

На правах рукописи



Гергиев Владимир Феликсович

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

3.1.3. Оториноларингология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Никифорова Галина Николаевна

Официальные оппоненты:

Рахманова Ирина Викторовна – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательская лаборатория клинической и экспериментальной детской оториноларингологии, заведующая лабораторией; педиатрический факультет, кафедра оториноларингологии, профессор кафедры

Гапоева Эльвира Татаркановна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра оториноларингологии с офтальмологией, заведующая кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Защита диссертации состоится «21» марта 2024 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.27 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Дикопова Наталья Жоржевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Нарушения слуховой функции достаточно широко распространены в человеческой популяции, те или иные проблемы со слухом имеют около 14% населения земного шара в возрасте от 35 до 65 лет и свыше 30% в более старшей возрастной группе. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, острое нарушение слуха диагностируется у 0,0005 – 0,002% жителей нашей планеты, средний возраст таких больных – 45 - 50 лет [Hughes G.V., 1996; Fetterman, B. L., 1996].

Основными проявлениями острой нейросенсорной тугоухости (ОНСТ) являются быстрое или внезапное, чаще одностороннее, снижение слуха, шумовые эффекты в пораженном ухе и периферические вестибулярные нарушения. Реальную причину развития ОНСТ удаётся установить только в 10-15% клинических случаев [Mattox, D. E., 1977]. По данным литературы, в 32 - 65% клинических случаев ОНСТ происходит самопроизвольное восстановление слуха [Fetterman, B. L., 1996; Conlin, A. E., 2007]. Однако, несмотря на высокие цифры спонтанного выздоровления, необходимость своевременной диагностики и скорейшего начала адекватной курации таких больных не вызывает дискуссий. В настоящее время для лечения ОНСТ существует множество различных препаратов, методов и схем лечения. Международный стандарт в качестве метода выбора у больных ОНСТ предполагает использование системной кортикостероидной терапии [Stachler R. J., 2012]. Однако, 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.

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.

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.

Степень разработанности темы исследования

При интратимпанальном введении, в отличие от системного использования препарата, его доставка непосредственно во внутреннее ухо обеспечивается в обход гематоперилимфатического барьера, что значительно увеличивает доступность и снижает риск развития побочных эффектов стероидов. Для пациентов с высоким риском осложнений от системной стероидной терапии чаще всего такой метод является единственно возможным и может быть первоначальным этапом лечения ОНСТ. В 2012 году отечественными авторами была опубликована работа, в которой показана сопоставимая эффективность длительного курса топического введения стероидов через шунт в барабанной перепонке по сравнению с системным использованием дексаметазона у больных острой нейросенсорной тугоухостью [Kosiakov S. I., 2012]. Возможно также использование транстубарного и инъекционного способов доставки препарата в барабанную полость. Инъекция стероида в барабанную полость непосредственно через барабанную перепонку как правило проводится после предварительной аппликационной анестезии раствором лидокаина. Однако, транстимпанальные инъекции требуют высокой квалификации специалиста, существенным недостатком данной манипуляции является выраженный дискомфорт в процессе её проведения. До настоящего времени оптимальный метод интратимпанального введения глюкокортикостероидов в барабанную полость, 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.

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 мириготомии.

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

Впервые на основании результатов проведённого исследования разработан алгоритм лечения больных острой нейросенсорной тугоухостью с использованием 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 больных острой нейросенсорной тугоухостью.

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 слуховосприятия.

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

Методология и методы исследования

Методология исследования построена в соответствии с поставленной целью и с учетом анализа научной литературы по теме диссертационной работы. Программа исследования включает эпидемиологические и статистические методы исследования. Итоговые данные проанализированы, систематизированы и изложены в главах диссертационного исследования. На основании полученных результатов сформулированы выводы и предложены практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Транстимпанальное введение глюкокортикостероидов посредством прямой инъекции через тимпанальную мембрану или через миринготомическое отверстие, наложенное радиоволновым скальпелем, является безопасным и эффективным способом лечения больных острой нейросенсорной тугоухостью.

2. Топическое использование глюкокортикостероидов в лечении пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью является малоинвазивным, эффективным и безопасным.

3. Эффективность различных методов интратимпанального введения дексаметазона у больных острой нейросенсорной тугоухостью сопоставима с результатами системной стероидной терапии.

