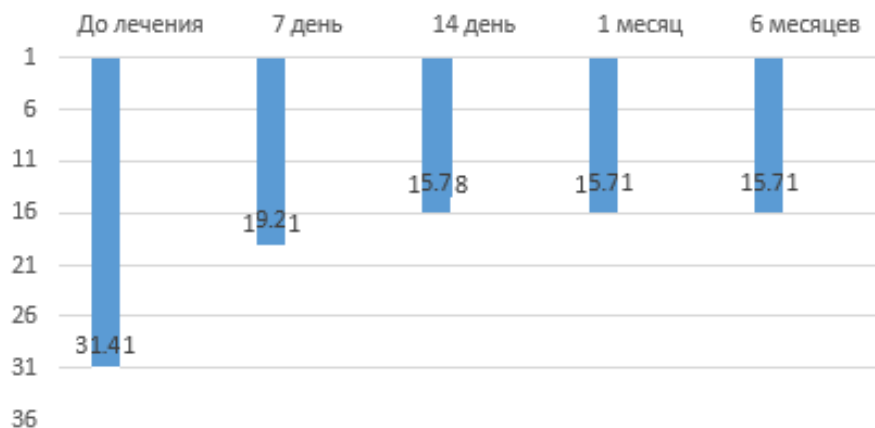


Рисунок 3.2 – Динамика усредненных значений порогов непосредственно по всему частотному диапазону (СЗП<sub>общ</sub>)

Для регистрации динамики жалоб в течение всего лечение мы использовали 10 бальную визуально-аналоговую шкалу, в которой 1 означала отсутствие жалоб и 10 максимальный дискомфорт. Оценка проводилась по трем основным жалобам присутствующим во всех группах: снижение слуха, шум в ухе и ощущение заложенности в ухе. В данной группе исследуемых отмечается среднестатистическое субъективное уменьшение интенсивности шума вдвое, тогда как уменьшение заложенности и улучшение слуха более чем в 2 раза уже к концу

второй недели лечения. С момента окончания лечения и до конца периода наблюдения больных субъективной динамики по жалобам не отмечалось. Данные по динамике жалоб в течение всего лечения представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Динамика жалоб с значениями визуально-аналоговой шкалы

Жалобы	Сроки				
	До лечения	1 неделя	2 неделя	1 месяц	6 месяцев
Снижение слуха	5,45	3,75	2,4	2,4	2,4
Шум в ухе	7,35	4,5	3,45	3,45	3,45
Заложенность	3,5	1,75	1,3	1,3	1,3

В представленной группе пациентов отмечалась положительная динамика слуха - снижение СЗП<sub>Общ</sub> до  $15,70 \pm 5,59$  дБ ( $p < 0,05$ ) к 14 дню и сохранение этого показателя до 6 месяцев. Статистически значимых различий при дисперсионном анализе повторных измерений между СЗП<sub>Общ</sub> в представленные выше периоды наблюдений, также, как и СЗП<sub>Нч</sub>, СЗП<sub>Сч</sub> и СЗП<sub>Вч</sub> не выявлено. Мы считаем, что данное положение вещей возможно на основании того, что основное понижение СЗП реализуется между 14 дней от начала лечения. Это мнение нашло свое подтверждение в итогах проводимого исследования: отличия СЗП во время «до терапии - 7 дней - 14 дней» представляются статистически важными непосредственно для СЗП<sub>Общ</sub> и незначимыми (также статистически) во временные промежутки «две недели — один месяц — шесть месяцев» с момента лечебной терапии непосредственно для каждого частотного диапазона. Самая высокая результативность присутствует через 2 недели после начала лечебной терапии, когда осуществляется на  $15,63 \pm 5,63$  дБ ( $p < 0,05$ ). Все следующие изменения показателя СЗП<sub>Общ</sub> с двух недели до полугода лечебной терапии на  $0,08 \pm 0,03$  дБ являются статистически незначительными ( $p > 0,05$ ). СЗП на всем частотном диапазоне по статистике значимо различаются до и после лечения. Значение критерия Уилкоксона  $W = 400$ , уровень значимости  $p\text{-value} < 0,05$  (рисунок 3.3).

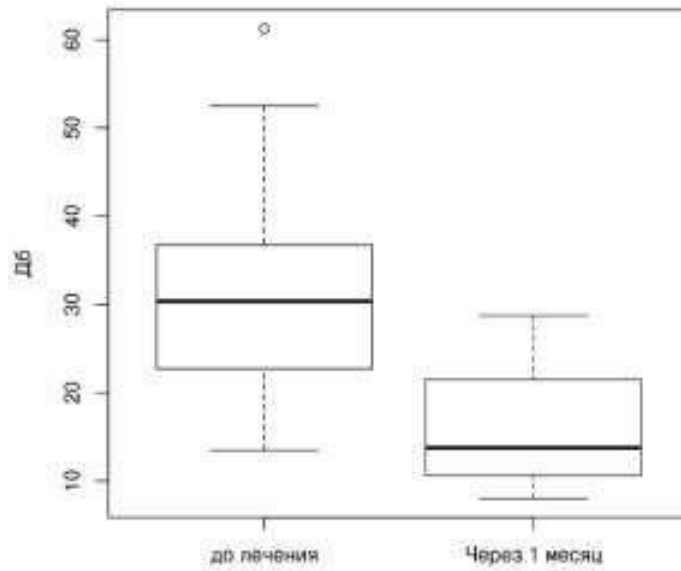


Рисунок 3.3 – Средние значения по всему диапазону частот

СЗП<sub>нч</sub> до и после лечения статистически значимо не различаются. Значение критерия Уилкоксона  $W = 300$ , уровень значимости  $p\text{-value} = 0.2$  (рисунок 3.4).

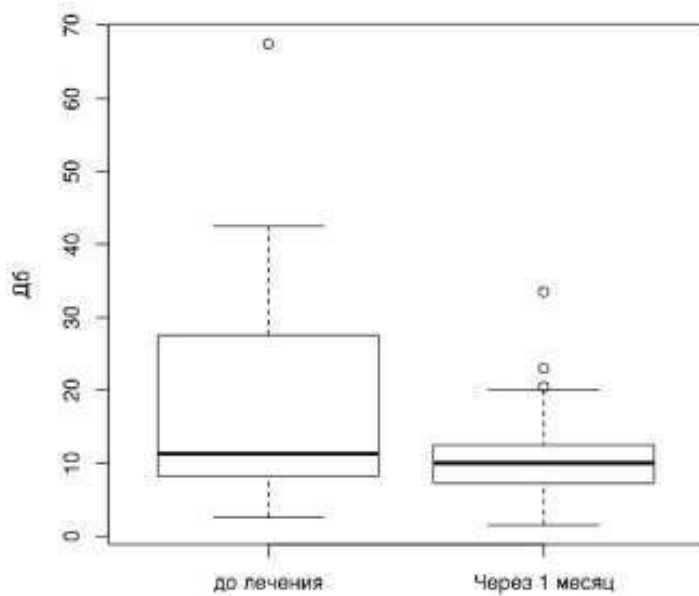


Рисунок 3.4 – Средние значения порогов по низким частотам

СЗП<sub>сч</sub> статистически значимо различаются до и после лечения. Значение критерия Уилкоксона  $W = 400$ , уровень значимости  $p\text{-value} < 0.05$  (Рисунок 3.5).



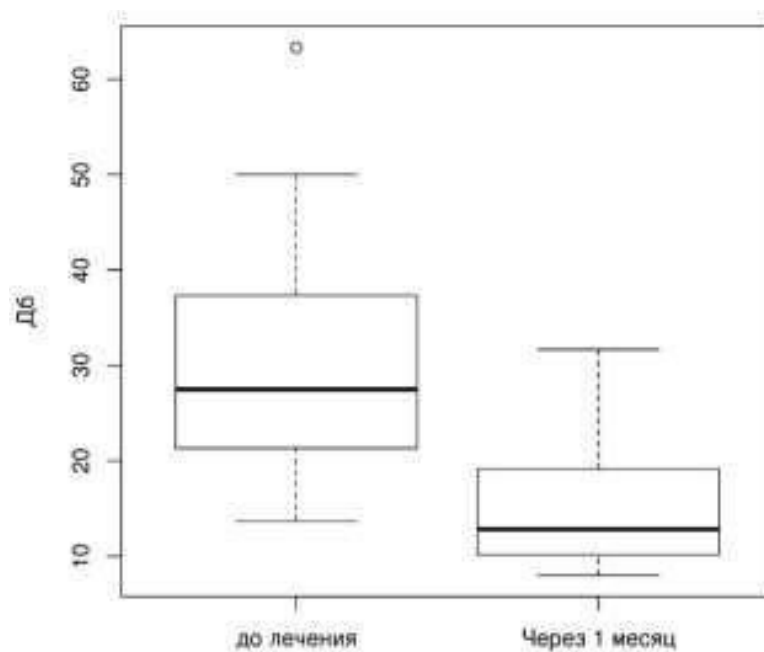


Рисунок 3.5 – Средние значения порогов по средним частотам

СЗП<sub>Вч</sub> статистически значимо различаются до и после лечения (значение критерия Уилкоксона  $W = 300$ , уровень значимости  $p\text{-value} < 0.05$ ).

В приведенной группе пациентов наблюдалась положительная динамика улучшения слуха на 14 день со снижением порогов слуха на всех частотных диапазонах. Однако в последующем периоде наблюдений с 14 дня по 6-й месяц СЗП слуха изменялось незначительно.

Масса сравнений отличий СЗП ( $\Delta$ СЗП) в периоды до лечения - 14 дней, до лечения - 1 месяц были статистически значимы по всем частотным диапазонам ( $p < 0,05$ ). В период 14 дней - 1 месяц изменения были статистически незначительными ( $p > 0,05$ ). Вся информация представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Изменения средних данных порогов на разных диапазонах частот ( $\Delta$ СЗП) в различное время

	Сравнимые периоды между наблюдениями	Разность средних ( $\Delta$ СЗП), и стандартная ошибка, дБ
Среднее значение порога (СЗП <sub>общ</sub> )	До лечения - 14 дней	15,63 ± 5,59
	14 дней - 1 месяц**	0,07 ± 0,03
	До лечения - 1 месяц	15,70 ± 5,62
Низкие частоты (СЗП <sub>нч</sub> )	До лечения - 14 дней	7,17 ± 8,83
	14 дней - 1 месяц**	0,0 ± 0,0
Средние частоты (СЗП <sub>сч</sub> )	До лечения - 14 дней	14,81 ± 5,56
	14 дней - 1 месяц**	0,09 ± 0,02
Высокие частоты (СЗП <sub>вч</sub> )	До лечения - 14 дней	15,77 ± 3,83
	14 дней - 1 месяц**	0,0 ± 0,0
	До лечения - 1 месяц	15,77 ± 3,83

Таким образом: в I группе отмечалась положительная динамика слуха у пациентов, однако понижение СЗП на всем частотном диапазоне наблюдалось только в течение 2 недель от начала проведения лечения.

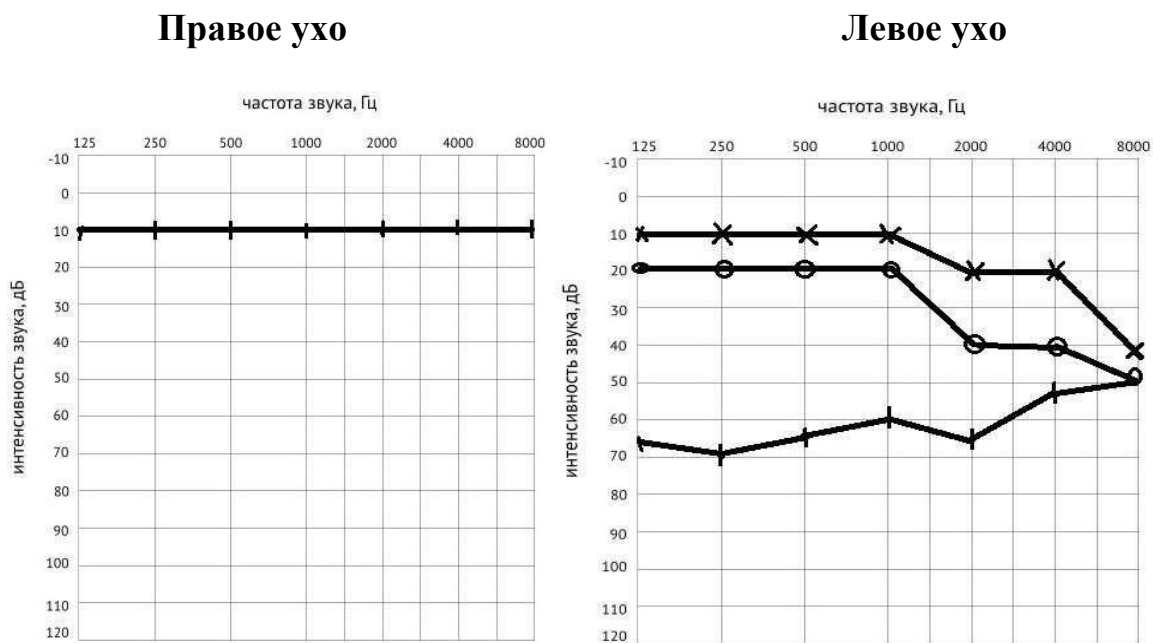
Анализируя данные визуально-аналоговой шкалы боли наибольший дискомфорт, пациенты испытывали в первые дни лечения с незначительным уменьшением дискомфорта к концу лечения. В данной группе средний показатель составлял – в среднем 5,2 балла из 10 по визуально-аналоговой шкале боли.

Из нежелательных явлений, зарегистрированных в данной группе пациентов стоит отметить легкие носовые кровотечения у 3 (15%) пациентов остановившиеся самостоятельно. У данных пациентов отмечалось умеренное искривление перегородки носа.

Клинический пример:

Больной Б., 1975 года рождения, посетил клинику уже через 5 дней после

начала его заболевания, свидетельствовал о снижении уровня слуха, наличие шума, заложенности. Понять, что привело к патологии он не смог. Положен в стационар и с 12.02.16 до 10.03.16 проходил лечение по диагнозу ОНТ в 3 степени. В ходе терапии его подвергли исследованию, о котором указывается в данной исследовательской работе в главе 2.2 на странице 38. Согласно результатам тональной пороговой аудиометрии, было выявлено понижение слуха слева третьей степени. Аудиограмма пациента представлена на рисунке 3.6. В ходе тимпанометрического исследования были получены тимпанометрические кривые типа "А" с обеих сторон. По итогам исследований иных нарушений не определили. Больному начали проводить транстубарное стероидное лечение. На 3 день лечения больной стал отмечать субъективное улучшение слуха, уменьшение интенсивности шума. К концу первой недели лечения отмечалась выраженная субъективная динамика слуха, также подтверждённая аудиологически. При выписке пациент отмечал улучшение слуха до прежнего уровня и исчезновение заложенности в ухе, однако сохранились жалобы на слабый шум в левом ухе.



-I—I- до лечения

-O—O- через неделю после начала лечебной терапии

-X—X- через 30 дней после начала лечебной терапии

Рисунок 3.6 – Аудиограммы пациента К. (костная проводимость)

### 3.2. Результаты лечения пациентов методом транстимпанального введения стероидов

Лечение путем транстимпанального введения стероидов проводилось у 21 пациента с односторонней нейросенсорной тугоухостью ( $n_p=21$ ). Пациентам 1 подгруппы ( $n = 11$ ) предварительно выполнялась инфльтрационная анестезия ультракаином 1:100000 в количестве 0,5 мл на границе костной и перепончато-хрящевой частей задней стенки наружного слухового прохода с последующей радиоволновой мириготомией. Перфорация диаметром 1,8 - 2,0мм формировалась в задне-нижнем квадранте барабанной перепонки монополярной микроиглой радиоволнового аппарата CURIS с частотой 4Гц и мощностью 9Вт. Введение дексаметазона 4 мг/мл в объёме 0,5 мл выполнялось каждый день через прежде осуществлённую перфорацию в перепонке. После этого пациента укладывали в положение лёжа на спине с повернутой головой на 45 градусов в сторону здорового уха на 18 минут — это необходимо для того, чтобы введенный раствор равномерно покрывал нишу улиточного окна, на это временной промежуток больной не должен был разговаривать и совершать глотательных движений.

Все больные 2 подгруппы ( $n = 10$ ) под контролем микроскопа после аппликационной анестезии барабанной перепонки 10% р-ром лидокаина и в отсутствие через 30 минут ощутимых болезненных ощущений выполнялась транстимпанальная инъекция с введением дексаметазона 4мг/мл 0,5мл в барабанную полость. Дальнейшие манипуляции с пациентами выполнялись аналогичным образом, как описано в 1 подгруппе.

Вышеописанная процедура проводилась в течение 14 дней ежедневно. Учитывая, что в обеих подгруппах метод доставки дексаметазона в барабанную полость был один и выполняемая радиоволновая мириготомия никак не влияла на костную проводимость, было принято решение оценивать результаты лечения во всей группе.

Больные, входящие в данную группу, жаловались на снижение слуха, 17 человек (81%) отмечали шум в ухе, 14 человек (67%) - заложенность уха. Контроль

за состоянием слуха проводился через 7, 14 дней, 1 месяц и полгода непосредственно после лечебной терапии.

После проведения терапии, у пятнадцати пациентов (71%) было зафиксировано полное восстановление слуха. У одного пациента (4,5%) наблюдалось частичное восстановление, а у еще одного пациента (4,5%) было отмечено улучшение. У четырёх (19%) слух оставался без изменений, и ни у кого из них не наблюдалось ухудшения слуха (Таблица 3.8).

Создаваемое при миринготомии перфоративное отверстие в нижних отделах барабанной перепонки может снизить СЗП<sub>Общ</sub> в среднем на 16 дБ, поэтому было принято решение считать окончательную эффективность лечения через полгода (после того, когда была начата лечебная терапия), и полного избавления от патологии.

Таблица 3.8 – Оценка эффективности лечения в различные периоды наблюдения

Эффективность лечения	Периоды наблюдения			
	7 дней	14 дней	1 месяц	6 месяцев
ПВС	10	14	15	15
ЧВС	0	2	1	1
УС	2	1	1	1
БИ	9	4	4	4
Ухудшение	0	0	0	0
Всего	21	21	21	21

Вторая группа пациентов была разделена на возрастные категории. В нее вошли восемь человек, что составляет 38% от общего числа. Из них восемь человек (38%) были в возрасте до 35 лет, еще восемь человек (38%) - от 36 до 50 лет, и пять человек (24%) - 51 и старше. Среди восьми пациентов из возрастной группы до 35 лет, семь человек (87,5%) полностью восстановили слух, как видно из таблицы 3.9.

Таблица 3.9 – Эффективность лечения спустя 6 месяцев в зависимости от возраста

Эффективность лечения	Возраст		
	до 35 лет	36-50	51 и старше
ПВС	7	6	2
ЧВС	0	0	1
УС	0	0	1
БИ	1	2	1
Ухудшение	0	0	0
Всего	8	8	5

Распределение пациентов по диагностированному уровню патологии: I степень тугоухости определена у 18 человек (85,75%), из них ПВС удалось добиться у 14 пациентов (87,5%); II степень — у 2 человек (9,5%), из них у 1 пациента (50%) было частичное восстановление слуха, у второго – улучшение слуха; IV степень — у 1 человека (4,75%), в этом случае удалось добиться полного восстановления слуха. Пациентов с III степенью тугоухости в данной группе не состояло (таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Результативность терапии через 6 месяцев в зависимости от уровня тугоухости

Эффективность лечения	Степени тугоухости			
	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
ПВС	14	0	0	1
ЧВС	0	1	0	0
УС	0	1	0	0
БИ	4	0	0	0
Ухудшение	0	0	0	0
Всего	18	2	0	1

Больных разделили согласно срокам начала лечения: пациентов, лечение которых было начато до 7 дней от начала заболевания - 9 человек (43%) из них полного восстановления слуха (ПВС) удалось добиться у 7 пациентов (78%); с 8 по 14 дни - 7 человек (33%), ПВС - у пяти (71,5%); 15 дней и более — пять человек (24%), ПВС - у трех (60%) (таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Эффективность лечения в зависимости от сроков начала терапии

Эффективность лечения	Сроки начала терапии		
	до 7 дней	8-14 дней	15 и более дней
ПВС	7	5	3
ЧВС	1	0	0
УС	0	1	0
БИ	1	1	2
Ухудшение	0	0	0
Всего	9	7	5

Исследование проводилось для изучения того, как лечение влияет на слух в разных частотных диапазонах. В рамках исследования частоты были разделены на три категории: низкие (125 и 250 Гц), средние (500, 1000 и 2000 Гц) и высокие (4000 и 8000 Гц). В результате исследования были получены данные о общей пороговой чувствительности (СЗПобщ), пороговой чувствительности в низких частотах, средних и высоких частотах. Предварительные значения пороговой чувствительности непосредственно до начала лечения представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Динамика изменений слуха в различных диапазонах частот в течение периодов наблюдения.