4. Разработанный на основании результатов исследования алгоритм лечения больных острой нейросенсорной тугоухостью позволяет повысить эффективность и безопасность проводимого лечения.

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.

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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.

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)

Публикации результатов исследования

Автор провел исследование, по результатам которого опубликованы три научные статьи в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, содержащие основные научные результаты диссертационной работы. Все публикации основаны на серьезных исследованиях и анализе.

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.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав материалов и методов, собственных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 34 таблицами и 35

рисунками. Список литературы включает 202 источника, из них 27 отечественных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

В исследовании участвовали 61 пациент с острой нейросенсорной тугоухостью, находившиеся на лечении в клинике болезней уха, горла и носа Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с октября 2015 по июнь 2019 гг.

Выборка пациентов была сплошной – в исследование включались все обратившиеся в клинику больные ОНСТ, соответствующие критериям включения. Методом случайных чисел всех пациентов поделили на 3 однородные группы в зависимости от используемого метода терапии. Степень тугоухости выставлялась согласно Международной классификации степеней тугоухости.

В I группе состояло 20 пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью, которым в барабанную полость через слуховую трубу (транстубарно) вводился дексаметазон.

После выполнения анемизации и местной анестезии 2% р-ром лидокаина аппликационно области глоточного устья слуховой трубы на стороне пораженного уха лежащему больному проводилась катетеризация слуховой трубы по общепринятой методике с введением дексаметазона 4 мг/мл в объеме 1,0 мл. Затем больной в положении на спине с головой, повернутой на 45 градусов в сторону здорового уха находился в течение 15 - 20 минут, с целью равномерного распределения вводимого препарата. 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. Пациенты этой группы были разделены на 2 подгруппы.

Пациентам подгруппы 1 (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 - 2,0 мм формировалась в

задне-нижнем квадранте барабанной перепонки монополярной микроиглой радиоволнового аппарата CURIS с частотой 4Гц и мощностью 9Вт. Данный метод миринготомии был выбран на основании доказанного ранее потенциала спонтанного закрытия перфорации (обычно через 3 - 4 недели) с наиболее адекватным восстановлением структуры барабанной перепонки, в том числе некоторых элементов фиброзного слоя [187], что снижает риск отрицательного влияния на звукопроводение.

Через перфорацию в барабанной перепонке ежедневно в барабанную полость вводили 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 в отсутствие глотания и разговора не более 20 минут, чтобы используемый раствор находился в окне улитки.

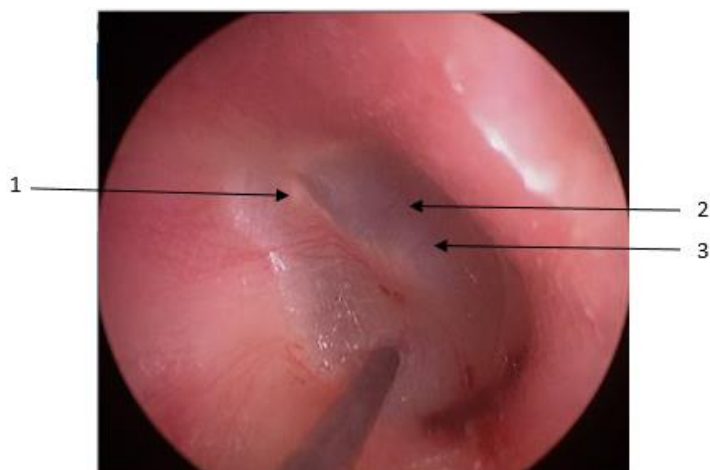
Пациентам подгруппы 2 (n = 10) под контролем микроскопа после аппликационной анестезии барабанной перепонки 10% р-ром лидокаина и в отсутствие через 30 минут ощутимых болезненных ощущений при дотрагивании до её передних и задних отделов кончиком иглы шприца, выполнялся прокол тимпанальной мембраны в передне-нижнем отделе (контрапертура) для того, чтобы вводимый инъекционно 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 1 - 3).