Сроки наблюдения	СЗПо <sub>общ</sub> ± σ, ДБ	СЗП <sub>нч</sub> ± σ, ДБ	СЗП <sub>сч</sub> ± σ, ДБ	СЗП <sub>вч</sub> ± σ, ДБ
До лечения	30.21±13.26	23.43±11.79	29.38±13.81	35.38±18.94
7 дней	18.64±9.69	14.64±5.68	17.79±10.03	24.07±12.12
14 дней	14.35±5.71	12.81±4.20	13.29±4.90	20.55±10.35
1 месяц	14.23±5.69	12.81±4.20	13.29±4.90	20.31±10.18
6 месяцев	14.23±5.69	12.81±4.20	13.29±4.90	20.31±10.18

Перед началом лечения у пациентов наблюдалось снижение уровня в СЗП<sub>нч</sub> до значения в 23.43±11.79 дБ. После четырнадцати дней терапии этот показатель уменьшился до значения в 12.81±4.20 дБ ( $p<0,05$ ). Аналогичное снижение наблюдалось и в случае СЗП<sub>сч</sub>: до начала лечебной терапии уровень составлял 29.38±13.81 дБ, а через 14 дней снизился до 13.29±4.90 дБ ( $p<0,05$ ). По результатам терапии в СЗП<sub>вч</sub> было отмечено снижение уровня с 35.38±18.94 дБ до 20.31±10.18 дБ через один месяц ( $p<0,05$ ). Данные о результатах терапии представлены на рисунке 3.7.

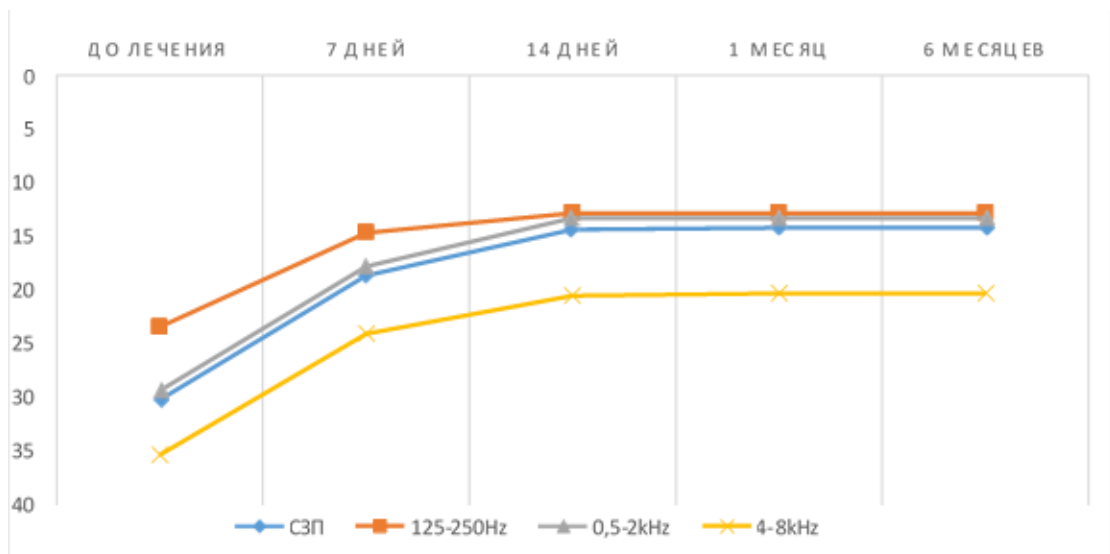


Рисунок 3.7 – Динамика перемен средних значений порогов слуха в разных диапазонах частот



В группе усреднённые значения степени слуха непосредственно во всем изучаемом частотном диапазоне до выполнения лечебной терапии составляли  $30.21 \pm 13.26$  дБ. После полугода проводимой терапии было отмечено значительное улучшение показателей, среднее значение составило  $14.23 \pm 5.69$  дБ. Это различие в данных до и после терапии является статистически значимым при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Также проанализировано влияние лечения на слух в соответствии с частотным диапазоном (125-8000 Гц). Данные проиллюстрированы на рисунке 3.8.

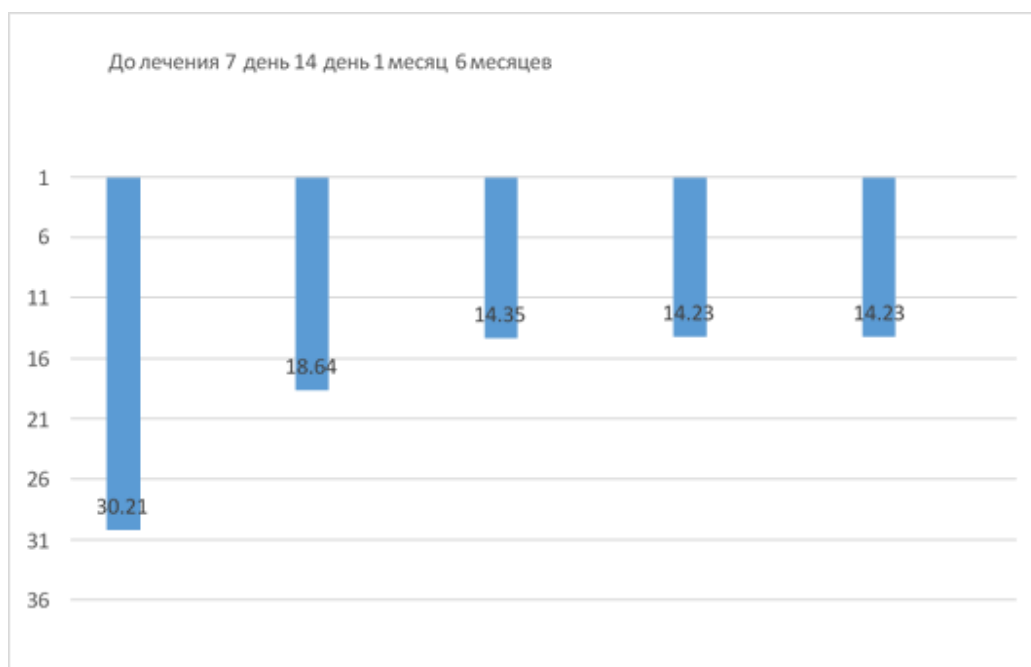


Рисунок 3.8 – Динамика средних пороговых значений во всем диапазоне частот: изменения со временем(СЗП<sub>Общ</sub> )

В представленной группе пациентов отмечается среднестатистическое субъективное уменьшение интенсивности шума, заложенности и улучшение слуха более чем в 2 раза уже к концу второй недели лечения. Полученный результат сохранялся с момента окончания лечения и до конца периода наблюдения больных. Данные по динамике жалоб в течение всего лечения представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Динамика жалоб с значениями визуально-аналоговой шкалы

Жалобы	Сроки				
	До лечения	1 неделя	2 неделя	1 месяц	6 месяцев
Снижение слуха	5,42	3,23	2,2	2,2	2,2
Шум в ухе	7,23	4,4	3,2	3,2	3,2
Заложенность	3,14	1,55	1,25	1,25	1,25

Сравнение отличий средних данных порогов ( $\Delta$  СЗП<sub>Общ</sub>) до терапии, через неделю и через четырнадцать дней, через месяц и полгода после начала терапии продемонстрировано в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Динамика средних пороговых значений в различные периоды в широком частотном диапазоне( $\Delta$ СЗП<sub>Общ</sub>)

	Сравнимые периоды между наблюдениями	Разность средних(Л СЗП), и стандартная ошибка, дБ
Среднее значение порога (СЗП <sub>Общ</sub> )	До лечения - 14 дней	15,86 ± 7,55
	14 дней - 1 месяц**	0,12 ± 0,02
	До лечения - 1 месяц	15,98 ± 7,57
Низкие частоты (СЗП <sub>Нч</sub> )	До лечения - 14 дней	10,62 ± 7,59
	14 дней - 1 месяц**	0,0 ± 0,0
Средние частоты (СЗП <sub>Ср</sub> )	До лечения - Через 14 дней	16,09 ± 8,91
	Через 14 дней - Через 1 месяц**	0,0 ± 0,0
Высокие частоты (СЗП <sub>Вч</sub> )	До лечения - Через 14 дней	14,83 ± 8,59
	Через 14 дней - Через 1 месяц**	0,24 ± 0,17
	До лечения - Через 1 месяц	15,07 ± 8,76

\* Изменения СЗПОБЦ (разность средних) в данные периоды статистически незначимо ( $p > 0,05$ ).

Группа пациентов проходила лечение в течение шести месяцев, в результате чего было отмечено снижение уровня звукового дискомфорта (СЗП<sub>Общ</sub>) на  $15,98 \pm 7,57$  децибел (дБ) с достоверностью результата  $p < 0,05$ . Наибольшее улучшение наблюдалось уже через семь дней после начала терапии, при этом СЗП<sub>Общ</sub> снизился на  $11,57 \pm 3,57$  дБ ( $p < 0,05$ ). В последующие дни с 7-го по 14-й день лечения было замечено еще некоторое уменьшение СЗП<sub>Общ</sub> на  $4,29 \pm 3,98$  дБ ( $p > 0,05$ ). Однако к

6-му месяцу общее снижение СЗП<sub>Общ</sub> составило всего лишь  $0,12 \pm 0,02$  дБ ( $p > 0,05$ ).

Наилучшие результаты непосредственно в данной группе пациентов были достигнуты спустя две недели непосредственно после начала лечебной терапии, когда СЗП<sub>Общ</sub> снизился на  $15,86 \pm 7,55$  дБ ( $p < 0,05$ ). Дальнейшие изменения СЗП<sub>Общ</sub> с 14-го дня до 6-го месяца лечения не имели статистической значимости, составляя  $0,12 \pm 0,02$  дБ ( $p > 0,05$ ).

СЗП по объему исследуемого частотному диапазону статистически значимо различаются до и после лечения. Значение критерия Уилкоксона  $W = 400$ , уровень значимости  $p\text{-value} < 0.05$  (Рисунок 3.9).

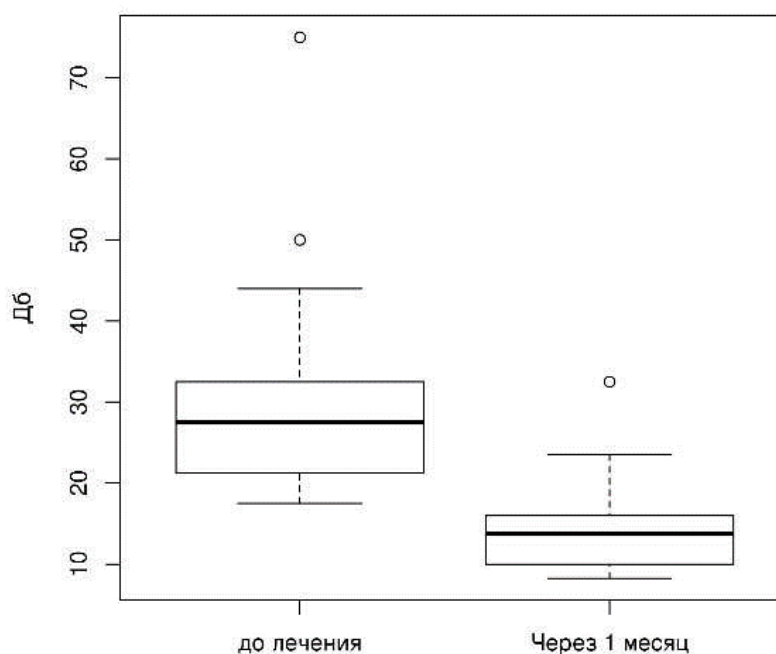


Рисунок 3.9 – Средние значения по всему диапазону частот

СЗП<sub>Нч</sub> статистически значимо различаются до и после лечения. Значение критерия Уилкоксона  $W = 300$ , уровень значимости  $p\text{-value} < 0.05$  (рисунок 3.10).

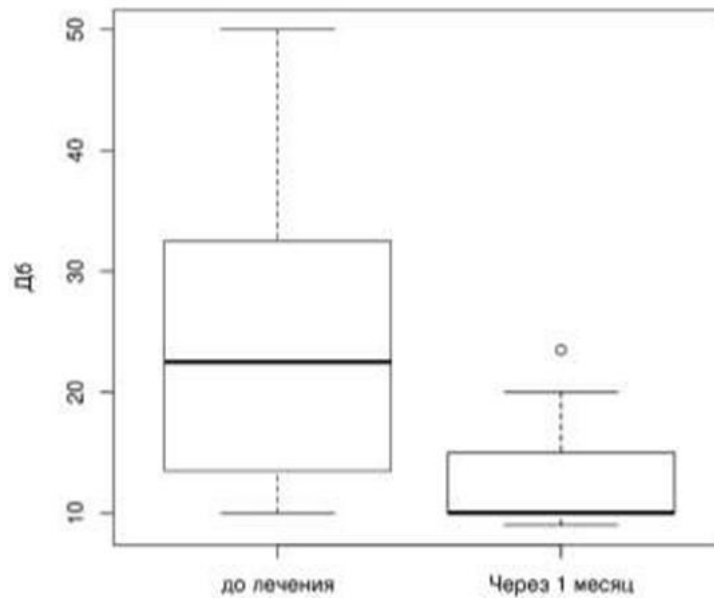


Рисунок 3.10 – Средние значения по низким частотам

СЗП<sub>Сч</sub> статистически значимо различаются до и после лечения. Значение критерия Уилкоксона  $W = 400$ , уровень значимости  $p\text{-value} < 0.05$  (Рисунок 3.11).

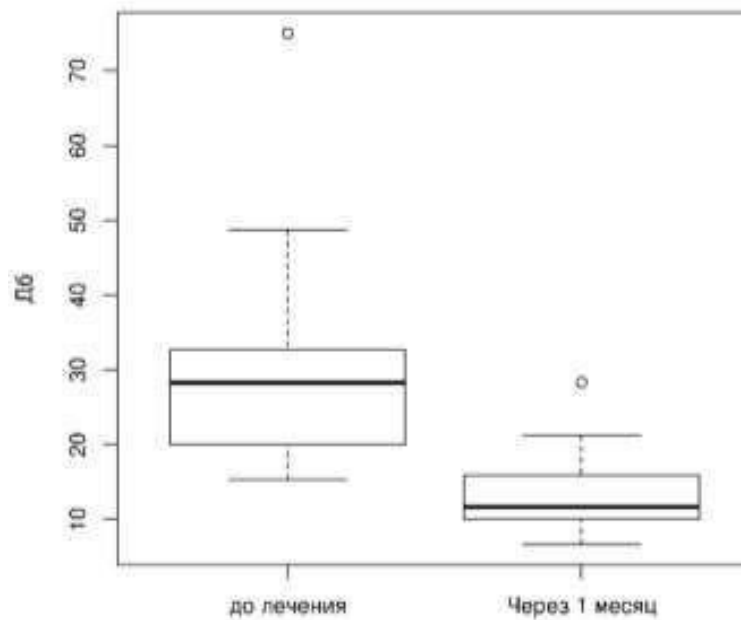


Рисунок 3.11 – Средние значения по средним частотам

СЗП<sub>Вч</sub> статистически значимо различаются до и после лечения. Значение критерия Уилкоксона  $W = 300$ , уровень значимости  $p\text{-value} < 0.05$  (рисунок 3.12).

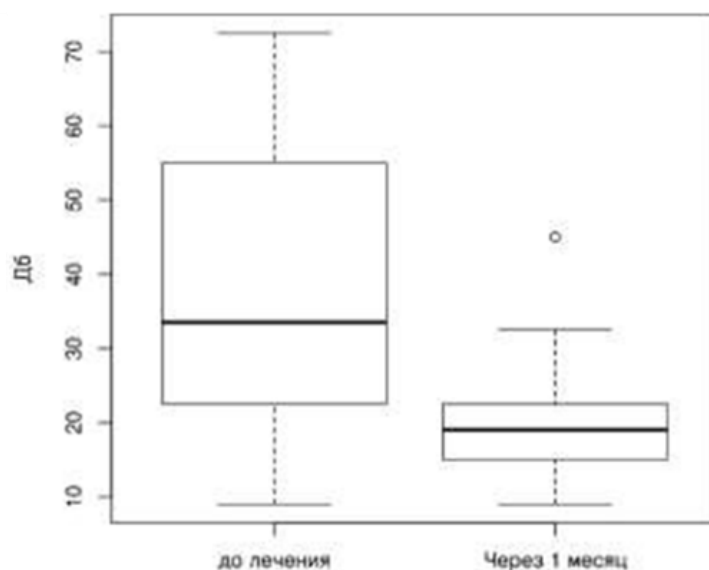


Рисунок 3.12 – Средние значения по высоким частотам

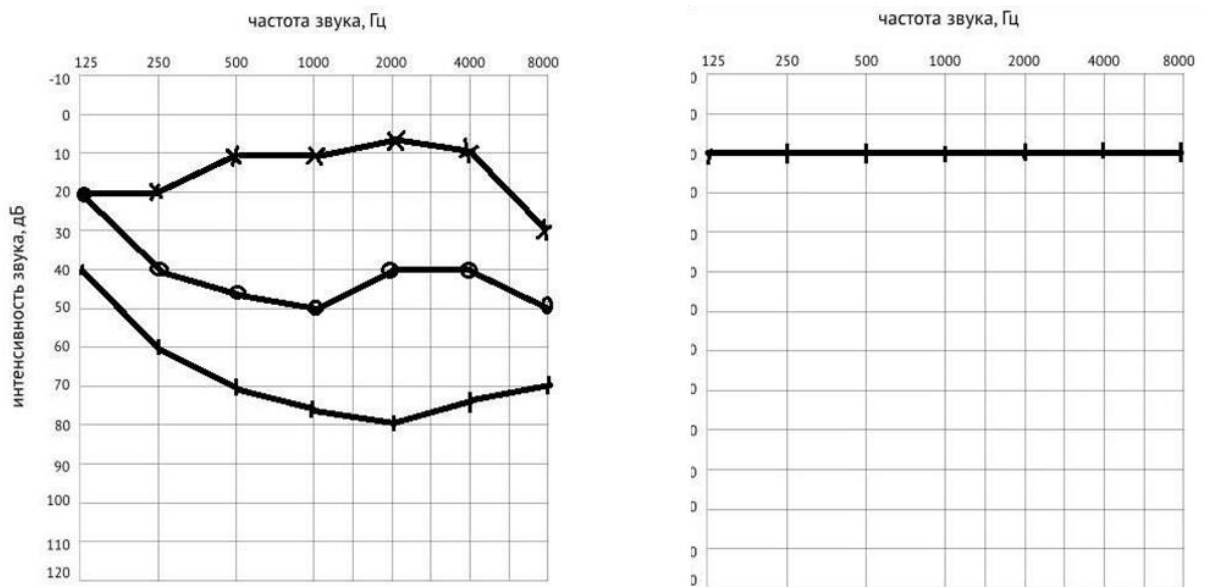
Таким образом: во II группе наблюдалось улучшение слуха. положительная динамика слуха.

Анализируя данные визуально-аналоговой шкалы боли следует оценить каждую подгруппу отдельно. В 1 подгруппе больных наибольший дискомфорт пациенты испытывали в первый день лечения при выполнении инфльтрационной анестезии с последующей радиоволновой мириготомией – в среднем 6 баллов из 10 ВАШ боли. В последующие дни болевых ощущений пациенты не отмечали и показатель дискомфорта со 2 по 14 дни лечения составлял 1 балл. Средний показатель в данной подгруппе составил 1,5 балла. Из нежелательных явлений в данной группе больных стоит отметить эпизод острого отита у 1 (4,8%) пациента на 6 день после проведенной радиоволновой мириготомии. Причиной отита стало несоблюдение пациентом мер предосторожности и как следствие попадание жидкости в барабанную полость во время душа. Выделения из уха были купированы в течение 3 последующих дней путем местной антибактериальной терапии. На время лечения введение дексаметазона в барабанную полость не прекращалось.

Во второй подгруппе больных, которым ежедневно выполнялась

транстимпанальная инъекция средний показатель за весь период лечения составил 3,8 баллов из 10.