1 – место наложения контрапертура

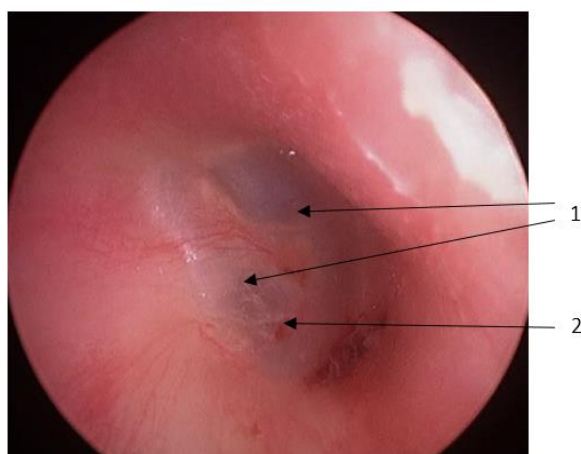
Рисунок 1 – Момент выполнения контрапертуры в передних отделах барабанной перепонки

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

Рисунок 2 – Картина сразу после выполненной транстимпанальной инъекции



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

Рисунок 3 – Транстимпанальная инъекция в задненижнем квадранте барабанной перепонки

В III группе наблюдали 20 пациентов с острой нейросенсорной тугоухостью, которым проводилась системная стероидная терапия по схеме: в 1-й и 2-й дни – 24 мг, 3-й и 4-й дни – 16 мг, 5-й день – 8 мг, 6-й день – 4 мг дексаметазона на 100 мл физиологического раствора внутривенно капельно, на 7-й день – препарат не вводился, 8-й день – 4 мг. [7]

Пациенты всех групп в процессе лечения ежедневно оценивали субъективные ощущения по 10 бальной визуальной – аналоговой шкале боли (Рисунок 4).

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

Рисунок 4 – Визуально-аналоговая шкала боли

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 χ^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.

Эффективность лечения оценивалась на основании динамики жалоб (визуально-аналоговые шкалы) и данных тональной пороговой аудиометрии до и после лечения.

Средние значения порогов (СЗП) при оценке слуха считались по четырем частотам (500, 1000, 2000, 4000 Гц). Расчеты производились по формулам:

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

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

Полное излечение от патологии определялось как улучшение слуха на 25 дБ и более; частичное восстановление слуха (ЧВС) – улучшение от 15дБ до 25 дБ и порогом слуха после проведенной терапии в границах 25-45дБ; улучшение слуха (УС) - снижение порогов слуха больше чем на 15 дБ и порогом слуха после проведенной терапии более

45дБ; улучшение слуха на менее чем 15дБ или с порогом слуха после лечения более 75дБ – без изменений (БИ); все проявления негативной динамики свидетельствуют об его снижении. В целях определения аспектов, которые могли влиять на результат проведенной терапии, больные во всех группах дополнительно распределены по следующим признакам:

1. по возрасту,
2. по степени тугоухости по международной классификации,
3. по срокам начала терапии,
4. по частотным характеристикам тональной пороговой аудиометрии.

Результаты

При анализе эффективности лечения во всех исследуемых группах, на начальном этапе все полученные данные были распределены в две категории в зависимости от положительного или отрицательного результата. В подгруппу «эффект+» включались случаи полного восстановления, частичного восстановления и улучшения слуха, а в подгруппу «эффект-» — без изменений и с понижением слуха (Таблица 1).

Таблица 1 – Эффективность терапии в 3-х группах в разные сроки от начала лечения

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 $p=0.50$.

Исследование однородности групп по полученным результатам демонстрирует, что через 6 месяцев после терапии количество положительных результатов получили в группах I и II. В III группе часть положительных итогов равна 65%, в то время как I и II группы отличаются по данному параметру немного – 80% и 81% соответственно. Исследование вероятности присутствия отличий между I и II группами продемонстрировало, что данные группы по результатам отличаются незначительно.

На Рисунке 5 показана эффективность лечения в 3 группах по полному восстановлению слуха через 1 неделю и через 1 месяц после лечения.