Клинический пример. Пациент В., 1968 года рождения, обратился в клинику с показаниями на внезапное уменьшение слуха на правое ухо, шум и заложенность. С момента появления вышеперечисленных жалоб прошло 2 дня, начало заболевания связывал с перенесенной накануне ОРВИ. Был госпитализирован, поставлен диагноз: острая правосторонняя нейросенсорная тугоухость (IV степени). Пациент был в клинике с 04.02.18 по 25.02.18 и еще в течение 6 месяцев на амбулаторном лечении. Было проведено комплексное обследование по изложенной схеме в главе 2.2. Пациенту поставлен диагноз нарушения звуковосприятия IV степени. Результаты аудиограммы представлены на рисунке 3.13. При проведении тимпанометрического анализа обнаружены типичные кривые (тимпанометрические) "А" как на левом, так и на правом ухе.



### Правое ухо

-I—I- до лечения

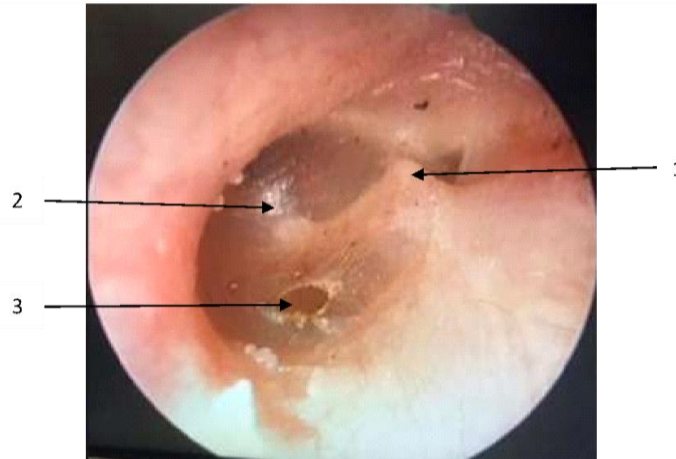
-O—O- через 7 дн. непосредственно после начала лечения

-X—X- через 30 дн. непосредственно после начала лечения

### Левое ухо

Рисунок 3.13 – Аудиограммы пациента. (костная проводимость)

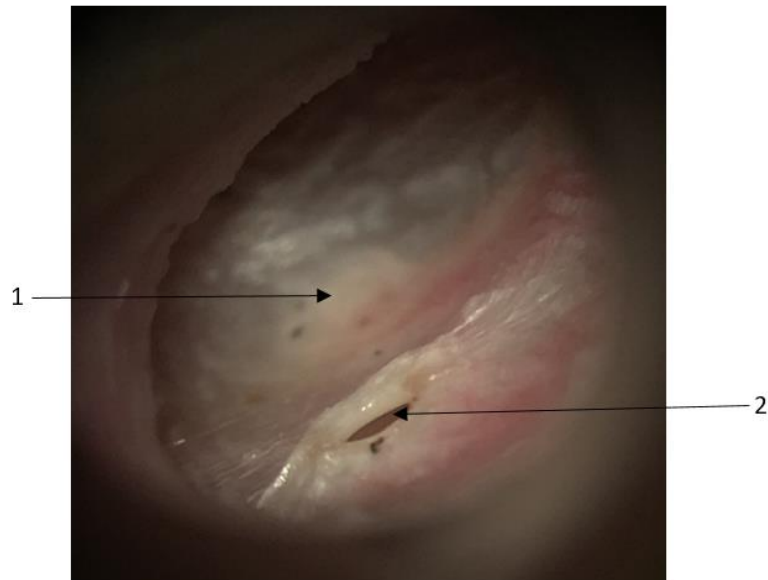
По итогам комплексного исследования пациенту выполнена инфильтрационная анестезия кожи наружного слухового прохода справа с последующей радиоволновой мириготомией барабанной перепонки справа в задне-нижнем квадранте над проекцией ниши круглого окна (Рисунок 3.14-3.15).



1 – латеральный отросток молоточка, 2 – световой конус, 3 – перфорация

Рисунок 3.14 – Картина сразу после выполнения радиоволновой мириготомии

В положении лежа на спине через наложенную 2мм перфорацию ежедневно в барабанную полость вводилось 0,5 мл дексаметазона в дозировке 4мг/мл. Далее голову больного ротировали в сторону здорового уха на 45 градусов и в этом положении необходимо было находиться около получаса. Длительность лечения составила 14 дней. Уже после 2-го дня лечения больной начал отмечать уменьшение интенсивности шума в ухе. Спустя неделю субъективно и аудиологически подтверждена положительная динамика по слуху. На 14 день лечения слух полностью восстановился, шум исчез. Сохранялось легкое чувство заложенности в правом ухе.



1 – пупок, 2 – перфорация

Рисунок 3.15 – Спустя неделю после радиоволновой мириготомии

### 3.3. Результаты лечения пациентов системной стероидной терапией

Системный подход в терапии с применением стероидов был реализован у 20 больных с диагнозом односторонняя нейросенсорная тугоухость ( $n_y = 20$ ). У всех жаловались на снижение слуха в одном ухе, 16 человек (80%) наблюдали шум в ухе, 8 человек (40%) - заложенность. Перемены в состоянии слуха изучались через 7 и 14 дней, 1 и 6 месяцев после начала терапии.

Выздоровление определили 11 пациентов (55%), ЧВС — у 1 пациента (5%), УС - у 3 пациентов (15%), без изменений - 4 пациента (20%). Ухудшение слуха у пациентов данной группы не было отмечено вообще (таблица 3.15).



Таблица 3.15 – Результативность терапии через 6 месяцев в разные моменты контроля

Эффективность лечения	Периоды наблюдения			
	7 дней	14 дней	1 месяц	6 месяцев
ПВС	9	11	11	11
ЧВС	1	1	1	1
УС	1	1	1	1
БИ	9	7	7	7
Ухудшение	0	0	0	0
Всего	20	20	20	20

Согласно возрасту, производилось распределение пациентов по критериям до 35 лет - 4 человека (20%), из них слух полностью восстановился (ПВС) у 3 пациентов (75%), от 36 до 50 лет - 6 человек (30%), причем ПВС наблюдалось у 2 человек (50%), 51 и старше - 10 человек (50%), ПВС - у 6 (50%) (таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Результативность терапии через 6 месяцев по возрастным критериям

Эффективность лечения	Возраст		
	до 35 лет	36-50	51 и старше
ПВС	3	2	6
ЧВС	0	0	1
УС	0	0	1
БИ	1	2	4
Ухудшение	0	0	0
Всего	4	4	12

Распределение пациентов согласно диагностированной степени тугоухости: I степень тугоухости была выявлена у 18 человек (90%), среди которых полного восстановления слуха удалось добиться у 11 пациентов (61%) и у 7 пациентов из

той же группы положительной слуховой динамики зарегистрировано не было; II степень диагностирована у 2 человек (50%). У 1 больного со II степенью отмечалось частичное восстановление слуха и еще у одного больного из той же группы улучшение слуха (Таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Результативность терапии через 6 месяцев в зависимости от уровня тугоухости

Эффективность лечения	Степени тугоухости			
	I ст.	II ст.	III ст.	IV ст.
ПВС	11	0	0	0
ЧВС	0	1	0	0
УС	0	1	0	0
БИ	7	0	0	0
Ухудшение	0	0	0	0
Всего	18	2	0	0

Отметим, что пациенты распределены согласно срокам начала лечения: пациентов, лечение которых было начато до 7 дней от начала заболевания – 10 человек (50%); на 8 - 14 сутки – 7 человек (35%); на 15 сутки и позже – 3 человека (15%). ПВС у пациентов, лечение которых было начато до 7 дней от начала заболевания, наблюдалось у 7 человек (70%), на 8 - 14 сутки – 4 пациента (57%), на 15 сутки и позже – ни у одного пациента не отмечено полного восстановления слуха (таблица 3.18).

Каких-либо серьезных нежелательных явлений, связанных с применением стероидов в нашем исследовании не было. На фоне системной терапии отмечали нарушение сна 6 пациентов и еще у 9 пациентов регистрировались эпизоды кратковременного умеренного (не более чем на 10-15 мм.рт.ст. по сравнению с обычным) повышение цифр артериального давления, которое полностью нормализовалось после курса лечения.

Таблица 3.18 – Эффективность лечения в зависимости от сроков начала терапии

Эффективность лечения	Сроки начала терапии		
	до 7 дней	8-14 дней	15 и более дней
ПВС	7	4	0
ЧВС	1	0	0
УС	0	1	0
БИ	2	2	3
Ухудшение	0	0	0
Всего	10	7	3

Данные терапии продемонстрированы в таблице 3.19.

Таблица 3.19 – Изменения слуха в соответствии с исследуемыми частотными диапазонами

Сроки наблюдения	СЗП <sub>общ</sub> ± σ, дБ	СЗП <sub>нч</sub> ± σ, дБ	СЗП <sub>сч</sub> ± σ, дБ	СЗП <sub>вч</sub> ± σ, дБ
До лечения	27.03±9.71	17.10±10.63	23.80±11.99	38.53±12.75
Через 7 дней	17.60±7.25	12.10±6.35	14.88±7.57	27.33±13.08
Через 14 дней	16.14±6.84	11.35±4.25	14.30±7.37	23.78±11.90
Через 1 месяц	16.08±6.82	11.35±4.25	14.30±7.37	23.65±11.90
Через 6 месяцев	16.08±6.82	11.35±4.25	14.30±7.37	23.65±11.90

Изначально в группе пациентов до начала лечения средний порог слуха по всем частотам составлял 27.03±9.71 дБ. После 6 месяцев лечения этот показатель снизился до 16.08±6.82 дБ, что является статистически значимым различием при  $p < 0,05$ .

Также наблюдались изменения в порогах слуха в отдельных частотных диапазонах. До начала лечения пороги слуха в низкочастотном диапазоне составляли  $17.10 \pm 10.63$  дБ, а после 1 месяца они снизились до  $11.35 \pm 4.25$  дБ. Аналогичные изменения были замечены и для среднечастотного диапазона, где значения до лечения составляли  $23.80 \pm 11.99$  дБ, а после 1 месяца снизились до  $14.30 \pm 7.37$  дБ. В высокочастотном диапазоне значения порогов слуха до лечения были  $38.53 \pm 12.75$  дБ, а после 1 месяца они снизились до  $23.78 \pm 11.90$  дБ.

Рисунок 3.16 иллюстрирует такой показатель как динамика изменений средних значений порогов слуха в течение всего периода лечения и наблюдения.

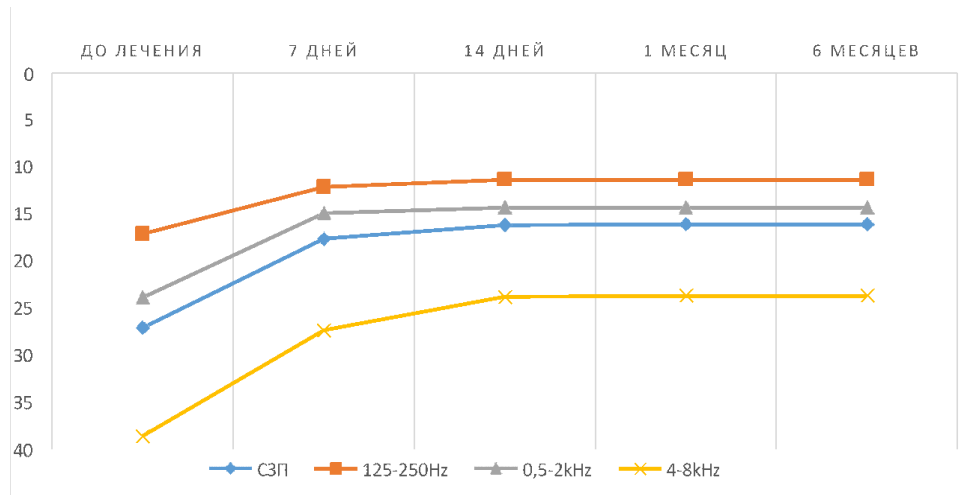


Рисунок 3.16 – Динамика слуховых порогов в различных частотных диапазонах: анализ изменений средних значений

Результаты проведенного исследования о влиянии данного вида лечебной терапии непосредственно на слух представлены на рисунке 3.17. Влияние было изучено в различных частотных диапазонах: 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 и 8000 Гц.

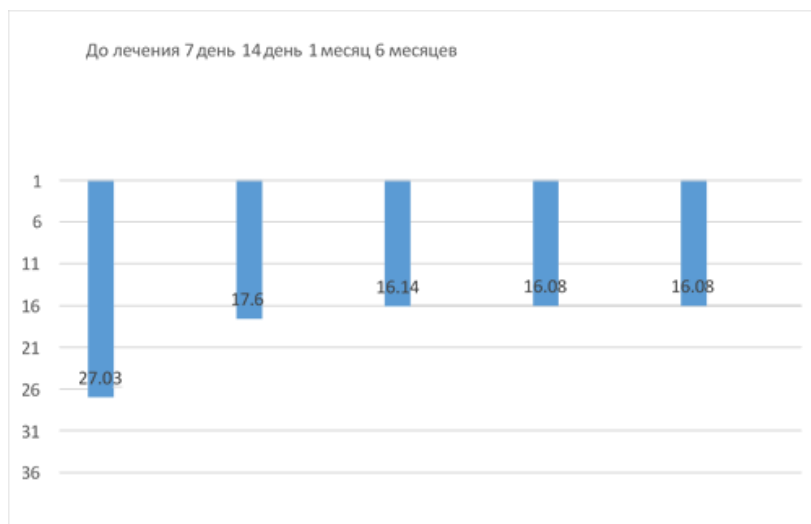


Рисунок 3.17 – Тенденция изменений усредненных показателей порогов непосредственно по всему частотному диапазону (СЗП<sub>Общ</sub>)

В данной группе пациентов быстрый регресс жалоб отмечался по заложенности уха. В среднем к концу первой недели заложенность сократилась вдвое. Однако жалобы на снижение слуха и шум в ухе к концу первой недели сократились всего на 30% и еще на 10% к концу второй недели лечения. Данные по динамике жалоб в течение всего лечения представлены в таблице 3.20.

Таблица 3.20 – Динамика жалоб с значениями визуально-аналоговой шкалы

Жалобы	Сроки				
	До лечения	1 неделя	2 неделя	1 месяц	6 месяцев
Снижение слуха	5,2	3,6	3,2	3,2	3,2
Шум в ухе	7,1	5,1	4,2	4,2	4,2
Заложенность	3,1	1,5	1,3	1,3	1,3

В первую неделю лечения наблюдалась наибольшая положительная динамика в уменьшении усреднённого значения значимой пороговой оценки слуха (СЗП<sub>Общ</sub>). За полгода лечения, среднее понижение СЗП<sub>Общ</sub> составило  $14,0 \pm 2,17$  дБ ( $p < 0,05$ ). В последующие периоды после терапии (после двух недель), пороговые значения слуха, как общие, так и для исследуемых частотных диапазонов, практически не изменялись.

Сравнение разницы в пороговых значениях слуха ( $\Delta$ СЗП) до начала лечения и через неделю, до начала лечения и через две недели, до начала лечения и ровно

через месяц, до начала лечения и после одного месяца, показало статистическую значимость для всех частотных диапазонов ( $p < 0,05$ ). Однако, в период с 7 дней до одного месяца изменения были статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). Более подробные данные представлены в таблице 3.21.

Наибольший показатель слухового улучшения, непосредственно у пациентов данной группы, был достигнуто через семь дней после начала лечения, среднее снижение СЗП<sub>Общ</sub> составило  $9,43 \pm 2,46$  дБ ( $p < 0,05$ ). Последующие изменения СЗП<sub>Общ</sub> с седьмого дня до месяца лечения не достигли статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Таблица 3.21 – Динамика изменений средних  $\Delta$ СЗП в разнообразные периоды исследования

	Сравнимые периоды между наблюдениями	Разность средних ( $\Delta$ СЗП), и стандартная ошибка, дБ
Среднее значение порога (СЗП <sub>Общ</sub> )	До лечения - 7 дней	$9,43 \pm 2,46$
	Через 7 дней - 1 месяц**	$1,52 \pm 0,43$
	До лечения - 1 месяц	$10,95 \pm 2,89$
Низкие частоты (СЗП <sub>Нч</sub> )	До лечения - 14 дней	$5,75 \pm 6,38$
	14 дней - 1 месяц**	$0,0 \pm 0,0$
Средние частоты (СЗП <sub>Сч</sub> )	До лечения - 14 дней	$9,5 \pm 4,62$
	14 дней - 1 месяц**	$0,0 \pm 0,0$
Высокие частоты (СЗП <sub>Вч</sub> )	До лечения - 14 дней	$14,75 \pm 0,85$
	14 дней - 1 месяц**	$0,13 \pm 0,0$
	До лечения - 1 месяц	$14,88 \pm 0,85$

\*\* Изменение СЗП ( $\Delta$ СЗП - разность средних) в данные периоды статистически незначимо

СЗП по исследуемому частотному диапазону статистически значимо различаются до и после лечения. Значение критерия Уилкоксона  $W = 300$ , уровень значимости  $p\text{-value} < 0.05$  (рисунок 3.18).

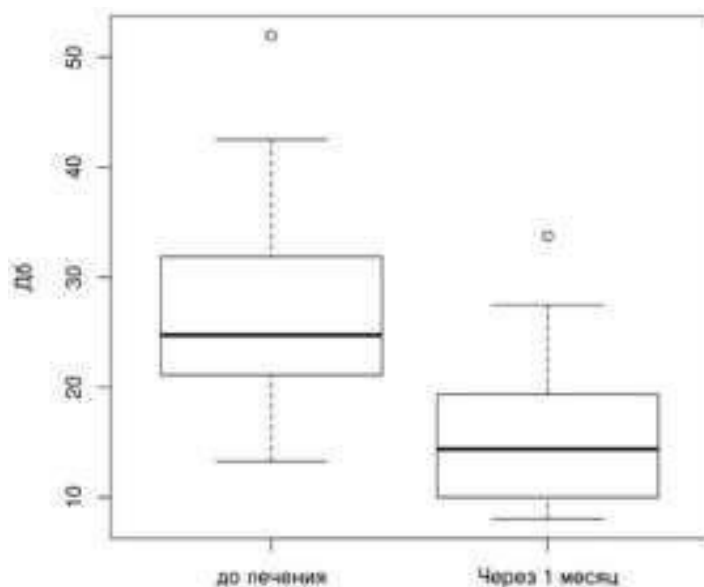


Рисунок 3.18 – Средние значения по всему диапазону частот

Различия СЗП<sub>нч</sub> до и после лечения находятся на границе статистической значимости. Значение критерия Уилкоксона  $W = 300$ , уровень значимости  $p\text{-value} = 0.08$  (Рисунок 3.19).

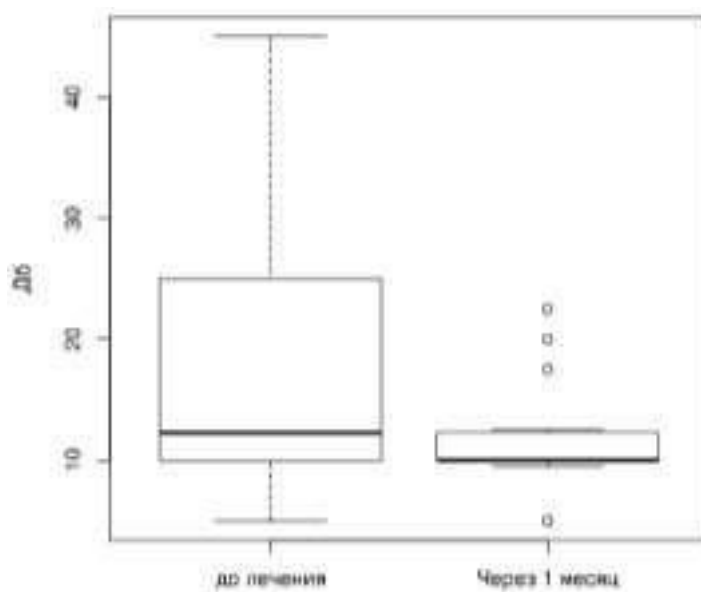


Рисунок 3.19 – Средние значения порогов по низким частотам

СЗП<sub>Сч</sub> статистически значимо различаются до и после лечения. Значение критерия Уилкоксона  $W = 300$ , уровень значимости  $p\text{-value} < 0.05$  (Рисунок 3.20).