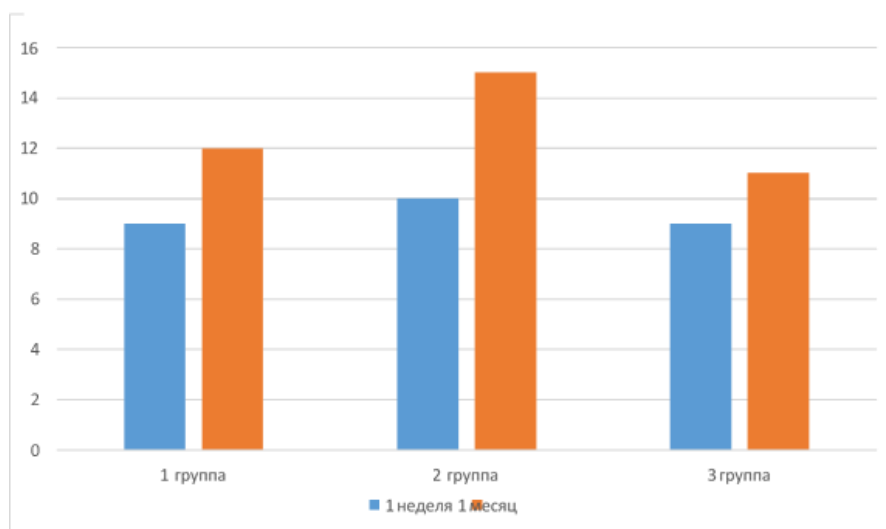


Рисунок 5 – Количество полных восстановлений слуха через 1 неделю и через 1 месяц после проведенной терапии для 3-х групп

На втором этапе, выявленные на предыдущем этапе отличия анализировались и оценивались по достоверности отличий этих групп.

При сравнительном анализе процент случаев ПВС, ЧВС, УС (подгруппа «эффект+»), а также процент случаев без изменения слуха и ухудшений слуха (подгруппа «эффект-») в каждой из групп через 6 месяцев, выявлено, что наибольшие отличия между группами при положительных результатах заключаются в частоте 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 2).

Таблица 2 – Эффективность терапии в разные сроки от начала 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
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

Также проводился сравнительный анализ влияния проводимых нами методов лечения на разный диапазон частот (низкие, средние и высокие частоты). Средние значения порогов до лечения, через 1 и 6 месяцев от начала лечения в различных частотных диапазонах для всех трех групп представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Средние данные порогов в разные периоды в разных диапазонах частот

Сроки наблюдения	I группа				II группа				III группа			
	СЗП _{общ} ± σ, дБ	СЗП _{нч} ± σ, дБ	СЗП _{сч} ± σ, дБ	СЗП _{вч} ± σ, дБ	СЗП _{общ} ± σ, дБ	СЗП _{нч} ± σ, дБ	СЗП _{сч} ± σ, дБ	СЗП _{вч} ± σ, дБ	СЗП _{общ} ± σ, дБ	СЗП _{нч} ± σ, дБ	СЗП _{сч} ± σ, дБ	СЗП _{вч} ± 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

СЗП_{нч} в I группе до лечения составляло 18.65 ±16.41 дБ, через 1 месяц снизилось до 11.48±7.58 дБ. СЗП_{сч} до лечения составляло 30.08±12.06 дБ, через 1 месяц снизилось до 15.18±6.52 дБ. СЗП_{вч} до лечения составляло 38.60 ±20.01 дБ, через 1 месяц снизилось до 22.83 ±16.18 дБ.

СЗП_{нч} во II группе до лечения составляло 23.43 ±11.79 дБ, через 1 месяц оно снизилось до 12.81±4.20 дБ. СЗП_{сч} до лечения составляло 29.38 ±13.81 дБ, через 1 месяц

снизилось до 13.29 ± 4.90 дБ. СЗП_{вч} до лечения составляло 35.38 ± 18.94 дБ, через 1 месяц снизилось до 20.31 ± 10.18 дБ.

В III группе СЗП_{нч} до лечения составляло 17.10 ± 10.63 дБ, через 1 месяц оно снизилось до 11.35 ± 4.25 дБ. СЗП_{сч} до лечения составляло 23.80 ± 11.99 дБ, через 1 месяц снизилось до 14.30 ± 7.37 дБ. СЗП_{вч} до лечения составляло 38.53 ± 12.75 дБ, через 1 месяц снизилось до 23.65 ± 11.90 дБ.