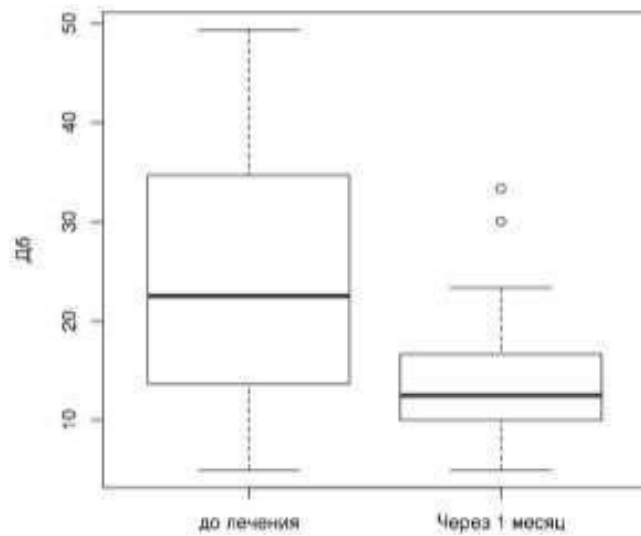


Рисунок 3.20 – Средние значения порогов по средним частотам

СЗП<sub>Вч</sub> статистически значимо различаются до и после лечения. Значение критерия Уилкоксона  $W = 300$ , уровень значимости  $p\text{-value} < 0.05$  (Рисунок 3.21).

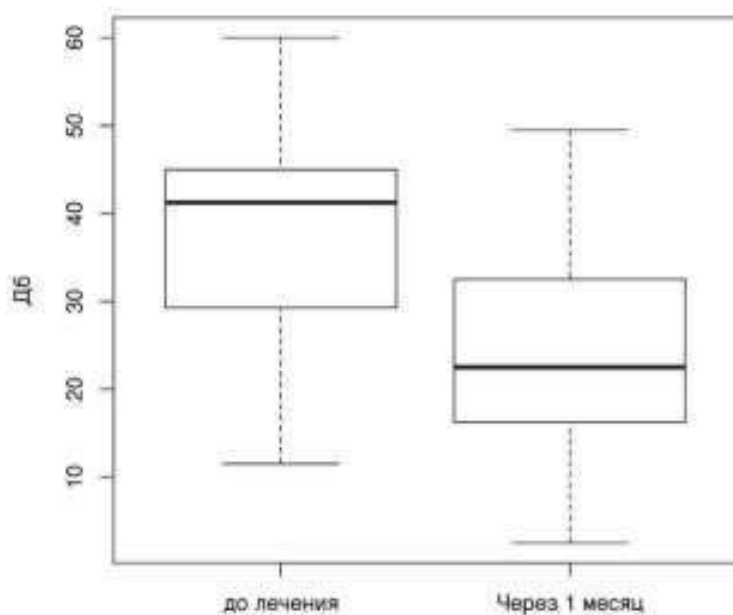


Рисунок 3.21 – Средние значения порогов по высоким частотам

Таким образом: в III группе исследуемых, наибольшая положительная динамика - основное понижение СЗП по всему исследуемому частотному диапазону наблюдалась только в течение первых 7 дней от начала терапии.



В данной группе больных наибольший дискомфорт пациенты испытывали в момент введения иглы в вену. Средний показатель по ВАШ боли в данной группе составил 2,3 балла. Из нежелательных явлений в данной группе больных стоит отметить гематомы в локтевом сгибе в месте установки катетера у 3 пациентов. Данное осложнение у всех больных возникало ближе к концу лечения, но на исход лечения никак не влияло, так как инфузионная терапия продолжалась на другой руке. У одного пациента отмечалось истечение около 50 мл препарата под кожу, что так же не являлось критичным. У большинства пациентов отмечалось повышение артериального давления на 10-15 мм.рт.ст. от исходного уровня, что не требовало прекращения лечения и было ожидаемым эффектом. Всего нежелательные явления были зарегистрированы у 4 (20%) больных в данной группе.

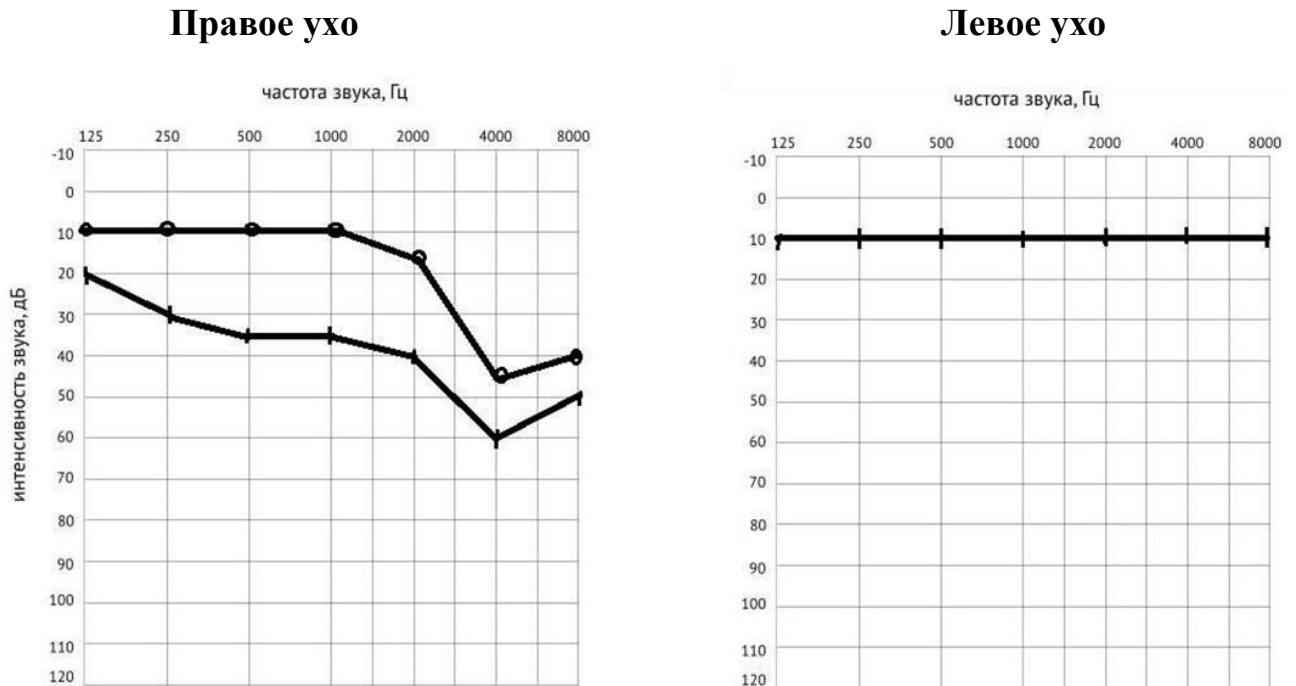
#### Клинический пример:

Мужчина, родившийся в 1964 году, обратился в клинику, жалуясь на снижение слуха в правом ухе и постоянный шум. Эти симптомы преследовали его весь день, и он не мог определить их причину. Ранее он уже получал лечение в клинике болезней уха, горла и носа в течение двухнедельного периода в марте 2017 года, и затем он продолжал наблюдаться у врача в течение следующих шести месяцев из-за снижения слуха на правом ухе второй степени.

Результаты теста тональной пороговой аудиометрии показали снижение слуха на правом ухе второй степени, что указывало на проблему восприятия звуков. График аудиометрического исследования представлен на рисунке 3.22. Тимпанометрическое исследование показало типичные для обеих ушей кривые типа "А".

После полного обследования, описанного в разделе 2.2 на странице 38, не было выявлено противопоказаний для проведения системной стероидной терапии. Пациенту был назначен курс системного лечения дексаметазоном следующей схемой: в первые два дня - 24 мг, в третий и четвертый дни - 16 мг, в пятый день - 8 мг, в шестой день - 4 мг дексаметазона на 100 мл физиологического раствора, внутривенно капельно. В седьмой день препарат не применялся, а на восьмой день

дозировка составляла 4 мг. На фоне лечения ухе на 4 день отмечалась положительная динамика слуха субъективно. После проведенной терапии пациент отметил улучшение слуха на правое ухо, что было подтверждено аудиологически и уменьшение интенсивности шума в ухе.



-I—I- до начала лечебной терапии

-O—O- спустя 30 дн.непосредственно после начала лечебной терапии

Рисунок 3.22 – Аудиограммы пациента (костная проводимость)

### 3.4. Сравнительный анализ примененных лечебных методов

Для сравнительного анализа эффективности лечения были измерены результаты после недели и двух недель, а также после месяца и шести месяцев для каждой из трех групп. В таблице 3.22 представлены результаты лечения в различные промежутки времени.

Для оценки различий между группами на первом этапе исследования были выделены две подгруппы: "эффект+" и "эффект-". Подгруппа "эффект+" включает полное восстановление, частичное восстановление и улучшение слуха, а "эффект-" включает отсутствие изменений и ухудшение слуха.

Таблица 3.22 – Эффективность проведённого лечения в трех группах в различные сроки от начала лечебной терапии

Сроки наблюдения	Сравниваемые группы	«эффект+»		«эффект-»			
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
7 дней	I группа	15	75,0	5	25,0	20	100
	II группа	12	57,0	9	43,0	21	100
	III группа	11	55,0	9	45,0	20	100
14 дней	I группа	16	80,0	4	20,0	20	100
	II группа	17	81,0	4	19,0	21	100
	III группа	13	65,0	7	35,0	20	100
1 месяц	I группа	16	80,0	4	20,0	20	100
	II группа	17	81,0	4	19,0	21	100
	III группа	13	65,0	7	35,0	20	100
6 месяцев	I группа	16	80,0	4	20,0	20	100
	II группа	17	81,0	4	19,0	21	100
	III группа	13	65,0	7	35,0	20	100

Через 7 дней все три группы не различались статистически значимо по результатам лечения, уровень значимости по точному критерию Фишера  $p=0.37$ . Через 14 дней, 1 месяц и 6 месяцев все три группы не различались статистически значимо по результатам лечения, уровень значимости по точному критерию Фишера  $p=0.50$ .

По исследованию, после полугода проводимой терапии, группы I и II показывают значительный прогресс в большинстве случаев. В группе III более половины, а именно 65%, получили положительные результаты, но различия между группами I и II незначительны.

Дополнительное исследование показало, что группы I и II практически не отличаются по результатам.

На рисунке 3.23 показана эффективность лечения в 3 группах по полному восстановлению слуха через неделю/месяц после лечения.

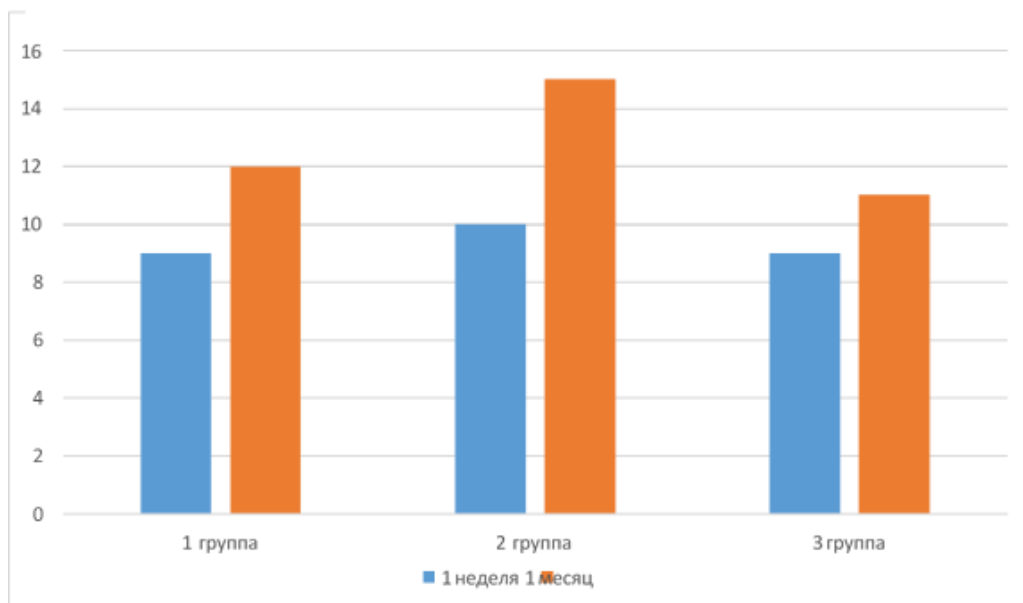


Рисунок 3.23 – Результаты восстановления слуха после терапии для трех групп: через неделю и через месяц

На следующем этапе проводился анализ и оценка обнаруженных различий между группами, выделенными на предыдущем этапе. При сопоставительном рассмотрении % обстоятельств положительного эффекта (ПВС), частичного эффекта (ЧВС) и отсутствия изменений или же ухудшения (подгруппа "эффект-") в каждой группе непосредственно через полгода было выявлено, что наибольшие различия между группами наблюдаются непосредственно в частоте ситуаций положительного эффекта ПВС. Важно отметить, что во II группе спустя 6 месяцев после лечения ПВС встречалось у 71% больных, в то время как в I группе лишь 60%. Наименьший процент ПВС наблюдался в III группе - 55% (Таблица 3.23).

Таблица 3.23 – Показатель эффективности проведённого лечения в разные промежутки времени с момента проведения терапии

Группа	Сроки наблюдения	ПВС		ЧВС		УС		БИ		Ухудшение	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Группа I	7 дней	9	45,0	1	5,0	5	25,0	5	25,0	0	0,0
Группа II		10	47,5	0	0,0	2	9,5	9	43,0	0	0,0
Группа III		9	45,0	1	5,0	1	5,0	9	45,0	0	0,0

Продолжение таблицы 3.23

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Группа I	14 дней	12	60,0	1	5,0	3	15,0	4	20,0	0	0,0
Группа II		14	66,5	2	9,5	1	5,0	4	19,0	0	0,0
Группа III		11	55,0	1	5,0	1	5,0	7	35,0	0	0,0
Группа I	6 месяцев	12	60,0	1	5,0	3	15,0	4	20,0	0	0,0
Группа II		15	71,0	1	5,0	1	5,0	4	19,0	0	0,0
Группа III		11	55,0	1	5,0	1	5,0	7	35,0	0	0,0

Сравнительное исследование 3-х способов терапии на различный частотный диапазон (от низких до высоких частот). СЗП до терапии, через один и полгода (от начала) в разнообразных диапазонах частот непосредственно для каждой из 3-х групп проиллюстрированы в таблице 3.24.

Таблица 3.24 – Средние пороговые данные в разнообразные периоды в различных частотных диапазонах

Сроки наблюдения	I группа				II группа				III группа			
	СЗП <sub>общ</sub> ± σ, дБ	СЗП <sub>нч</sub> ± σ, дБ	СЗП <sub>сч</sub> ± σ, дБ	СЗП <sub>вч</sub> ± σ, дБ	СЗП <sub>общ</sub> ± σ, дБ	СЗП <sub>нч</sub> ± σ, дБ	СЗП <sub>сч</sub> ± σ, дБ	СЗП <sub>вч</sub> ± σ, дБ	СЗП <sub>общ</sub> ± σ, дБ	СЗП <sub>нч</sub> ± σ, дБ	СЗП <sub>сч</sub> ± σ, дБ	СЗП <sub>вч</sub> ± σ, дБ
До лечения	31.41 ±12.00	18.65 ±16.41	30.08 ±12.06	38.60 ±20.01	30.21 ±13.26	23.43 ±11.79	29.38 ±13.81	35.38 ±18.94	27.03 ±9.71	17.10 ±10.63	23.80 ±11.99	38.53 ±12.75
Через 6 месяцев	15.71 ±6.41	11.48 ±7.58	15.18 ±6.52	22.83 ±16.18	14.23 ±5.69	12.81 ±4.20	13.29 ±4.90	20.31 ±10.18	16.08 ±6.82	11.35 ±4.25	14.30 ±7.37	23.65 ±11.90

После лечения в I группе участников наблюдалось СЗПНЧ с  $18.65 \pm 16.41$  дБ до  $11.48 \pm 7.58$  дБ через 1 месяц. Аналогично, величина звукового порога в средних частотах сократилась с  $30.08 \pm 12.06$  дБ до  $15.18 \pm 6.52$  дБ, а величина звукового порога в высоких снизилась с  $38.60 \pm 20.01$  дБ до  $22.83 \pm 16.18$  дБ.

Во II группе участников наблюдалось снижение звукового порога в низких частотах с  $23.43 \pm 11.79$  дБ до  $12.81 \pm 4.20$  дБ через месяц. Значение звукового порога в средних частотах сократилось с  $29.38 \pm 13.81$  дБ до  $13.29 \pm 4.90$  дБ, а в

высоких снизилось с  $35.38 \pm 18.94$  дБ до  $20.31 \pm 10.18$  дБ.

В III группе участников наблюдалось снижение звукового порога в низких частотах с  $17.10 \pm 10.63$  дБ до  $11.35 \pm 4.25$  дБ через 1 месяц. Значение звукового порога в средних частотах сократилось с  $23.80 \pm 11.99$  дБ до  $14.30 \pm 7.37$  дБ, а в высоких частотах снизилось с  $38.53 \pm 12.75$  дБ до  $23.65 \pm 11.90$  дБ через тридцать дней.

Итоги проведенной терапии всех трех групп, отражающие улучшение слуха в низких, усредненных и также в высоких частотах, а также среднего значения непосредственно по каждой частоте, представлены на рисунке 3.25.

Таблица 3.25 – Разность  $\Delta$ СЗП в различных частотных диапазонах

Группы	Диапазон частот	$\Delta$ СЗП (до лечения — через 2 недели), дБ	$\Delta$ СЗП (до лечения — через 6 месяцев), дБ	Исходный уровень слуха (СЗП), дБ.
I Группа	125 - 250	11.48±7.58	11.48±7.58	18.65±16.41
	500-2000	15.27±6.50	15.18±6.52	30.08±12.06
	4000 - 8000	22.83±16.18	22.83±16.18	38.60±20.01
	125 - 8000	15.71±6.41	15.78±6.38	31.41±12.00
II Группа	125-250	12.81±4.20	12.81±4.20	23.43±11.79
	500 - 2000	13.29±4.90	13.29±4.90	29.38±13.81
	4000 - 8000	20.31±10.18	20.55±10.35	35.38±18.94
	125 - 8000	14.23±5.69	14.35±5.71	30.21±13.26
III Группа	125 - 250	11.35±4.25	11.35±4.25	17.10±10.63
	500 - 2000	14.30±7.37	14.30±7.37	23.80±11.99
	4000 - 8000	23.78±11.90	23.65±11.90	38.53±12.75
	125 - 8000	16.14±6.84	16.08±6.82	27.03±9.71

Далее представим изменение  $\text{СЗП}_{\text{Общ}}$  в разных группах до и после 6 месяцев лечения в таблице 3.26

Таблица 3.26 — изменение СЗПОБЩ в разных группах до и после 6 месяцев

Группа	До лечения (дБ)	Через 6 месяцев (дБ)	Изменение (дБ)
I	31.41 ± 12.00	15.71 ± 6.41	-15.7 ± 5.59
II	30.21 ± 13.26	14.23 ± 5.69	-15.98 ± 7.57
III	27.03 ± 9.71	16.08 ± 6.82	-10.95 ± 2.46

Примечания:

В группе I наблюдалось статистически значимое снижение СЗПОБЩ на  $15.7 \pm 5.59$  дБ через 6 месяцев лечения, с наибольшим эффектом через 14 дней после начала терапии.

В группе II также было статистически значимое снижение СЗПОБЩ на  $15.98 \pm 7.57$  дБ через 6 месяцев лечения, с наибольшим эффектом через 14 дней после начала терапии.

В группе III наблюдалось статистически значимое снижение СЗПОБЩ на  $10.95 \pm 2.46$  дБ через 6 месяцев лечения, с наибольшим эффектом спустя 7 дней после начала терапии.

Данные предоставлены в формате "среднее ± стандартное отклонение".

Таким образом, отметим, что в I и II группах значимая положительная динамика отмечалась в течение двух недель непосредственно от самого начала лечебной терапии, тогда как в III группе основное уменьшение слуховых порогов наблюдалось в течение первой недели (рисунок 3.24).

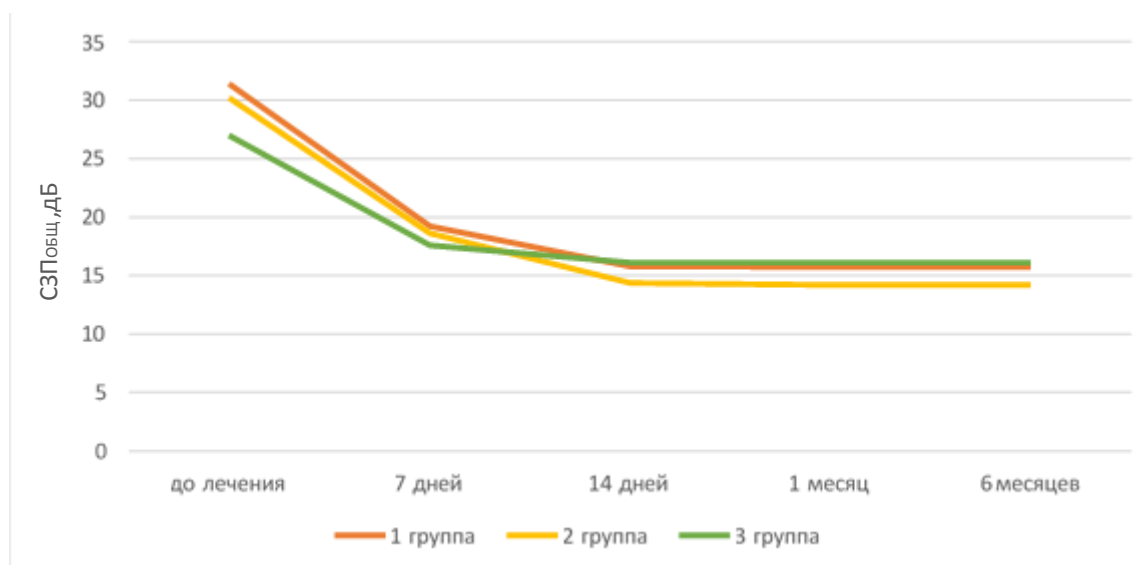


Рисунок 3.24 – Тенденция слуховых изменений в трех группах в течение полугода

Анализируя данные визуально-аналоговых шкал по изменению шума отмечается положительная динамика по всех 3 группах. Однако, спустя первую неделю лечения в группах с транстубарным и транстимпанальным введением интенсивность шума менее выражена по сравнению с группой, больные которой получали стероиды системно. Данная тенденция сохранялась до конца лечения и до конца всего периода наблюдений за больными. Через полгода непосредственно от начала терапии интенсивность шума в 1 группе сократилась до 3,45 баллов от изначальных 7,35. Во 2 группе до 3,2 баллов от изначальных 7,23 и в 3 группе уменьшение интенсивности шума сократилось менее чем в 2 раза до 4,2 баллов от изначальных 7,1 (Рисунок 3.25).



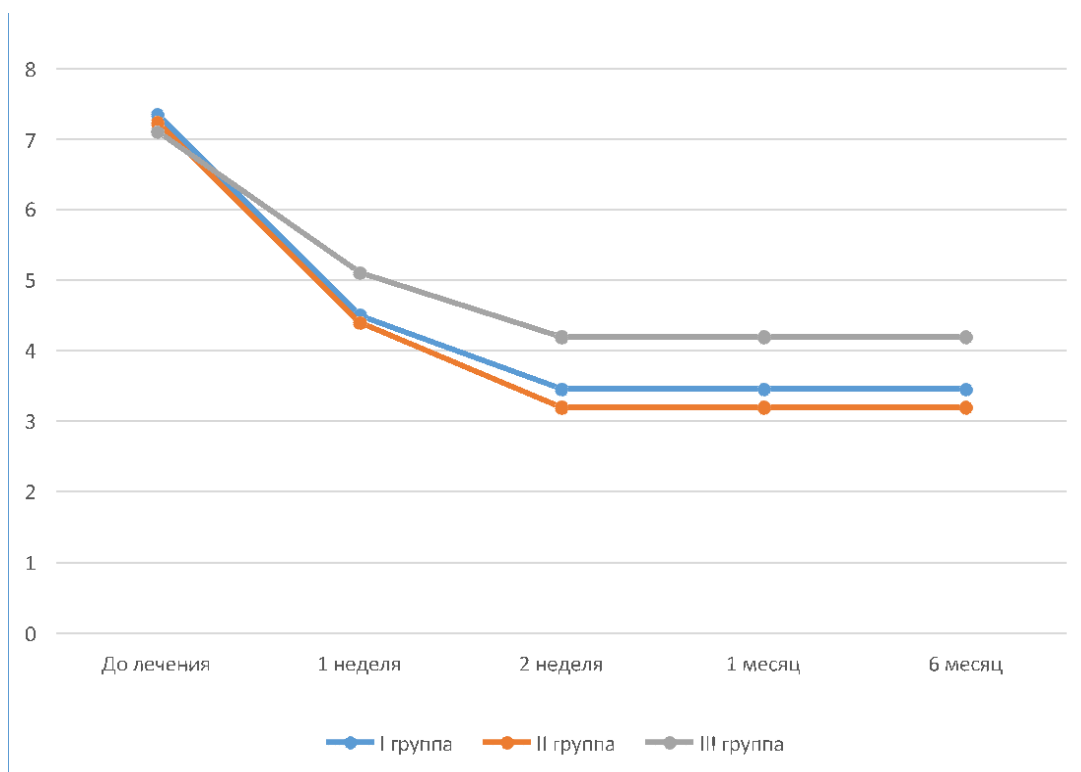


Рисунок 3.25 – Динамика изменения интенсивности шума в 3-х группах в течение 6 месяцев

По данным ВАШ боли следует отметить, что наибольший дискомфорт в течение всего лечения испытывали больные первой группы (транстубарный). Наименьший показатель по болевым ощущениям в 1 подгруппе 2 группы больных (рисунок 3.26).

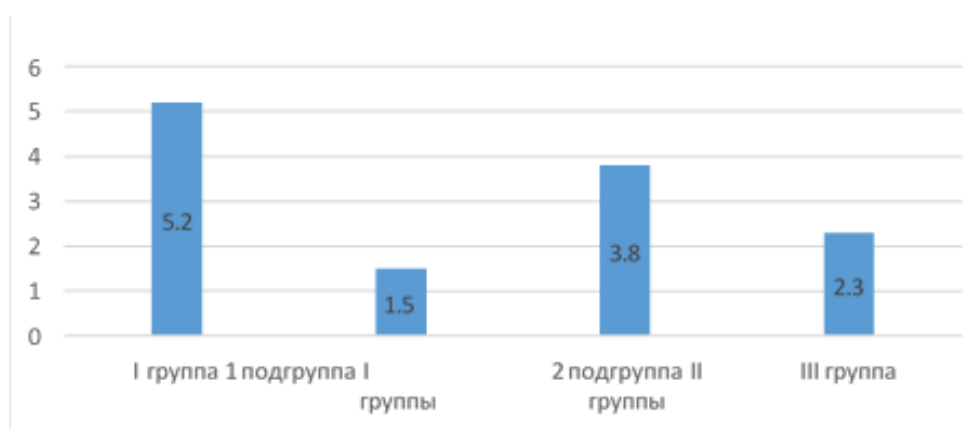


Рисунок 3.26 – Средний показатель по ВАШ боли

### **3.5. Установление факторов, которые воздействуют на показатель эффективности лечебной терапии**

Влияние нескольких факторов на эффективность применяемой терапии было исследовано. Среди этих факторов учитывались возраст пациента, степень тугоухости и сроки лечения от начала заболевания. В таблице 3.26 представлено, как распределены эти факторы среди пациентов, у которых терапия оказалась успешной или неуспешной, через 1 месяц после начала лечения.

При анализе вышеприведенных факторов в более старших возрастных группах следует отметить снижение доли положительных эффектов (эффект "плюс"). В группе пациентов от тридцати шести до пятидесяти лет доля положительных эффектов составляет семьдесят четыре процента, а в группе пациентов пятидесяти одного года и старше - семьдесят восемь процентов, по сравнению с группой пациентов до тридцати пяти лет, где доля положительных эффектов составила девяносто три процента. Таким образом, возрастная группа оказывает значительное влияние на эффективность лечения, являясь значимым фактором ( $p < 0,05$ ). В результате проведенного анализа была выявлена статистически значимая связь между возрастом пациентов и эффективностью лечения. Заинтересовало то обстоятельство, что по мере увеличения возраста пациентов отмечается снижение положительных результатов. В группе пациентов, которым не исполнилось 35 лет, было достигнуто 93% положительных эффектов после проведенного лечения. Однако среди пациентов в возрастной группе от 36 до 50 лет этот показатель составил всего 68,4%, а среди пациентов старше 51 года — всего лишь 40%.

Показатели тугоухости на положительные эффекты непосредственно от лечения статистически значимого воздействия не оказывали.

Таблица 3.27 – Взаимосвязи между исследуемыми факторами и исходом заболевания

Фактор	Значение фактора	Эффект «+» (ПВС, ЧВС, УС)		Эффект «-» (БИ, ухудшение)		Всего	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Возраст	До 35 лет	14	93	1	7	15	100
	36-50 лет	14	74	5	26	19	100
	51 и старше	21	78	6	22	27	100
Степень тугоухости	I	37	71	15	29	52	100
	II	7	100	0	0	7	100
	III	1	100	0	0	1	100
	IV	1	100	0	0	1	100
Время начала лечения	До 7 дней	21	72	8	28	29	100
	8-14 дней	17	89,5	2	10,5	19	100
	> 14 дней	9	75	3	25	12	100

Выявлена зависимость успешности терапии от срока начала терапии. Если терапия была начата после 15 дней от начала заболевания, статистически выявлено снижение доли ПВС (рисунок 3.27)

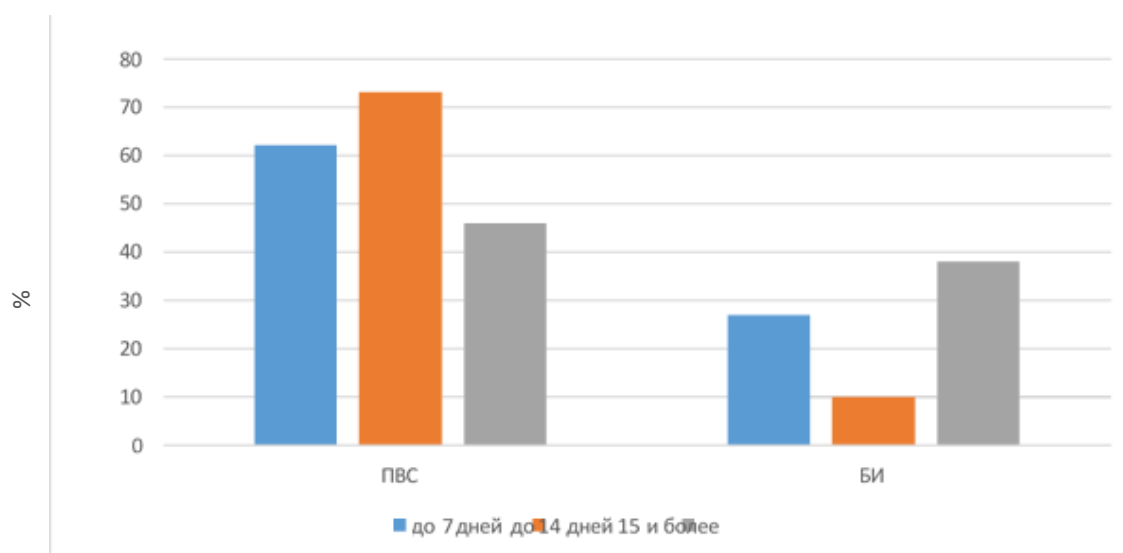


Рисунок 3.27 – Динамика слуха в зависимости от начала терапии

Если терапия была начата до 7 дней или до 14 дней от начала заболевания, доля ПВС через 1 месяц достигала 62 и 72%, соответственно. Если позже 15 дней – 46%.

Влияние возраста пациента и времени начала терапии на результаты лечения было исследовано, и оказалось, что они играют важную роль. Независимо от степени тугоухости, установлено, что пациенты старше тридцати пяти лет и те, кто задерживал начало терапии более пятнадцати суток, имели сниженный процент полного восстановления слуха. Это означает, что пациенты в этой возрастной группе и те, кто откладывал начало терапии, испытывали большие трудности в достижении полного восстановления слуха по сравнению с другими группами пациентов. Эти факторы следует учитывать непосредственно при определении подхода к лечебной терапии и предоставлении рекомендаций пациентам.

На основании анализа результатов терапии во всех группах разработан алгоритм лечения пациентов с ОНСТ, представленный в рисунке 3.28.

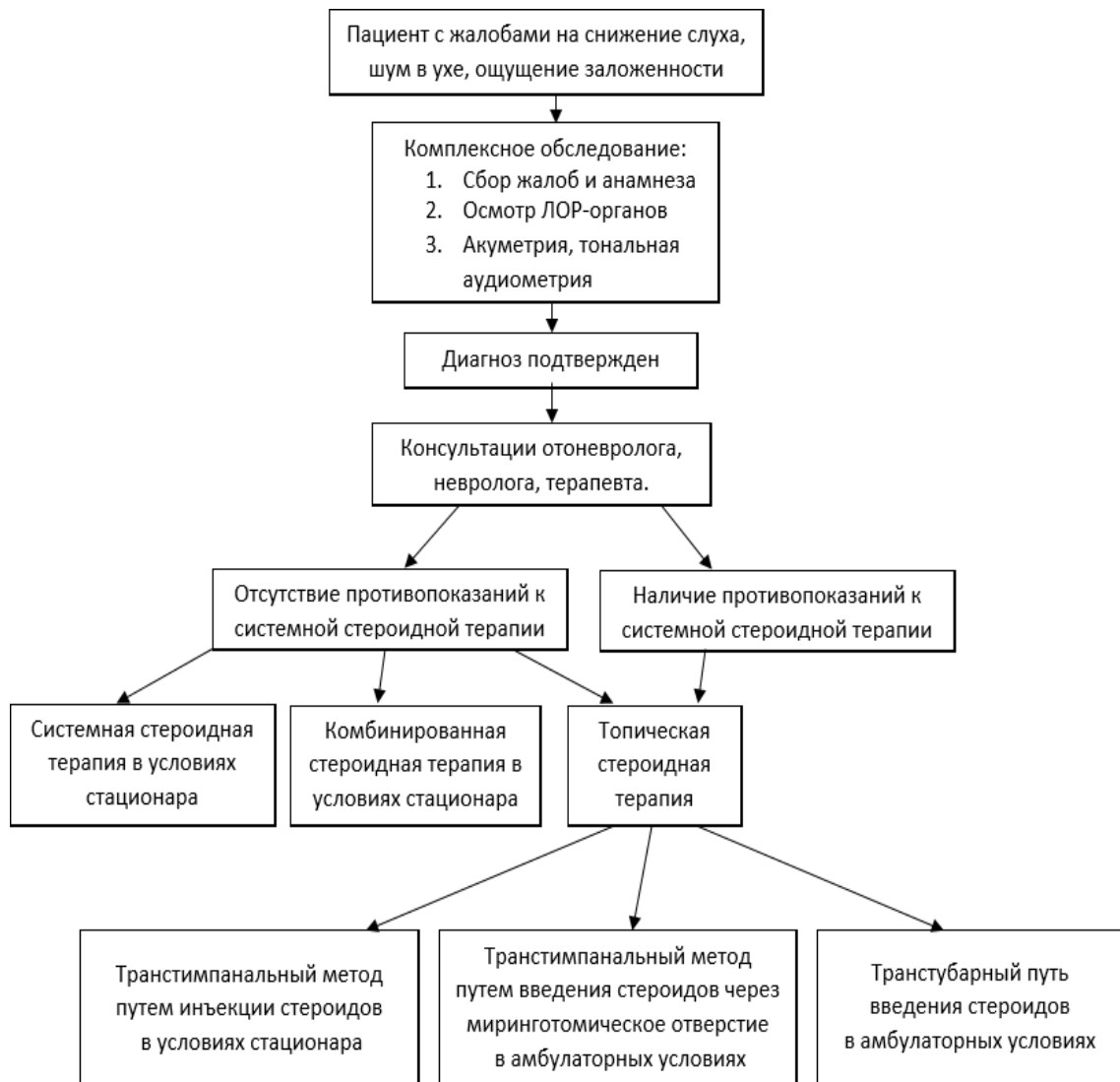


Рисунок 3.28 – Алгоритм ведения больных с острой нейросенсорной тугоухостью

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Распределение больных, включенных в данное исследование, было анализировано по всем характеристикам, включая такие показатели как пол, возраст, а также наличие шума в ухе и специфика поражения. Важно отметить, что полученные данные не существенно отличались от тех, которые представлены в литературных источниках. Это означает, что выборка пациентов в данном исследовании отражает общую популяцию, ранее изученную и описанную в литературе. Такое сходство в распределении пациентов подтверждает репрезентативность данного исследования и позволяет сделать выводы, основанные на сравнимых группах.

По данным большинства авторов острая нейросенсорная тугоухость либо одинаково часто встречается как у женщин, так и у мужчин, либо чаще наблюдается у женщин [188–190]. Однако, в единичных исследованиях доля мужчин со снижением слуха была больше [19]. В нашем исследовании пациентов женского и мужского пола было соответственно следующим - 70% и 30%.

Средний возраст пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью по данным многих исследователей составляет около 45,4 - 49,7 лет [188–190]. Средний возраст больных в нашем исследовании составил  $49 \pm m$  лет.

В нашем исследовании шум в ушах отмечали 51 человек из 61 (83,5%). По опубликованным литературным данным шум в ушах наблюдается в среднем у 70-76% пациентов с ОНСТ [188,191].

Двусторонняя ОНСТ в человеческой популяции развивается у 1 - 4% населения, [23,191,192] в большинстве случаев имеет место односторонний процесс [151,181, 3,179,180]. В нашем исследовании все пациенты были с односторонней нейросенсорной тугоухостью.

Для выявления исходных факторов, оказывающих влияние на итоги лечения, мы проводили анализ в эффективности последнего отдельно в группах, сформированных в зависимости от сроков начала проводимой терапии, возрасту, а также степени тугоухости, частотных показателей пороговой аудиометрии

(тональной).

В нашей работе выраженность положительного эффекта в отношении слуха был одинаков у всех пациентов, независимо от способа введения стероидов – транстимпанального, транстубарного или системного. Это подтверждает отсутствие преимущества системной терапии (стероидной) по сопоставлению с топическим использованием лекарственных средств.

Принимая во внимание одинаковую терапевтическую эффективность непосредственно во всех трех группах исследования за первую неделю, при выполнении анализа положительной динамики слуха по итогам полного курса лечения транстимпанальный способ введения стероидов оказался наиболее эффективным по сравнению с транстубарным методом и системной стероидной терапией (соответственно 71%, 60% и 55%). Некоторые исследователи утверждают, что концентрация лекарственного вещества имеет продольный градиент распределения вдоль лестниц улитки, поэтому базальные отделы улитки могут подвергаться значительно большей концентрации вводимого препарата, чем апикальные отделы [194]. Если опираться на эти данные, то при транстимпанальном и транстубарном введении стероидов наибольшая концентрация препарата будет в нижних и средних отделах улитки, как раз они и обеспечивают восприятие звуков в среднем и высоком диапазоне частот. При транстимпанальном введении мы уверены в том, что препарат практически полностью контактирует с окном улитки, естественно при отсутствии рубцовых изменений в области ниши окна. У большей части пациентов нашего исследования отмечалась тугоухость на средних и высоких частотах. Возможно этим и объясняется более высокая эффективность транстимпанального введения глюкокортикостероида по числу больных с полноценным восстановлением слуха. При транстубарном введении препарата нельзя исключить:

– потерю определенного количества препарата в слуховой трубе за счёт его адсорбции слизистой оболочкой и отсутствие вследствие этого уверенности в том, что в барабанную полость попадает необходимое для омывания ниши окна улитки количество препарата.

По нашему мнению, все вышеперечисленные факторы обусловили несколько меньшую долю пациентов, у которых слух восстановился полностью при транстубарном введении стероидов, чем при транстимпанальном (60% и 71% соответственно). Более низкая эффективность системного применения стероидов у больных ОНСТ по сравнению с топическим объясняется тем, что стероидам, попавшим в организм парентерально необходимо пройти через гематоперилимфатический барьер. На этом уровне задерживается достаточно большая часть препарата, тем самым достигается меньшая концентрация стероидов во внутреннем ухе, чем при диффузии лекарственного средства через мембрану окна улитки в результате местного применения. Необходимо также учитывать высокий риск нежелательных явлений системной стероидной терапии при продолжительных курсах. В связи с вышеперечисленным мы были ограничены в длительности системного использования стероидов, по нисходящей схеме курс лечения составил 8 дней в соответствие с Клиническими рекомендациями [7]. В настоящем исследовании нам удалось определить оптимальные сроки проведения местного лечения. Топическую стероидную терапию мы проводили до тех пор, пока наблюдалась субъективная и объективная (аудиологическая) положительная динамика. Лечение прекращалось при получении стабильных аудиологических результатов с недельным интервалом. Полученные нами данные демонстрируют, что сроки улучшения слуха для каждого пациента индивидуальны, однако минимальный курс местной стероидной терапии должен составлять 2 недели.

До сегодняшнего дня не установлены оптимальные дозы и кратность транстимпанального и транстубарного введения стероидов. В нашем исследовании мы использовали дексаметазон в дозировке 4мг/мл с ежедневным выполнением процедуры.