Результаты лечения в 3-х группах, выраженные в понижении СЗП слуха в диапазоне низких, средних и высоких частот, а также в среднем по всем частотам представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Разность средних значений порогов (Δ СЗП) в разных диапазонах частот

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

СЗП_{общ} в I группе до лечения и спустя 6 месяцев составляли 31.41 ± 12.00 дБ и 15.71 ± 6.41 дБ, соответственно, отличаясь от значения до лечения при $p < 0,05$. В течение 6 месяцев терапии СЗП_{общ} в I группе снизилось на $15,7 \pm 5,59$ дБ ($p < 0,05$). Наибольший эффект наблюдался на 14 день после начала терапии - снижение СЗП на $15,63 \pm 5,63$ дБ ($p < 0,05$). В последующие дни до 6 месяцев отмечено снижение СЗП еще на $0,08 \pm 0,03$ дБ ($p > 0,05$). Понижение СЗП_{общ} через 6 месяцев по сравнению с периодом через 1 месяц после лечения, статистически незначимо ($p > 0,05$).

Во II группе СЗП_{Общ} до лечения и спустя 6 месяцев составляли 30.21 ± 13.26 дБ и 14.23 ± 5.69 дБ, соответственно, отличаясь от значения до лечения при $p < 0,05$. Положительная динамика (снижение СЗП слуха по всему частотному диапазону) наблюдалась в течение 1 месяца. В течение 6 месяцев у данной группы пациентов СЗП_{Общ} снизилось на $15.98 \pm 7,57$ дБ ($p < 0,05$). Наибольший эффект во II группе наблюдался через 14 дней после начала терапии - снижение СЗП_{Общ} на 15.86 ± 7.59 дБ ($p < 0,05$). Последующие изменения СЗП_{Общ} с 14-го дня по 6-й месяц наблюдения на $0,12 \pm 0,02$ дБ статистически незначимы ($p > 0,05$).

СЗП_{Общ} в III группе до лечения и спустя 6 месяцев составляли 27.03 ± 9.71 дБ и 16.08 ± 6.82 , соответственно, отличаясь от значения до лечения при $p < 0,05$. В III группе наибольший эффект наблюдался спустя 7 дней после начала терапии - снижение СЗП_{Общ} на $9,43 \pm 2,46$ дБ ($p < 0,05$). Последующие изменения СЗП_{Общ} с 7-го по 14-й дни составило $1,46 \pm 0,41$ дБ ($p > 0,05$) и с 14-го дня по 6-й месяц терапии на $0,06 \pm 0,02$ дБ ($p > 0,05$), что статистически незначимо.

Таким образом, в I и II группах значимая положительная динамика наблюдалась в течение 14 дней от начала терапии, тогда как в III группе основное уменьшение слуховых порогов наблюдалось в течение первой недели (Рисунок 6).

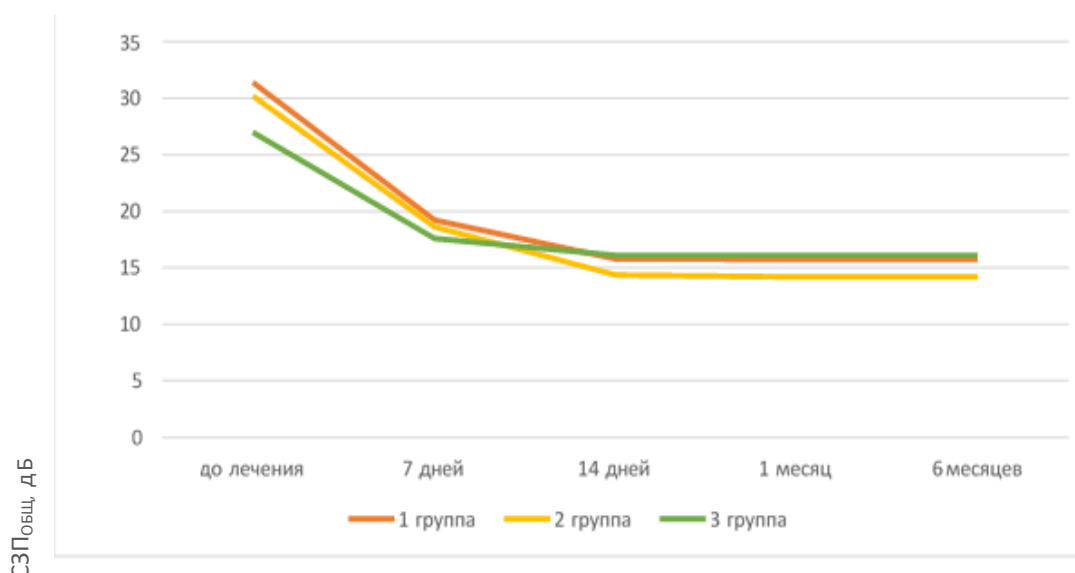


Рисунок 6 – Динамика изменения слуха в 3-х группах в течение 6 месяцев

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 6 месяцев от начала лечения 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 7).