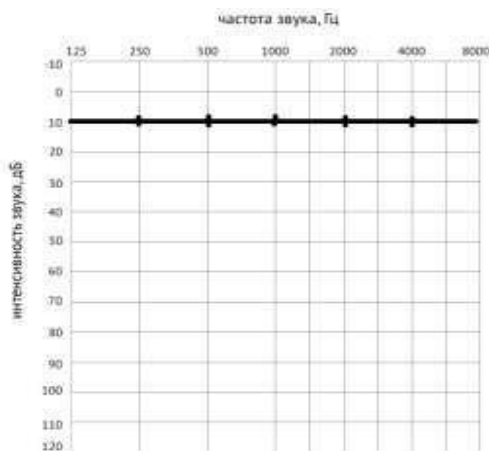
Каких-либо серьезных нежелательных явлений, связанных с применением стероидов в нашем исследовании не было. На фоне системной терапии отмечали нарушение сна 6 пациентов и еще у 9 пациентов регистрировались эпизоды кратковременного умеренного (не более чем на 10-15 мм.рт.ст. по сравнению с обычным) повышение цифр артериального давления, которое полностью

нормализовалось после курса лечения. При транстубарном введении препарата кроме дискомфорта от выполнения процедуры других нежелательных явлений отмечено не было. При транстимпанальном введении стероидов нежелательных явлений также не наблюдалось. Стойкой перфорации барабанной перепонки в подгруппе больных, которым предварительно выполнялась радиоволновая миригтомия отсутствовала, у каждого больного спустя тридцать дней произошло восстановление барабанной перепонки (её целостности).

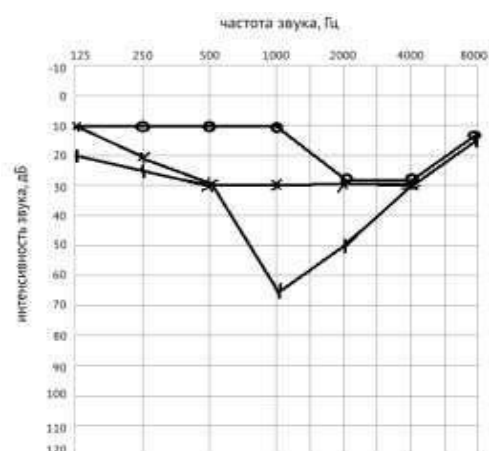
Приведем клинический пример:

Пациент К., 1984 года рождения, поступил в клинику болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова спустя неделю от начала заболевания с жалобами на ухудшение слуха на левое ухо, постоянный монотонный высокочастотный шум в левом ухе. Начало заболевания ни с чем не связывал. Ранее не лечился, отмечал незначительное нарастание вышеуказанных жалоб в динамике. Пациент находился на лечении в клинике с 10.10.2016 по 25.10.2016 с диагнозом: острая левосторонняя нейросенсорная тугоухость II степени. Проведено комплексное обследование согласно схеме из гл.2.2. Итоги проведенной аудиометрии показали умеренную потерю слуха второй степени по типу нарушения восприятия звука. Аудиограмма проиллюстрирована в графическом виде на рисунке 4.1.

### Правое ухо



### Левое ухо

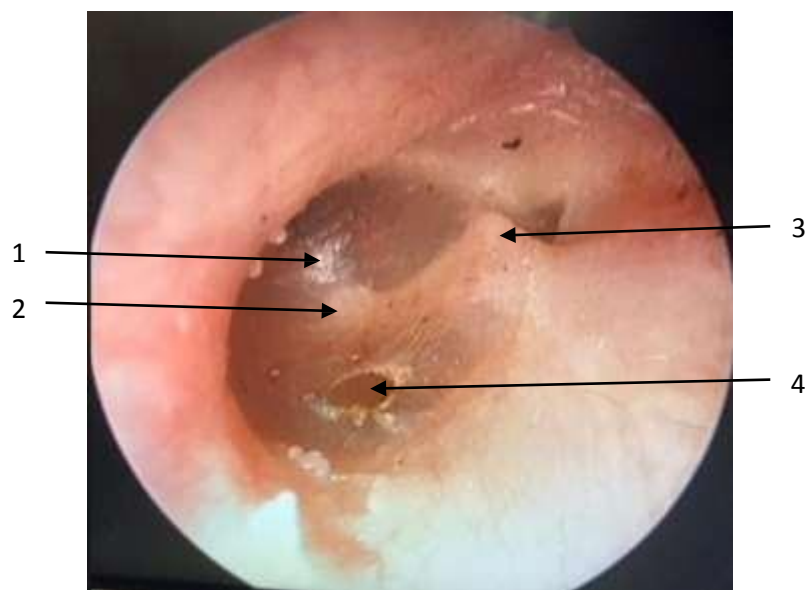


- I--- до лечения
- x--- через неделю
- o--- через 2 недели

Рисунок 4.1 – Динамика слуха на аудиограмме пациента (костная проводимость)



Тимпанометрическое исследование — кривые типа А с обеих сторон. Вестибулярная симптоматика отсутствовала. По результатам обследований патологии других органов и систем не выявлено. Пациенту предварительно выполнялась инфильтрационная анестезия ультракаином 1:100000 в количестве 0,5 мл на границе костной и перепончато-хрящевой частей задней стенки наружного слухового прохода с последующей радиоволновой миригготомией. Перфорация диаметром 2,0 мм сформирована в задне-нижнем квадранте барабанной перепонки монополярной микроиглой радиоволнового аппарата CURIS с частотой 4 Гц и мощностью 9 Вт с последующим курсом транстимпанальных введений дексаметазона 0,5 мл 4 мг/мл в течение 2 недель (Рисунок 4.2).



1 – световой конус, 2 – пупок, 3 – латеральный отросток молоточка, 4 – перфорация

Рисунок 4.2 – Картина сразу после выполнения радиоволновой миригготомии

Уже на 3 день лечения больной начал отмечать уменьшение интенсивности шума в ухе и субъективное улучшение слуха. Спустя неделю положительная динамика по слуху подтверждена аудиологически. На 14 день лечения слух значительно улучшился, однако субъективно отмечалась разница по сравнению со здоровым ухом. Шум по шкале ВАШ уменьшился с 7 баллов перед лечением до 2

баллов к концу лечения. В последующем пациенту проводилось аудиологическое исследование спустя месяц и 6 месяцев после лечения, однако динамики по слуху и интенсивности шума отмечено не было. К 20-му дню наблюдения за пациентом отмечалось самостоятельное восстановление целостности барабанной перепонки.

Согласно данным представленным в нашей работе на показатель эффективности лечения оказали влияние такие показатели как возраст пациентов, а также сроки, когда началось лечение. Отметим, что пациенты из старшей возрастной группы, имеющие срок начала лечения больше недели, отмечают менее выраженный положительный эффект. На ухудшение прогноза восстановления слуха с увеличением возраста больного и сроков начала лечения указывают большинство исследователей [1,15,195], хотя имеет место и иная точка зрения [196].

Нам сложно говорить об эффективности лечения в зависимости от степени тугоухости, так как пациенты в нашем исследовании в основном имели тугоухость I и II степени (85% и 11,5% соответственно). В соответствии с нашими данными степень тугоухости не оказала влияния на показатель эффективности проводимого лечения. Однако подтвердить или опровергнуть мировые данные об эффективности лечения при выраженной тугоухости мы не можем в связи с малым количеством наблюдений пациентов с III и IV степенями тугоухости в нашем исследовании.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Слух, выполняя функции информации, ориентации, коммуникации, тревоги и предупреждения, имеет важное значение в жизни человека. Благодаря восприятию звуков, стимулируется кора головного мозга, в том числе процессы мышления, памяти, творчества, активности. Внезапная нейросенсорная тугоухость – чрезвычайно пугающая пациента ситуация, как правило являющаяся причиной немедленного обращения к специалисту.

На сегодняшний день в широкой клинической практике применяются фармацевтические, физиотерапевтические, хирургические, радиологические и когнитивные методы лечения пациентов с ОНСТ. Международный стандарт в качестве первой линии предполагает использование кортикостероидной терапии. Благодаря наличию во внутреннем ухе глюко- и минералокортикоидных рецепторов в сосудистой полоске и спиральной связке кортиева органа стероиды способны влиять на баланс (электролитный), а также на потенциал (эндокохлеарный), вызывать расширение сосудов с усилением кровотока в микрососудистом отделе улитки. На основании результатов ряда лабораторных исследований изучен механизм модификации каскада воспалительных реакций, благодаря чему обеспечивается протективное действие на рецепторный аппарат улитки внутреннего уха.

Существующие схемы системной стероидной терапии больных ОНСТ, эффективность и безопасность которых подтверждены рандомизированными контролируемые исследованиями, а также результаты нескольких наблюдений (в ретроспективе) показали, что применение пероральных стероидов у таких пациентов вызывает регресс тугоухости, но тем не менее в значительном проценте клинических случаев лечение оказывается недостаточно эффективным [68]. Мнения о терапевтически значимой дозе системных стероидов до сих пор не согласуются, поэтому обычно назначается лечение на основе полученного опыта. Для повышения эффективности стероидной терапии и преодоления гематоперилимфатического барьера часто применяются высокие дозы стероидов,

однако их продолжительное использование может повлиять непосредственно на человеческий организм. За последние пятнадцать лет проведены исследования по эффективности интратимпанальной кортикостероидной терапии. Этот метод позволяет достичь высокой концентрации препарата в перилимфе, проходя непосредственно через мембрану окна улитки. Таким образом, риск системных побочных эффектов, таких как язва желудка, надпочечниковая недостаточность, катаракта и гипергликемия, снижается. В 2012 году отечественными авторами была размещена работа, в ней была проиллюстрирована сопоставимая эффективность длительного топического введения стероидов через шунт в барабанной перепонке по сравнению с системным использованием дексаметазона в дозировке 0,1 мг на 1 кг веса в течение 10 дней лечения у пациентов с ОНСТ [19]. Однако до настоящего времени методика интратимпанального использования глюкокортикостероидов, дозировка, частота процедур остаются неопределёнными, что обусловило необходимость проведения сравнительного исследования эффективности и безопасности различных способов топического и стандартного системного введения дексаметазона и определение оптимальных сроков местного стероидного лечения больных ОНСТ.

В настоящем исследовании приняли участие 61 пациент с ОНСТ. Перед нами стояли задачи:

- сравнить эффективность местных методов доставки стероидов к внутреннему уху с системным их применением.
- определить наиболее эффективный и безопасный метод местного применения стероидов.
- установить наиболее благоприятные сроки стероидной лечебной терапии, применяемой местно.
- установить факторы, оказывающие влияние непосредственно на показатели эффективности лечения.
- совершенствовать методики местной стероидной терапии с потенциальной возможностью внедрения их в арсенал амбулаторного врача.

Относительно конкретного лечебного метода больные методом случайных

чисел распределены на три группы:

- I группа — больные с ОНСТ ( $n_n=20$ ;  $n_y=20$ ), с проведением транстубарного метода введения дексаметазона 4мг/мл в среднее ухо.
- II группа - пациенты с острой нейросенсорной тугоухостью ( $n_n=21$ ;  $n_y=21$ ), с проведением транстимпанального введения дексаметазона 4мг/мл.
- III группа - пациенты с острой нейросенсорной тугоухостью ( $n_n=20$ ;  $n_y=20$ ), метод лечения ограничивался только системной стероидной терапией.

Во 1-ой и 2-й группах лечение продолжалось до момента отсутствия положительной субъективной и аудиологической динамики по сравнению с предыдущим исследованием недельной давности. Больным 3-й группы проводилась системная инфузионная терапия дексаметазоном по нисходящей схеме, представленной в таблице 4.1 [7].

Таблица 4.1 – Схема системной терапии дексаметазоном

День лечения	1	2	3	4	5	6	7	8
Дозировка	24мг	24мг	16мг	16мг	8мг	4мг	Не вводится	4мг

В рамках исследования было проведено наблюдение за пациентами в течение шести месяцев. Аудиологические исследования проводились перед началом лечения, а также после недели и двух недель (при наличии положительной динамики в результате использования местной стероидной терапии, а затем - еженедельно), и в периоды — месяц и полгода непосредственно после завершения лечения. Для оценки эффективности лечения использовались критерии Сигеля. Полное восстановление слуха определялось, если окончательный порог слуха не превышал 25 децибел (дБ). Частичное восстановление слуха было определено как улучшение на более чем 15 дБ при окончательном пороге слуха в диапазоне от 25 до 45 дБ. Улучшение слуха отмечалось при улучшении на более чем 15 дБ при окончательном пороге слуха выше 45 дБ. Если улучшение составляло менее 15 дБ или окончательный порог слуха превышал 75 дБ, результаты считались без изменений.

Анализ клинических результатов в группах исследования показал, что через месяц более значительный клинический эффект достигнут в первой и второй группах (транстимпанальное и транстубарное введение стероидов). В третьей группе (системное введение стероидов) доля положительных результатов составила 65%, в то время как в первой и второй группах соответственно 80% и 81%. Курс лечения в первой и второй группах в среднем составил две недели.

Сравнив вышеперечисленные методы лечения больных ОНСТ, можно сделать вывод о том, что транстимпанальный и транстубарный методы не уступают по эффективности системному введению стероидов. Данные методы местного лечения могут использоваться не только как дополнение к основному лечению, но и применяться в качестве основного метода лечения. Несмотря на одинаковую эффективность терапии в 3-х группах в течение первой недели, при анализе динамики восстановления слуха к концу курса лечения транстимпанальный метод (71%) оказался наиболее эффективным по сравнению с транстубарным (60%) методом и системной стероидной терапией (55%).

Научные исследования подтверждают, что использование радиоволнового скальпеля для введения дексаметазона через мирингостомическое отверстие представляет собой безопасный и эффективный метод лечения [197-199]. Этот метод позволяет пациентам избежать госпитализации и постоянного медицинского наблюдения. Вместо этого, пациентам предоставляется возможность самостоятельно вводить препарат в слуховой проход и осуществлять транстимпанальное нагнетание. Большим положительным качеством этого способа лечения стал субъективно наименее выраженный дискомфорт за весь период лечения по сравнению с транстимпанальными инъекциями и транстубарным методом и минимальное количество времени нахождения пациента в стационаре.

В 1 и 2 группах к концу двухнедельного курса лечения отмечалось значительное субъективное уменьшение шума более чем в 2 раза от изначальных показателей. В группе больных, получавших стероиды системно положительная динамика по шуму менее выражена – снижение интенсивности шума с изначальных 7,1 баллов до 4,2. В 1 подгруппе 2 группы больных отмечался

наименьший показатель по визуально-аналоговой шкале боли – 1,5 балла в среднем за 14 дней лечения. За весь период наблюдения ни в одной из исследуемых групп не наблюдалось вестибулярных нарушений.

Установлена статистически значимая закономерность между увеличением возраста пациентов, временем от начала терапии и снижением положительного эффекта от лечения, а именно доля полного восстановления слуха.

## ВЫВОДЫ

1. Разработанная методика транстимпанального введения кортикостероида больным острой нейросенсорной тугоухостью после радиоволновой мириготомии является безопасным и эффективным способом доставки лекарственного средства к окнам лабиринта, позволяющим за счет визуального контроля обеспечить максимальное проведение препарата в барабанную полость.

2. В целом эффективность транстимпанального и транстубарного методов лечения стероидами острой нейросенсорной тугоухости не уступают традиционной системной стероидной терапии, при этом процент пациентов с полным восстановлением слуха на фоне транстимпанального (81%) и транстубарного (80%) введения препарата превышает аналогичные показатели при системном лечении (65%).

3. По данным субъективной оценки переносимости различных методов введения глюкокортикостероида у пациентов острой нейросенсорной тугоухости и сравнении частоты нежелательных явлений наиболее оптимальным является транстимпанальный метод после радиоволновой мириготомии: субъективный дискомфорт за весь курс лечения составил 1,5 балла из возможных 10 в сравнении с 5,2 баллами после транстубарного и 2,3 балла при системном введении препарата. Частота нежелательных явлений составила 4,8% при транстимпанальном введении, 15% при транстубарном и 20% при системном введении.

4. Разработанный алгоритм ведения больных острой нейросенсорной тугоухостью, основанный на критериях применения конкретного метода введения стероида, обеспечивает возможность выбора одного из видов местного, системного или комбинированного лечения.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Методы транстимпанального и транстубарного введения стероидов могут использоваться как самостоятельные методы лечения острой нейросенсорной тугоухости как в стационарных, так и амбулаторных условиях.

2. Минимальный курс лечения местной стероидной терапии должен составлять 2 недели.

3. Сохранение горизонтального положения тела в течение 15-20 минут после выполнения транстимпанального или транстубарного введения стероидов является достаточным для достижения лечебного эффекта.

4. Для повышения шансов полного восстановления слуха лечение необходимо начать в кратчайшие сроки от появления первых признаков заболевания.

5. При выборе транстубарного метода стероидного лечения следует осмотреть верхние дыхательные пути для исключения патологий препятствующих качественному и безопасному проведению процедуры. Единственным противопоказанием к транстимпанальному методу введения стероидов является наличие экзостоза или же остеомы наружного слухового прохода не позволяющей провести процедуру. Все методы стероидной терапии являются взаимозаменяемыми, однако, для достижения наибольшего положительного эффекта от лечения рекомендуется сочетание системной и местной стероидной терапии при отсутствии противопоказаний.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Sudden sensorineural hearing loss / G. B. Hughes [et al.] // *Otolaryngologic clinics of North America* – 1996. – Vol. 29. – № 3. – P. 393–405. – Текст : непосредственный.
2. Fetterman, B. L. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss/ B. L. Fetterman, J. E. Saunders, W. M. Luxford // *American journal of otology* - 1996.- 17(4) – P.529-536 – Текст : непосредственный.
3. Jaffe, B. F. Clinical studies in sudden deafness / B. F. Jaffe // *Advances in otorhino-laryngology*, 1973.- №20 – P.221-228 – Текст : непосредственный.
4. Byl, F. M. Seventy-six cases of presumed sudden hearing loss occurring in 1973: Prognosis and incidence / F. M. Byl. *Laryngoscope*, 1977. – 87(5) – P. 817-825. – Текст : непосредственный.
5. Mattox, D. E. Natural history of sudden sensorineural hearing loss / D. E. Mattox, F. B. Simmons // *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 1977. - 86(4) – P. 463-480 – Текст : непосредственный.
6. Conlin, A. E. Treatment of sudden sensorineural hearing loss I. A systematic review / A. E. Conlin, L. S. Parnes // *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2007. -133(6) – P. 573-581. – Текст: непосредственный.
7. Сенсоневральная тугоухость у взрослых // Клинические рекомендации Минздрава России. – М., 2016. – С. 7–8. – Текст : непосредственный.
8. Schuknecht, H. F. Ablation therapy in the management of Meniere's disease / H. F. Schuknecht // *Acta Otolaryngologica. Suppl.*, 1957. – 132 – P. 1-42. – Текст : непосредственный.
9. Jackson, L. E. Silverstein. Chemical perfusion of the inner ear / L. E. Jackson, H. Silverstein // *Otolaryngologic of North America*, 2002. – 35(3) – P. 639-53. – Текст : непосредственный.
10. Van Wijck, F. Topical steroid therapy using the Silverstein Microwick™ in sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional treatment / F. Van Wijck, H. Staecker, P. P. Lefebvre // *Acta Otolaryngologica*, 2007. – 127. – P. 1012-1017. –

Текст : непосредственный.

11. Clinical practice guideline: Sudden hearing loss / R. J. Stachler [et al.] // *Otolaryngology. Head and Neck Surgery*, 2012. – 145. – P. 28. – Текст : непосредственный.

12. 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 and Neck Surgery*, 1980. – 106(12). - P. 772-776. – Текст : непосредственный.

13. Shirwany, N. A. Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig / N. A. Shirwany, M. D. Seidman, W. Tang // *American journal of otology*, 1998. – 19(2). – P. 230-235. – Текст : непосредственный.

14. Stokroos, R. J. The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Experimental herpes simplex virus infection of the inner ear / R. J. Stokroos, F. W. J. Albers, J. Schirm // *American journal of otology*, 1998. – 19(4). – P. 447-452. – Текст : непосредственный.

15. Chandrasekhar, S. S. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: Clinical and laboratory evaluation / S. S. Chandrasekhar // *Neurotology Society and European Academy of Otolology and Neurotology*, 2001. – 22(1). – P. 18-23. – Текст : непосредственный.

16. Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report) / H. Silverstein [et al.] // *Ear, Nose and Throat Journal*, 1996. – 75(8). – P. 468-488. – Текст : непосредственный.