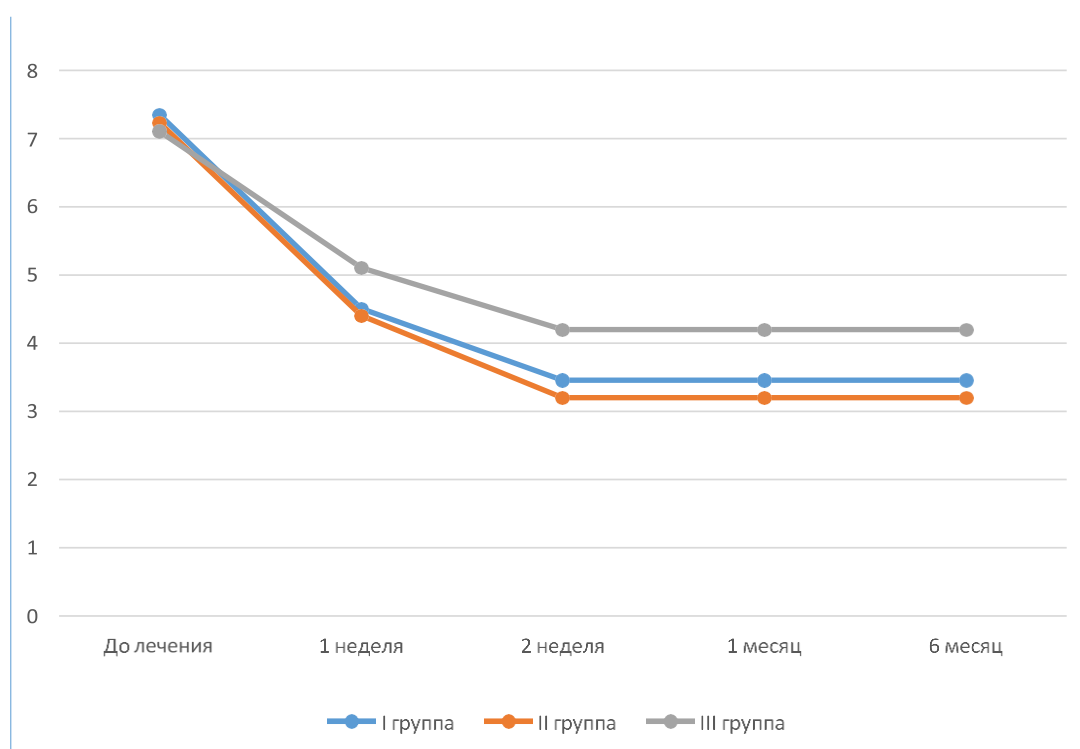


Рисунок 7 – Динамика изменения интенсивности шума в 3-х группах в течение 6 месяцев

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 8).

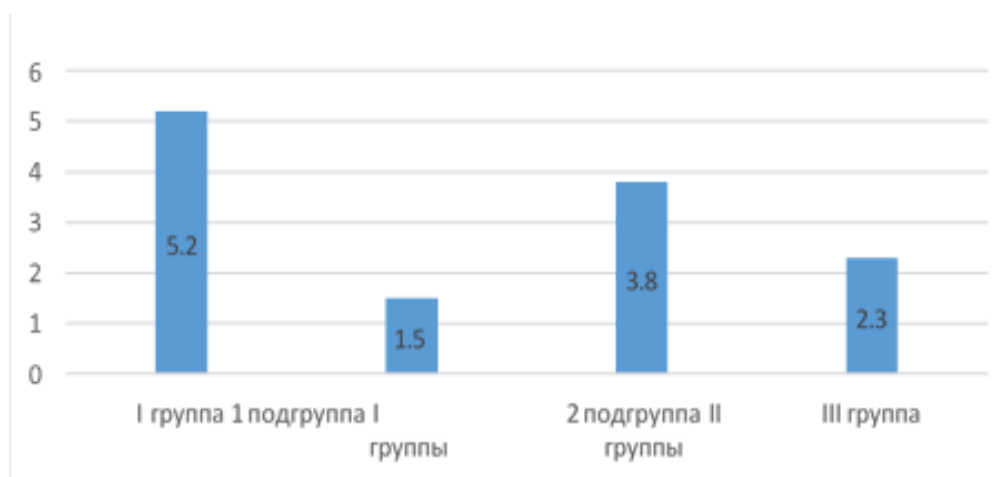


Рисунок 8 – Средний показатель по ВАШ боли

На эффективность применяемой терапии изучалось влияние следующих факторов:

- возраст;
- степень тугоухости;
- сроки лечения от начала заболевания;

Распространенность изучаемых факторов среди пациентов с положительным и отрицательным исходом терапии через 1 месяц после начала терапии представлена в Таблице 5.