17. Herraiz, C. Intratympanic drug delivery for the treatment of inner ear diseases/ C. Herraiz, J. Miguel Aparicio, G. Plaza // *Acta Otorrinolaringologica (English Ed. 2010)*.– 61(3). – P. 225-232. – Текст : непосредственный.

18. Idiopathic sensorineural hearing loss in the only hearing ear / S. Berrettini [et al.] // *Acta Otorhinolaryngologica Italica*, 2016. – 36(2). – P. 119-126. – Текст : непосредственный.

19. Kosiakov, S. I. Local therapy of acute sensorinerual deafness by means of intratympanic administration of steroids / S. I. Kosiakov, A. G. Atanesian,

A. V. Gunenkov // Vestnik Otorinolaringologii., 2012. – 77(3). – P. 74-78. – Текст : непосредственный.

20. Dose Effect of Intratympanic Dexamethasone for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: 24 mg/mL is Superior to 10 mg/mL / T. H. Alexander [et al.] // Otology and Neurotology, 2015. – 36(8). – P. 1321-1327. – Текст : непосредственный.

21. Tympanotomy with sealing of the round window as surgical salvage option in sudden idiopathic sensorineural hearing loss / B. Loader [et al.] // Acta Otolaryngologica, 2013. – 133(12). – P. 1285-1291 – Текст : непосредственный.

22. Kleyn, A. De. Sudden complete or partial loss of function of the octavus-system in apparently normal persons / A. De. Kleyn // Acta Otolaryngologica., 1944. – 32(5-6). – P. 407-429. – Текст : непосредственный.

23. Byl, F. M. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table / F. M. Byl // Laryngoscope., 1984. – 94(5Pt1). – P. 647-661. – Текст : непосредственный.

24. Klemm, E. Aktuelle stichprobe zur epidemiologie des idiopathischen hörsturzes /E. Klemm, A. Deutscher, R. Mösges // Laryngorhinootologie., 2009. – 88(08). – P. 524-525. – Текст : непосредственный.

25. Suckfüll, M. Perspectives on the Pathophysiology and Treatment of Sudden Idiopathic Sensorineural Hearing Loss / M. Suckfüll // Deutsches Aerzteblatt Online. 2009. – 106(41). – P. 669-675. - Текст : непосредственный.

26. Simmons, F. B. Sudden idiopathic sensori-neural hearing loss: Some observations / F. B. Simmons // Laryngoscope, 1973. – 83(8). – P. 1221-1227. – Текст : непосредственный.

27. Nosrati-Zarenou, R. Assessment of diagnostic approaches to idiopathic sudden sensorineural hearing loss and their influence on treatment and outcome / R. Nosrati-Zarenou, M. Hansson, E. Hultcrantz // Acta Otolaryngologica, 2010. – 130(3). P. 384-391. – Текст : непосредственный.

28. Sheehy, J. L. Sudden sensori-neural hearing impairment: A report of 1,220 cases / J. L. Sheehy // Laryngoscope., 1976. – 86(3). – P. 389-398. – Текст :

непосредственный.

29. Tran Ba Huy, P. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss is not an otologic emergency / P. Tran Ba Huy, E. Sauvaget // *Otology and Neurotology*, 2005. – 26(5). – P. 896-902. – Текст : непосредственный.

30. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Prognostic factors / J. Xenellis [et al.] // *The Journal of Laryngology and Otology*, 2006. – 120(09). - P. 718-724. – Текст : непосредственный.

31. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss / J. K. Chau [et al.] // *Laryngoscope.*, 2010. – 120. – P. 1010-1021. – Текст : непосредственный.

32. Болезни уха, горла и носа / под ред С. М. Компанеца, А. А. Скрыпты. Киев. – 1937. – Текст : непосредственный.

33. Болезни уха, горла и носа / В. Ф. Ундриц, К. Л. Хиров, Н. Н. Лозанов, В. К. Супрунов.// Ленинград : Медицина. – 1969. – Текст : непосредственный.

34. Пальчун, В. Т. Болезни уха, горла и носа / В. Т. Пальчун, А. В. Гуров. – М. : Медицина, 1978. – Текст : непосредственный.

35. Иванец, И. В. Внезапная нейросенсорная тугоухость: причины возникновения и особенности течения / И. В. Иванец // *Вестник оториноларингологии.* – 2001. – Т. 5. – С. 15. – Текст : непосредственный.

36. Кунельская, Н. Л. Нейросенсорная тугоухость. Принципы лечения / Н. Л. Кунельская // *Вестник оториноларингологии.* – 2006. – Т. 5. – С. 161-163. – Текст : непосредственный.

37. Гусейнов, Н. М. Нарушение слуховой функции и микроциркуляции при острой нейросенсорной тугоухости / Н. М. Гусейнов // *Вестник оториноларингологии.* – 2006. – Т. 5. – С. 151-152. – Текст : непосредственный.

38. Константинова, Н. П. Неотложная помощь при нейросенсорной тугоухости сосудистого генеза / Н. П. Константинова, С. В. Морозова // *Современные проблемы физиологии и патофизиологии слуха: IV Международный симпозиум.* – 2002. – С. 86. – Текст : непосредственный.

39. Пальчун, В. Т. Острая нейросенсорная тугоухость. Современные

принципы лечения / В. Т. Пальчун, Н. Л. Кунельская, Т. С. Полякова // Вестник оториноларингологии. – 2005. – Т. 5. – С. 162-166. – Текст : непосредственный.

40. Петлинов, А. П. Взаимосвязь функциональных изменений слухового и вестибулярного анализаторов при нейросенсорной тугоухости / А. П. Петлинов // Вестник оториноларингологии. – 2007. – Т. 5. – С. 108-109. – Текст : непосредственный.

41. Кожантаева, С. К. Профилактика нейросенсорного компонента тугоухости при хронических гнойных средних отитах / С. К. Кожантаева // Вестник оториноларингологии. – 2007. – Т. 5. – С. 72. – Текст : непосредственный.

42. Самсонов, Ф. А. Патогенетические аспекты лечения больных нейросенсорной тугоухостью / Ф. А. Самсонов // Вестник оториноларингологии. – 2004. – Т. 4. – С. 33–35. – Текст : непосредственный.

43. Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss / W. R. Wilson [et al.] // Otolaryngology – Yead and Neck Surgery, 1983. – 91(6). – P. 653-658. – Текст : непосредственный.

44. Крюков, А. И. Особенности гемодинамики головного мозга при ангиогенных кохлеовестибулопатиях и липидном дистресс-синдроме / А. И. Крюков // Вестник оториноларингологии. – 2003. – № 1. – С. 12-16. – Текст : непосредственный.

45. Косяков, С. Я. Этиопатогенетические аспекты идиопатической нейросенсорной тугоухости / С. Я. Косяков, А. И. Кирдеева // Вестник оториноларингологии. – 2017. – № 2. – С. 95-101. – Текст : непосредственный.

46. Clinical, etiological and progression factors of hearing in sudden deafness / N. De Oliveira Penido [et al.] // The Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, 2005. – 71(5). – P. 633-638 – Текст : непосредственный.

47. Несчетная, Л. Б. Морфологические изменения сенсорного эпителия и нервных элементов улитки морских свинок под действием аминогликозидных антибиотиков / Л. Б. Несчетная, В. В. Коротченко, О. Н. Терещенко // Вестник оториноларингологии. – 1984. – Т. 3. – С. 16-21. – Текст : непосредственный.

48. Sudden sensorineural hearing loss associated with slow blood flow of the

vertebrobasilar system / T. Yamasoba [et al.] // *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 1993. – 102(11). – P. 873-877. – Текст : непосредственный.

49. Gussen, R. Sudden deafness associated with bilateral Reissner's membrane ruptures / R. Gussen // *American Journal of Otolaryngology*, 1983. – 4(1). – P. 27-32. – Текст : непосредственный.

50. Кунельская, Н. Л. Роль лабиринтной артерии в развитии нейросенсорной тугоухости / Н. Л. Кунельская. // *Вестник оториноларингологии*. – 1995. – Т. 3. – С. 20–25. – Текст : непосредственный.

51. Merchant, S. N. Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss / S. N. Merchant, J. C. Adams, J. B. Nadol // *Neurotology Society and European Academy of Otolaryngology and Neurotology*, 2005. – 26(2). – P. 151-160. – Текст : непосредственный.

52. Schuknecht, H. F. The pathology of sudden deafness / H. F. Schuknecht, R. S. Kimura, P. M. Naufal // *Acta Otolaryngologica.*, 1973. – 76(2). – P. 75-97. – Текст : непосредственный.

53. Sudden deafness: Histopathologic correlation in temporal bone / I. Sando [et al.] // *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 1977. - 86(3 Pt 1). P. 269–279. – Текст : непосредственный.

54. Histopathology of Sudden Hearing Loss / T. H. Yoon [et al.] // *Laryngoscope.*, 1990. - 100(7). – P. 707–715. – Текст : непосредственный.

55. Дискаленко, В. В. Слуховые нарушения у больных с острой нейросенсорной тугоухостью вирусной и сосудистой этиологии / В. В. Дискаленко // *Вестник оториноларингологии*. – 1986. – Т. 6. – С. 34–38. – Текст : непосредственный.

56. Kimura, R. S. Animal models of inner ear vascular disturbances / R. S. Kimura // *American journal of otolaryngology*, 1986. - 7(2) – P. 130–139. – Текст : непосредственный.

57. Sudden hearing loss: What every otolaryngologist needs to know / L. Lustig [et al.] // *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 2015. – 151(1). – P. 22. – Текст : непосредственный.

58. Морозова, С. В. Комплексный подход к лечению больных острой нейросенсорной тугоухостью сосудистого генеза / С. В. Морозова О. В. Зайцева. // Южно-Российский Мед. журн. – 2001. – № 3–4. – С. 18. – Текст : непосредственный.

59. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America / G. P. Wormser [et al.] // Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2006. - 43(9). – P. 1089–1134. – Текст : непосредственный.

60. Lyme disease – A reason for sudden sensorineural hearing loss and vestibular neuronitis? / L. E Walther [et al.] // Laryngorhinootologie, 2003. - 82(4). – P. 249–257. – Текст : непосредственный.

61. Sudden deafness and Lyme disease / M. C. Lorenzi [et al.] // Laryngoscope, 2003. - 113(2). – P. 312–315. – Текст : непосредственный.

62. Gleich, L. L. Ootosyphilis a diagnostic and therapeutic dilemma / L. L. Gleich, C. J. Linstrom, C. P. Kimmelman // Laryngoscope, 1992. - 102(11). – P. 1255–1259. – Текст : непосредственный.

63. Pulec, J. L. Meniere's disease of syphilitic etiology / J. L. Pulec // Ear, Nose Throat J., 1997. - 76(8) – Текст : непосредственный.

64. Sensorineural hearing loss in patients with large vestibular aqueduct / T. Okumura [et al.] // Laryngoscope, 1995. - 105(3 Pt 1). – P. 289–294. – Текст : непосредственный.

65. Sudden Sequential Deafness As the Presenting Symptom of Macroglobulinemia / R. J. Ruben [et al.] // JAMA, 1969. - 209(9). – P. 1364–1365. – Текст : непосредственный.

66. Urban, G. E. Reversible sensori-neural hearing loss associated with sickle cell crisis / G. E. Urban // Laryngoscope, 1973. - 83(5) – P. 633–638. – Текст : непосредственный.

67. Schweinfurth, J. M. Cochlear ischemia induced by circulating iron particles under magnetic control: An animal model for sudden hearing loss / J. M. Schweinfurth, A. T. Cacace // The American journal of otology, 2000. - 21(5). – P. 636–640. – Текст :



непосредственный.

68. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with systemic steroids and valacyclovir / D. L. Tucci [et al.] // *Otology & neurotology* : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology, 2002. - 23(3). – P. 301–308, – Текст : непосредственный.

69. Nageris, B. I. Acoustic neuroma in patients with completely resolved sudden hearing loss / B. I. Nageris, A. Popovtzer // *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 2003. - 112(5). – P. 395–397. – Текст : непосредственный.

70. Acoustic neuroma presenting as sudden hearing loss with recovery / H. M. Berg [et al.] // *Otolaryngology--head and neck surgery* : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 1986. - 94(1). – P. 15–22. – Текст : непосредственный.

71. Kempf, H.- G. Ear involvement in Wegener's granulomatosis / H.- G. Kempf // *Clinical otolaryngology and allied sciences*, 1989. - 14(5). – P. 451–456. – Текст : непосредственный.

72. Naarendorp, M. Sudden sensorineural hearing loss in patients with systemic lupus erythematosus or lupus-like syndromes and antiphospholipid antibodies / M. Naarendorp, H. Spiera // *The Journal of rheumatology*, 1998. - 25(3). – P. 589–592. – Текст : непосредственный.

73. Rowe-Jones, J. M. Polyarteritis nodosa presenting as bilateral sudden onset cochleo-vestibular failure in a young woman / J. M. Rowe-Jones, D. C. Macallan, M. Sorooshian // *The Journal of laryngology and otology*, 1990. - 104(7). – P. 562–564. – Текст : непосредственный.

74. Nosrati-Zarenou, R. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Results drawn from the Swedish national database / R. Nosrati-Zarenou, S. Arlinger, E. Hultcrantz // *Acta Otolaryngologica*, 2007. - 127(11). – P. 1168–1175. – Текст : непосредственный.

75. Gussen, R. Sudden deafness of vascular origin: A human temporal bone study/ R. Gussen // *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 1976. - 85(1 Pt 1). – P. 94–100. – Текст : непосредственный.

76. Morgenstein, K. M. Temporal bone histopathology in sickle cell disease / K. M. Morgenstein, E. D. Manace // *Laryngoscope*, 1969. - 79(12). – P. 2172–2180. – Текст : непосредственный.

77. Goodhill, V. Labyrinthine Membrane Ruptures in Sudden Sensorineural Hearing Loss / V. Goodhill // *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1976. - 69(8). – P. 565–572. – Текст : непосредственный.

78. Is there an overlap between sudden neurosensorial hearing loss and cardiovascular risk factors? / F. Ballesteros [et al.] // *Audiology & neuro-otology*, 2009.- 14(3). – P. 139–145. – Текст : непосредственный.

79. Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss / P. Caraccio [et al.] // *Laryngoscope*, 2007. - 117(3). – P. 547–551 – Текст : непосредственный.

80. Sudden sensorineural hearing loss: Our experience in diagnosis, treatment, and outcome / G. Cadoni [et al.] // *The Journal of otolaryngology*, 2005. - 34(6). – P. 395–401. – Текст : непосредственный.

81. Colclasure, J. B. Intracranial aneurysm occurring as sensorineural hearing loss/ J. B. Colclasure, S. S. Graham // *Otolaryngology-head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 1981. - 89(2). – P. 283–287. – Текст : непосредственный.

82. Jaffe, B. F. Sudden deafness – a local manifestation of systemic disorders: Fat emboli, hypercoagulation and infections / B. F. Jaffe // *Laryngoscope*, 1970. - 80(5). – P. 788–801. – Текст : непосредственный.

83. Sudden Deafness Due to Buerger's Disease / I. Kirikae [et al.] // *Archives of otolaryngology*, 1962. – 75. – P. 502–505. – Текст : непосредственный.

84. Belal, A. The effects of vascular occlusion on the human inner ear / A. Belal // *The Journal of laryngology and otology*, 1979. - 93(10). – P. 955–968. – Текст : непосредственный.

85. Schuknecht, H. F. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss / H. F. Schuknecht, E. D. Donovan // *Archives of oto-rhino-laryngology*, 1986. - 243(1). – P. 1–15. – Текст : непосредственный.

86. Can migraine damage the inner ear? / H. Lee [et al.] // Archives of neurology, 2000. - 57(11). – P. 1631–1634. – Текст : непосредственный.

87. The clinical aspect of perceptive deafness; so-called nerve or internal ear deafness / E. D. D. Davis // The Journal of laryngology and otology, 1949. - 63(3). – P. 144–153., – Текст : непосредственный.

88. Simmons, F. B. Theory of Membrane Breaks in Sudden Hearing Loss / F. B. Simmons // Archives of otolaryngology, 1968. - 88(1). P. 41–48. – Текст : непосредственный.

89. Grundfast, K. M. Sudden or fluctuating hearing loss and vertigo in children due to perilymph fistula / K. M. Grundfast, C. D. Bluestone // The Annals of otology, rhinology, and laryngology, 1978. - 87(6 Pt 1). – P. 761–771. – Текст : непосредственный.

90. Meyerhoff, W. L. The management of sudden deafness / W. L. Meyerhoff // Laryngoscope, 1979. - 89(11). – P. 1867–1868. – Текст : непосредственный.

91. Meyerhoff, W. L. A Patient-Oriented Approach to Perilymph Fistula / W. L. Meyerhoff, K. J. Pollock // Archives of otolaryngology--head & neck surgery, 1990. - 116(11). – P. 1317–1319. – Текст : непосредственный.

92. Panel discussion: Perilymphatic fistula / G. Singleton [et al.] // The American journal of otology, 1987. - 8(4). – P. 355–363. – Текст : непосредственный.

93. Are Enterovirus Infections a Co-Factor in Sudden Hearing Loss? / R. Mentel [et al.] Journal of medical virology, 2004. - 72(4). – P. 625–629. – Текст : непосредственный.

94. Cost analysis of asymmetric sensorineural hearing loss investigations / Y. S. L. Wilson [et al.] // Laryngoscope, 2010. - 120(9). – P. 1832–1836. – Текст : непосредственный.

95. Magnetic Resonance Imaging and Sudden Deafness / K. M. Chon [et al.] // The international tinnitus journal, 2003. - 9(2). – P. 119–123. – Текст : непосредственный.

96. Magnetic resonance imaging of the inner ear in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss / R. J. Stokroos [et al.] // European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological

Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery, 1998. - 255(9). – P. 433–436. – Текст : непосредственный.

97. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with antiviral therapy: A prospective, randomized, double-blind clinical trial / B. O. Westerlaken [et al.] // The Annals of otology, rhinology, and laryngology, 2003. - 112(11) – P. 993–1000. – Текст : непосредственный.

98. Stokroos, R. J. Therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Antiviral treatment of experimental herpes simplex virus infection of the inner ear / R. J. Stokroos, F. W. J. Albers, J. Schirm // The Annals of otology, rhinology, and laryngology, 1999. - 108(5). – P. 423–428. – Текст : непосредственный.

99. Acyclovir in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss / N. Uri [et al.] // Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2003. - 128(4). – P. 544–549. – Текст : непосредственный.

100. Adams, J. C. Clinical implications of inflammatory cytokines in the cochlea: A technical note / J. C. Adams // Otol. Neurotol., 2002. – Текст : непосредственный.

101. Merchant, S. N. Sudden deafness: Is it viral? / S. N. Merchant, M. L. Durand, J. C. Adams // Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology, 2008. - 23(3). – P. 316–322. – Текст : непосредственный.

102. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids / R. I. Scheinman [et al.] // Science, 1995. - 270(5234). – P. 283–286. – Текст : непосредственный.

103. Characterization of mechanisms involved in transrepression of NF-kB by activated glucocorticoid receptors / R. I. Scheinman [et al.] // Molecular and cellular biology, 1995. - 15(2). – P. 943–953.– Текст : непосредственный.

104. Meta-analysis for the effect of medical therapy Vs. placebo on recovery of idiopathic sudden hearing loss / J. Labus [et al.] // Laryngoscope, 2010. - 120(9). – P. 1863–1871. – Текст : непосредственный.

105. Intratympanic corticosteroids for sudden idiopathic sensorineural hearing

loss/ A. Banerjee, L. S. Parnes // *Otology & neurotology* : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology, 2005. - 26(5). – P. 878–881. – Текст : непосредственный.

106. Intratympanic steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss / D. C. Fitzgerald, J. F. McGuire // *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 2007. - 116(4). – P. 253–256.– Текст : непосредственный.

107. Intratympanic steroid injection for treatment of idiopathic sudden hearing loss/ W. H. Slattery [et al.] // *Otolaryngol. - Otolaryngology--head and neck surgery* : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2005.- 133(2). – P. 251–259. – Текст : непосредственный.

108. Epidemiological considerations in sudden hearing loss: a study of 183 cases / D. Megighian [et al.] // *Archives of oto-rhino-laryngology*, 1986. - 243(4). – P. 250–253.– Текст : непосредственный.

109. Parnes, L. S. Corticosteroid Pharmacokinetics in the Inner Ear Fluids: An Animal Study Followed by Clinical Application / L. S. Parnes, A.-H. Sun, D. J. Freeman // *Laryngoscope*, 1999. - 109(7 Pt 2). – P - 1–17. – Текст : непосредственный.

110. Prognostic model for predicting hearing recovery in idiopathic sudden sensorineural hearing loss / L. Čvorović [et al.] // *Otology & neurotology* : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology, 2008. - 29(4). P. 464–469. – Текст : непосредственный.