При анализе вышеприведенных факторов в более старших возрастных группах важно отметить уменьшение доли положительных эффектов (эффект «+»), в группе пациентов 36-50 лет - 74%, в группе 51 год и старше - 78% против группы до 35 лет, где доля положительных эффектов составила 93%. Фактор возрастной группы являлся значимым фактором ($p < 0,05$), влияющим на эффективность лечения. Была установлена статистически значимая закономерность между увеличением возраста пациентов и снижением доли положительных эффектов от лечения: в группе до 35 лет доля ПВС достигла 93%, в то время, как в возрастных группах 36-50 лет и старше 51 года — соответственно 68,4% и 40%.

Степени тугоухости на положительные эффекты от лечения статистически значимого влияния не оказывали.

Таблица 5 – Распространенность изучаемых факторов в зависимости от исхода 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 9)

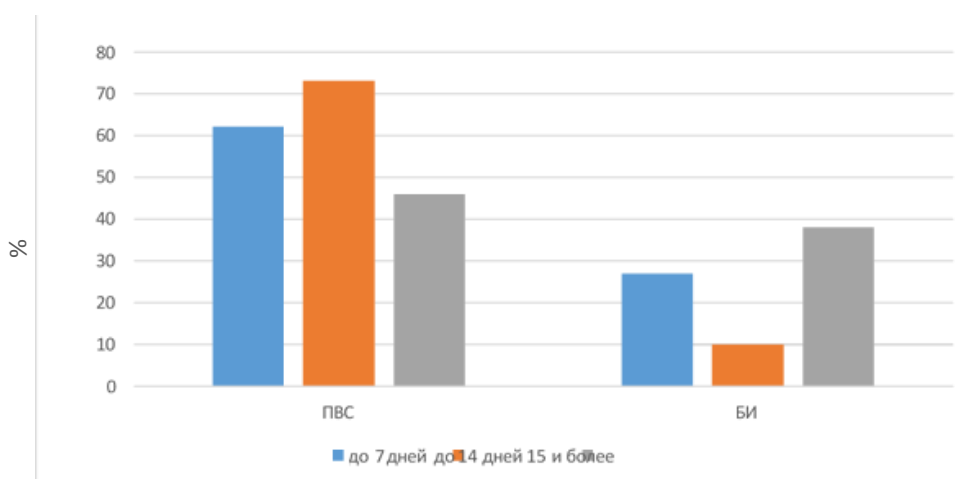


Рисунок 9 – Динамика слуха в зависимости от начала терапии

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%.

Таким образом, на эффективность лечения влияли возраст пациента и сроки начала терапии. Степень тугоухости не влияли на эффективность лечения. При этом наблюдалось снижение процента полного восстановления слуха у пациентов старше 35 лет и при сроках начала терапии позже 15 дней.

На основании анализа результатов терапии во всех группах разработан алгоритм лечения больных с острой нейросенсорной тугоухостью, представленный в Рисунке 10.