111. Powell-Tuck, J. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis / J. Powell-Tuck, R. L. Bown, J. E. Lennard-Jones // *Scandinavian journal of gastroenterology*, 1978. - 13(7). – P. 833–837. – Текст : непосредственный.

112. Shin, J. J. Sudden sensorineural hearing loss / J. J. Shin, S. D. Rauch // *Evidence- Based Otolaryngology*, 2008. – P. 273–292. – Текст : непосредственный.

113. Swartz, S. L. Corticosteroids: Clinical Pharmacology and Therapeutic Use / S. L. Swartz, R. G. Dluhy // *Drugs*, 1978. - 16(3). – P. 238–255. – Текст :

непосредственный.

114. Holland, E. G. Glucocorticoids in clinical practice / E. G. Holland, A. T. Taylor // *The Journal of family practice*, 1991. - 32(5). – P. 512–519. – Текст : непосредственный.

115. Medical malpractice and corticosteroid use / J. J. Nash [et al.] // *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2011. - 144(1). – P. 10–15. – Текст : непосредственный.

116. Safety of high-dose corticosteroids for the treatment of autoimmune inner ear disease / T. H. Alexander [et al.] // *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 2009. - 30(4). – P. 443–448. – Текст : непосредственный.

117. Moskowitz, D. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss / D. Moskowitz, K. J. Lee, H. W. Smith // *Laryngoscope*, 1984. - 94(5 Pt 1). – P. 664–666.– Текст : непосредственный.

118. Cinamon, U. Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: A prospective double-blind study / U. Cinamon, E. Bendet, J. Kronenberg // *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 2001. - 258(9). – P. 477–480. – Текст : непосредственный.

119. Shiraishi, T. Chronological study of recovery of sudden deafness treated with defibrinogenation and steroid therapies / T. Shiraishi, T., Kubo, T. Matsunaga // *Acta otolaryngologica*, 1991. - 111(5). – P. 867–871. – Текст : непосредственный.

120. Neville, W. S. T. Two Cases of Vertigo Treated by Intratympanic Injection of Alcohol / W. S. T. Neville // *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 1939. - 32(7).– P. 841. – Текст : непосредственный.

121. Trowbridge, B. C. Tympanosympathetic anesthesia for tinnitus aurium and secondary otalgia / B. C. Trowbridge // *Archives of otolaryngology*, 1949. - 50(2) – P. 200–215. – Текст : непосредственный.

122. Arslan, M. Experimental reproduction of meniere's disease. II. Observations on the permeability of the round window membrane / M. Arslan, F. Giacomelli, W. Mozzo // *Archivio italiano di otologia, rinologia e laringologia. Supplemento*, 1963. – 76. – P. 21–26. – Текст : непосредственный.

123. Bauer, F. Intratympanic injection of urea in the treatment of “Glue Ear” / F. Bauer // *Acta oto-rhino-laryngologica Belgica*, 1971. - 25(5). – P. 811–816. – Текст : непосредственный.

124. Bauer, F. Treatment of “Glue Ear” by Intratympanic Injection of Urea / F. Bauer // *The Journal of laryngology and otology*, 1968. - 82(8). – P. 717–722. – Текст : непосредственный.

125. Bauer, F. Treatment of ‘glue ear’ by intratympanic injection of urea / F. Bauer // *Acta oto-rhino-laryngologica Belgica*, 1971. - 25(5). – P. 811–816. – Текст : непосредственный.

126. Beck, C. 10 Years of experience with intratympanally applied streptomycin (gentamycin) in the therapy of Morbus Menière / C. Beck, C. L. Schmidt // *Archives of oto-rhino-laryngology*, 1978. - 221(2). – P. 149–152. – Текст : непосредственный.

127. Schmidt, C. L. Treatment of Morbus Meniere with intratympanally applied Gentamycin (author's transl) / C. L. Schmidt, C. Beck // *Laryngologie, Rhinologie, Otologie*, 1980. - 59(12). – P. 804–807. – Текст : непосредственный.

128. Bryant, F. L. Intratympanic injection of steroid for treatment of facial paralysis / F. L. Bryant // *Laryngoscope*, 1973. - 83(5). – P. 700–706. - – Текст : непосредственный.

129. Podoshin, L. Treatment of tinnitus by intratympanic instillation of lignocaine (lidocaine) 2 per cent through ventilation tubes / L. Podoshin, M. Fradis, Y. B. David // *The Journal of laryngology and otology*, 1992. - 106(7). – P. 603–606. – Текст : непосредственный.

130. Itoh, A. Treatment of vestibular disorders / A. Itoh, E. Sakata // *Acta oto-laryngologica. Supplementum*, 1991. - 481. – P. 617–623. – Текст : непосредственный.

131. Sakata, E. Clinical Experiences of Steroid Targeting Therapy to Inner Ear for Control of Tinnitus / E. Sakata, Y. Ito, A. Itoh // *The international tinnitus journal*, 1997.-

3(2). – P. 117–121. – Текст : непосредственный.

132. Murofushi, T. Intratympanic gentamicin in Meniere's disease: Results of therapy / T. Murofushi, G. M. Halmagyi, R. A. Yavor // *The American journal of otology*, 1997. - 18(1). – P. 52–57. – Текст : непосредственный.

133. Youssef, T. F. Intratympanic gentamicin injection for the treatment of Meniere's disease / T. F. Youssef, D. S. Poe // *The American journal of otology*, 1998. - 19(4). – P. 435–442. – Текст : непосредственный.

134. Intratympanic dexamethasone treatment for control of subjective idiopathic tinnitus: Our clinical experience / A. Cesarani [et al.] // *The international tinnitus journal*, 2002. - 8(2). – P. 111–114. – Текст : непосредственный.

135. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment / G.-M. Ho [et al.] // *Laryngoscope*, 2004. - 114(7). – P. 1184–1189. – Текст : непосредственный.

136. Barris, D. M. Intratympanic corticosteroids for Meniere's disease and vertigo/ D. M. Barris // *Otolaryngologic clinics of North America*, 2004. - 37(5). – P. 955–958. – Текст : непосредственный.

137. Gouveris, H. Intratympanic gentamicin treatment after endolymphatic sac surgery / H. Gouveris, G. Lange, W. J. Mann // *Acta oto-laryngologica*, 2005. - 125(11). – P. 1180–1183. – Текст : непосредственный.

138. Herr, B. D. Intratympanic steroid perfusion for refractory sudden sensorineural hearing loss / B. D. Herr, S. J. Marzo // *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2005. - 132(4). – P. 527–531. – Текст : непосредственный.

139. Battista, R. A. Intratympanic dexamethasone for profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss / R. A. Battista // *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2005. - 132(6). – P. 902–905. – Текст : непосредственный.

140. Intratympanic steroid treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A control study / J. Xenellis [et al.] // *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck*



Surgery, 2006. - 134(6). – P. 940–945. – Текст : непосредственный.

141. Intratympanic dexamethasone injection for refractory sudden sensorineural hearing loss / Y. H. Choung [et al.] // Laryngoscope, 2006. - 116(5). – P. 747–752. – Текст : непосредственный.

142. Comparison of intratympanic and intravenous dexamethasone treatment on sudden sensorineural hearing loss with diabetes / S. Kakehata [et al.] // Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology, 2006. - 27(5). – P. 604–608. – Текст : непосредственный.

143. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy / D. S. Haynes [et al.]// Laryngoscope, 2007. - 117(1). – P. 3–15. – Текст : непосредственный.

144. Can intratympanic dexamethasone added to systemic steroids improve hearing outcome in patients with sudden deafness? / J. H. Ahn [et al.] // Laryngoscope, 2008. - 118(2). – P. 279–282. – Текст : непосредственный.

145. Can intratympanic dexamethasone added to systemic steroids improve hearing outcome in patients with sudden deafness? / J. H. Ahn [et al.] // Laryngoscope, 2008. - 118(2). – P. 279–282. – Текст : непосредственный.

146. Battaglia, A. Combination therapy (intratympanic dexamethasone + high-dose prednisone taper) for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss / A. Battaglia, R. Burchette, R. Cueva // Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology, 2008. - 29(4). – P. 453–460. – Текст : непосредственный.

147. Dexamethasone concentration gradients along scala tympani after application to the round window membrane / S. K. Plontke [et al.] // Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology, 2008. - 29(3). – P. 401–406. – Текст : непосредственный.

148. Randomized, double blind, placebo controlled trial on the safety and efficacy

of continuous intratympanic dexamethasone delivered via a round window catheter for severe To profound sudden idiopathic sensorineural hearing loss after failure of systemic the / S. K. Plontke [et al.] // *Laryngoscope*, 2009. - 119(2). - P. 359–369. – Текст : непосредственный.

149. Вишняков, В. В. Транстимпанальное введение стероидов при лечении острой нейросенсорной тугоухости / В. В. Вишняков, М. В. Сорокина // *Вестник оториноларингологии*. – 2014. – Т. 4. – С. 55–58. – Текст : непосредственный.

150. Intratympanic dexamethasone injection vs methylprednisolone for the treatment of refractory sudden sensorineural hearing loss / N. Berjis [et al.] // *Advanced biomedical research*, 2016. – 5. – P. 111. – Текст : непосредственный.

151. Clinical implication of the threshold equalizing noise test in patients with sudden sensorineural hearing loss / J. E. Choi [et al.] // *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 2016. - 37(10). – P. 1503–1509. – Текст : непосредственный.

152. Principles of inner ear sustained release following intratympanic administration / X. Wang [et al.] // *Laryngoscope*, 2011. - 121(2). – P. 385–391. – Текст : непосредственный.

153. How long should patients remain in the supine treatment position after intratympanic dexamethasone injection? / S. H. Park [et al.] // *Laryngoscope*, 2014. - 124(12). – P. 2807–2810. – Текст : непосредственный.

154. Oral vs Intratympanic Corticosteroid Therapy for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss / S. D. Rauch [et al.] // *Jama*, 2014. - 305(20). – P. 2071–2079. – Текст : непосредственный.

155. Rate of tympanic membrane perforation after intratympanic steroid injection/ M. C. Topf [et al.] // *American journal of otolaryngology*, 2017. - 38(1). – P. 21–25. – Текст : непосредственный.

156. Alles, M. J. R. C. Intratympanic steroid therapy for inner ear diseases, a review of the literature / M. J. R. C. Alles, M. A. Der Gaag, R. J. Stokroos // *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-*

Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery, 2006. - 263(9). – P. 791–797. – Текст : непосредственный.

157. Hoffer, M. E. Delivery of drugs to the inner ear / M. E. Hoffer, B. J. Balough, K. R. Gottshall // *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 2006. - 14(5). – P. 329–331. – Текст : непосредственный.

158. Hu, A. Intratympanic steroids for inner ear disorders: A review / A. Hu, L. S. Parnes // *Audiology and Neurotology*, 2009. - 14(6). – P. 373–382. – Текст : непосредственный.

159. Intratympanic steroid treatment: A review / K. J. Doyle [et al.] // *Otology & neurotology* : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology, 2004. - 25(6). – P. 1034–1039. – Текст : непосредственный.

160. Magnesium: A new therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss / A. Gordin [et al.] // *Otology & neurotology* : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology, 2002. - 23(4). – P. 447–451. – Текст : непосредственный.

161. Should hyperbaric oxygen be added to treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss? / E. Topuz [et al.] // *European archives of oto-rhino-laryngology* : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery, 2004. - 261(7). – P. 393–396. – Текст : непосредственный.

162. Vasoactive therapy versus placebo in the treatment of sudden hearing loss: A double-blind clinical study / J. Kronenberg [et al.] // *Laryngoscope*, 1992. - 102(1). – P. 65–68. – Текст : непосредственный.

163. Zivic, L. Sudden hearing loss: Our experiences in treatment with vasoactive and corticosteroid therapy / L. Zivic, D. Zivic, N. Djonovic // *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*, 2012. - 140(3-4). – P. 153–158. – Текст : непосредственный.

164. Reisser, C. H. Ginkgo biloba extract EGb 761 or pentoxifylline for the treatment of sudden deafness: A randomized, reference-controlled, double-blind study /

C. H. Reisser, H. Weidauer // *Acta oto-laryngologica*, 2001. - 121(5). – P. 579–584. – Текст : непосредственный.

165. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss / R. Probst [et al.]// *Acta oto-laryngologica*, 1992. - 112(3). – P. 435–443. – Текст : непосредственный.

166. Nageris, B. I. Magnesium treatment for sudden hearing loss / B. I. Nageris, D. Ulanovski, J. Attias // *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*, 2004. - 113(8). – P. 672–675. – Текст : непосредственный.

167. Pilgramm, M. Hyperbaric oxygen therapy in acute loss of hearing / M. Pilgramm, H. Lamm, K. Schumann // *Laryngologie, Rhinologie, Otologie*, 1985. - 64(7). – P. 351–354. – Текст : непосредственный.

168. Hyperbaric oxygenation as a treatment for sudden deafness and acute tinnitus / G. Hoffmann [et al.] // *Proceedings of the eleventh international congress on hyperbaric medicine*. – Flagstaff, Arizona. – 1995. – 146. - P. 51. - Текст : непосредственный.

169. Sudden hypoacusis treated with hyperbaric oxygen therapy: A controlled study / B. Fattori [et al.] // *Ear, nose, & throat journal*, 2001. - 80(9). – P. 655–660. – Текст : непосредственный.

170. Hyperbaric oxygen and steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss / T. Fujimura [et al.] // *Ear, nose, & throat journal*, 2007. - 80(9). – P. 655–660. – Текст : непосредственный.

171. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus / M. H. Bennett, T. Kertesz, P. Yeung // *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2007. – Текст : непосредственный.

172. Comparison of two different steroid treatments with hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss / E. Sevil [et al.] // *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 2016. - 273(9). – P. 2419–2426. – Текст :

непосредственный.

173. Gill, A. L. Hyperbaric oxygen: Its uses, mechanisms of action and outcomes/ A. L. Gill, C. N. A. Bell. // QJM – Monthly Journal of the Association of Physicians, 2004. - 97(7). – P. 385–395. – Текст : непосредственный.

174. Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy / C. Plafki [et al.] // Aviation, space, and environmental medicine, 2000. - 71(2). – P. 119–124. – Текст : непосредственный.

175. Factors influencing the outcome of idiopathic sudden sensorineural hearing loss treated with hyperbaric oxygen therapy / Ş. Körpınar [et al.] // European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery, 2011. - 268(1). – P. 41–47. – Текст : непосредственный.

176. Кон, А. А. The shared decision-making continuum / А. А. Кон // Journal of the American Medical Association, 2010. - 304(8). – P. 903–904. – Текст : непосредственный.

177. Prognosis is predicted by early hearing improvement in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss / S. Ito [et al.] // Clinical otolaryngology and allied sciences, 2002. - 27(6). – P. 501–504. – Текст : непосредственный.

178. Effect of treatment with Ginkgo biloba extract EGb 761 (oral) on unilateral idiopathic sudden hearing loss in a prospective randomized double-blind study of 106 outpatients / M. A. Burschka [et al.] // European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery, 2001. - 258(5). – P. 213–219. – Текст : непосредственный.

179. Vitamin E and vitamin C in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss / M. Hatano [et al.] // Acta oto-laryngologica, 2008. - 128(2). – P. 116–121. – Текст : непосредственный.

180. A prospective, multi-centered study of the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with combination therapy versus high-dose prednisone alone:

A 139 patient follow-up / A. Battaglia [et al.] // *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 2014. - 35(6). – P. 1091–1098. – Текст : непосредственный.

181. Combination Therapy for the Treatment of Idiopathic SSNHL / A. Battaglia [et al.] // *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 2012. – 147(2). – P. 83. – Текст : непосредственный.

182. McCoy, M. E. Treatment outcomes of sudden sensorineural hearing loss / M. E. McCoy, V. A. Jordan, R. Odland // *Otolaryngol. Head Neck Surg. (United States)*. 2017. - 128(2). – P. 116–121. – Текст : непосредственный.

183. The efficacy of combination therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss / D. J. Jung [et al.] // *Laryngoscope*, 2016. - 126(8). – P. 1871–1876. – Текст : непосредственный.

184. Efficacy of 3 different steroid treatments for sudden sensorineural hearing loss: A prospective, randomized trial / H. J. Lim [et al.] // *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2013. - 148(1). – P. 121–127. – Текст : непосредственный.

185. Jeon, E. J. Intratympanic steroid therapy for sudden sensorineural hearing loss / E. J. Jeon, Y. S. Park // *Korean Journal of Audiology*, 2011. - 15(2). – P. 53-61 – Текст : непосредственный.

186. Flower, R. J. Dexamethasone / R. J. Flower, F. Gavins // *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*, 2008. – Текст : непосредственный.

187. The application of the method of radiofrequency myringotomy under the experimental conditions and in the clinical practice / V. M. Svistushkin [et al.] // *Vestnik Otorinolaringologii*, 2017. - 82(1). – P. 52–55. – Текст : непосредственный.

188. Tiong, T. S. Prognostic indicators of management of sudden sensorineural hearing loss in an Asian hospital / T. S. Tiong // *Singapore medical journal*, 2007. - 48(1).– P. 45–49. – Текст : непосредственный.

189. Magnetic resonance imaging in sudden deafness / H. V. L. Ramos [et al.] // *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 2005. - 71(4). – P. 422–426. – Текст :

непосредственный.

190. Japanese and Western diet and risk of idiopathic sudden deafness: A case-control study using pooled controls / M. Nakamura [et al.] // International journal of epidemiology, 2001. - 30(3). – P. 608–615. – Текст : непосредственный.

191. Vasama, J. P. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Temporal bone histopathologic study / J. P. Vasama, F. H. Linthicum // Annals of otology, rhinology, and laryngology, 2000. - 109(6). – P. 527–532. – Текст : непосредственный.

192. Sudden sensorineural hearing loss: Does application of glucocorticoids make sense? / C. Alexiou [et al.] // Archives of otolaryngology--head & neck surgery, 2001. - 127(3). – P. 253–258. – Текст : непосредственный.

193. Malik, G. H. Sudden idiopathic sensorineural deafness and its treatment / G. H. Malik, I. A. Polisar, M. L. Ruffy // Bulletin of the New York Academy of Medicine, 1974. - 50(8). – P. 907–916. – Текст : непосредственный.

194. Local inner-ear drug delivery and pharmacokinetics / A. N. Salt [et al.] // Drug discovery today, 2005. - 10(19). – P. 1299–1306. – Текст : непосредственный.

195. Wilson, W. R. Electronystagmographic findings in idiopathic sudden hearing loss / W. R. Wilson, N. Laird, D. A. Kavesh // American journal of otolaryngology, 1982. - 3(4). – P. 279–285. – Текст : непосредственный.

196. Gianoli, G. J. Transtympanic steroids for treatment of sudden hearing loss / G. J. Gianoli, J. C. Li // Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 2001. - 125(3). – P. 142–146. – Текст : непосредственный.

197. Никифорова, Г. Н. Эффективность комплексного лечения больных острой сенсоневральной тугоухостью / Г. Н. Никифорова, А. Н. Славский, В. Ф. Гергиев // Медицинский Совет. – 2017. – №8. – С. 64-67. – Текст : непосредственный.

198. Эффективность интратимпанального введения дексаметазона в лечении острой сенсоневральной тугоухости / В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, В. Ф. Гергиев, С. В. Морозова // Медицинский Совет. – 2019. – №8. – С. 89-93. – Текст : непосредственный.

199. Альтернативные методы доставки стероидов в среднее ухо при лечении острой сенсоневральной тугоухости / В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, В. Ф. Гергиев, С. В. Морозова // Медицинский Совет. – 2020. – №6. – С. 85-89. – Текст : непосредственный.

200. Атанесян, А. Г. Интратимпанальное введение стероидов в лечении острой сенсоневральной тугоухости : специальность 14.01.03. «Болезни уха, горла и носа» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Атанесян Арусяк Грачьяевна ; Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава. – Москва, 2010. – 144 с. – Библиогр.: с. 121–144. – Текст : непосредственный.

201. Атанесян, А. Г. Интратимпанальное введение стероидов в лечении острой сенсоневральной тугоухости : 14.01.03. «Болезни уха, горла и носа» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Атанесян Арусяк Грачьяевна ; Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава. – Москва, 2010. – 24 с. – Библиогр.: с. 23-24. – Место защиты: Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава. - Текст : непосредственный.

202. Косяков, С. Я. Интратимпанальное введение стероидов в лечении острой сенсоневральной тугоухости / С. Я. Косяков, А. Г. Атанесян // Российская оториноларингология. – 2009. – № 6. – С. 51-59. – Текст : непосредственный.