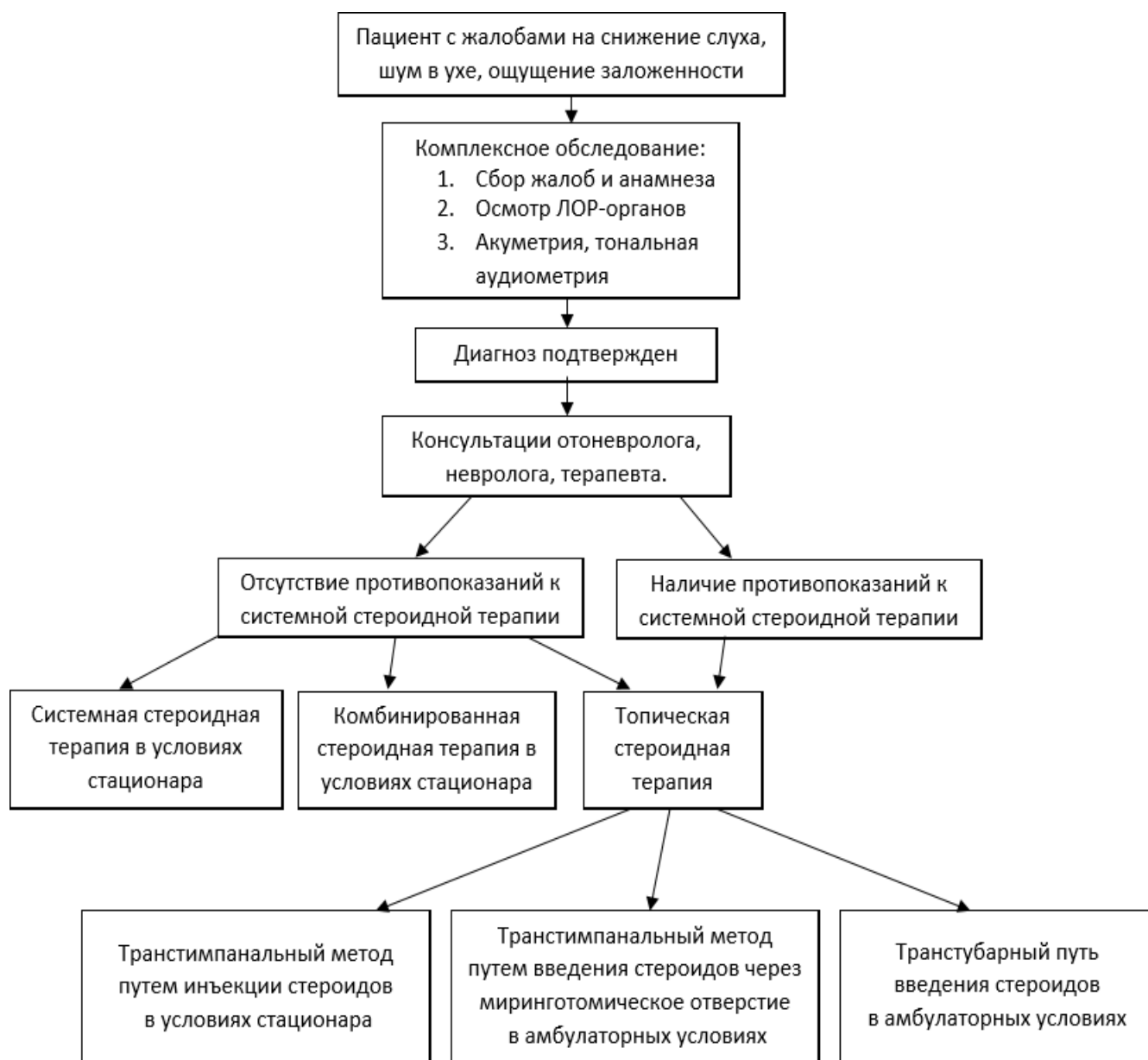


Рисунок 10 – Алгоритм ведения больных с острой нейросенсорной тугоухостью

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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Эффективность комплексного лечения больных острой сенсоневральной тугоухостью. Никифорова Г.Н., Славский А.Н., **Гергиев В.Ф.** // **Медицинский Совет.** – 2017;(8):64-67.
2. Эффективность интратимпанального введения дексаметазона в лечении острой сенсоневральной тугоухости. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., **Гергиев В.Ф.**, Морозова С.В., Золотова А.В. // **Медицинский Совет.** – 2019;(8):89-93.
3. Альтернативные методы доставки стероидов в среднее ухо при лечении острой сенсоневральной тугоухости. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Морозова С.В., **Гергиев В.Ф.**, Ершова Е.Н. // **Медицинский Совет.** – 2020;(6):85-89.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ПВС – полное восстановление слуха

ЧВС – частичное восстановление слуха

УС – улучшение слуха

БИ – без изменений

ОНСТ – острая нейросенсорная тугоухость

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

СЗП – средние значения порогов

СЗП_{нч} - средние значения порогов на низких частотах

СЗП_{сч} - средние значения порогов на средних частотах

СЗП_{вч} - средние значения порогов на высоких частотах