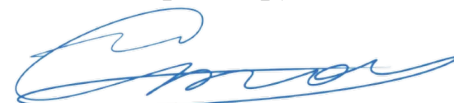


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Аникина Ирина Владимировна

**Оценка качества жизни больных отосклерозом**

3.1.3. Оториноларингология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Свистушкин Валерий Михайлович

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Общие сведения об отосклерозе.....	12
1.2 Классификация отосклероза .....	15
1.3 Теории этиологии и патогенеза отосклероза .....	17
1.4 Диагностика отосклероза .....	24
1.5 Подходы к лечению отосклероза.....	27
1.6 Понятие качества жизни в медицине и его оценка в оториноларингологии .....	33
1.7 Резюме.....	39
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, МАТЕРИАЛОВ И ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ.....	41
2.1 Анализ формирования групп наблюдения пациентов, критерии включения, невключения и исключения из клинического исследования .....	41
2.2 Дизайн и структура исследования.....	43
2.3 Методы исследования пациентов.....	46
2.4 Методы хирургического лечения .....	48
2.5 Наблюдение в послеоперационном периоде.....	50
2.6 Методы статистической обработки.....	50
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, УЧАСТВОВАВШИХ В ИССЛЕДОВАНИИ .....	57
ГЛАВА 4. АДАПТАЦИЯ ОПРОСНИКА SPOT-25 .....	62
ГЛАВА 5. ВАЛИДАЦИЯ РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ SPOT-25.....	66
5.1 Параметры работы опросника SPOT-25 на дооперационном этапе .....	66
5.2 Параметры работы опросника SPOT-25 на послеоперационном этапе.....	71
ГЛАВА 6. ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ SPOT-25 В КАЧЕСТВЕ ИНСТРУМЕНТА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА СТРЕМЕНИ .....	78

ГЛАВА 7. ВОЗМОЖНОСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛУЧЕННЫХ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	95
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	102
ПРИЛОЖЕНИЕ А .....	123
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	124

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Отосклероз представляет собой заболевание, при котором нарушается метаболизм костной ткани в области капсулы лабиринта [36, 109]. Клинически заболевание проявляется у 0,1-1% населения, при этом гистологическое выявление составляет в среднем у 10-15% в популяции европейцев [95, 154]. Значимость данного заболевания обуславливается постепенно прогрессирующим снижением слуха и наличием ушного шума у социально значимой категории населения – людей трудоспособного возраста [41].

На сегодняшний момент основным методом коррекции состояния является стапедопластика [7, 45]. В ходе операции производится перфорирование основания стремени, которое может быть частичным или широким, установка протеза и изоляция открытого преддверия. Проведение стапедопластики остается сложным, не смотря на наличие современных средств ассистенции, таких как микробор или различные виды лазеров [106, 114]. Неосторожные манипуляции во время хирургического вмешательства, а также неправильный подбор протеза стремени являются самыми распространенными причинами кохлеовестибулярных нарушений в раннем послеоперационном периоде.

Оценка результатов проведенной стапедопластики обычно осуществляется путем проведения тональной пороговой аудиометрии со сравнением порогов слуха на до- и послеоперационном этапах [7].

В последнее время научное сообщество все больше внимания уделяет такому показателю как качество жизни пациента, связанное со здоровьем. Зачастую, даже безупречно выполненная хирургическая операция не обеспечивает достижения качества жизни, существующего в ожиданиях пациента [26].

Многие исследования показывают, что пациентов, страдающих отосклерозом, беспокоят такие симптомы, как прогрессирующее снижение слуха, ушной шум, головокружение и др., что вызывает депрессию и социальную

дезадаптацию [45]. Данные клинические проявления заболевания приводят к снижению качества жизни пациентов в различных сферах, таких как физической, социальной, психической, семейной и др. [39].

Наиболее актуальным методом определения качества жизни в медицине является использование специальных опросников, как общих, так и специфических для конкретного заболевания.

### **Степень разработанности темы исследования**

В 2017 г. группой немецких ученых (S. Lailach, T. Zahnert et al.) был создан первый специализированный опросник для оценки качества жизни больных отосклерозом – SPOT-25 [113]. В ходе исследования данный опросник был признан надежным инструментом, специфичным для отосклеротического процесса. Авторы показали высокую работоспособность SPOT-25 при оценке до- и послеоперационных результатов. Опыт применения данного опросника заинтересовал многих исследователей как в Германии, так и в других странах [177, 151]. В период с 2017 по 2020 группой исследователей (M. Hildebrandt et al.) произведен перевод оригинальной версии опросника SPOT-25 на голландский язык с последующей кросс-культурной адаптацией и валидацией [100, 177].

Описанные зарубежными коллегами качества опросника SPOT-25, а также отсутствие в отечественной литературе публикаций об использовании аналогичных исследований, послужили основой для начала нашего исследования. Применение опросника SPOT-25 в русскоязычной популяции возможно только при проведении процесса полноценной кросс-культурной адаптации и валидации. Использование валидированной русифицированной версии позволит подходить более тщательно к подбору тактики лечения пациентов с возможным прогнозированием отсроченных результатов, а также применять единую международную систему оценки результатов, что положительно скажется на научно-практической оториноларингологии.

## **Цель и задачи исследования**

Цель исследования - обосновать использование показателя «качество жизни» как инструмента комплексной оценки состояния больных отосклерозом.

Для достижения цели исследования были сформулированы следующие задачи:

1. Провести кросс-культурную адаптацию и валидацию опросника SPOT-25 для использования его среди русскоязычного населения;
2. Определить основные характеристики опросника SPOT-25, такие как внутренняя согласованность, надежность и воспроизводимость, для русскоязычной популяции;
3. Установить наличие корреляционных связей между данными опросника SPOT-25 и результатами клинико-инструментальных исследований больного;
4. Обосновать возможность внедрения показателя «качество жизни» как критерия комплексной оценки состояния пациентов с отосклерозом до и после хирургического вмешательства на стремени.

## **Научная новизна**

1. Впервые для русскоязычной популяции применен валидированный опросник по оценке качества жизни, специфичный для отосклероза.
2. Проведен анализ качества жизни больных отосклерозом, выявлены статистически значимые связи зависимости уровня качества жизни от данных анамнеза и результатов инструментальных исследований конкретного пациента.
3. Определены возможности использования русифицированной версии опросника SPOT-25 для прогнозирования результатов хирургического лечения и контролю результативности в отдаленном послеоперационном периоде, в том числе с учетом территориальных особенностей России.
4. Обоснована возможность внедрения нового показателя оценки состояния пациентов, страдающих отосклерозом, такого как «качество жизни».

## **Методология и методы исследования**

Проведено проспективное исследование по изучению и оценке качества жизни больных отосклерозом при помощи валидированного опросника SPOT-25.

В ходе выполнения диссертационной работы использованы наблюдение, анализ и сравнение данных с последующей статистической обработкой полученного материала. На основании накопленного массива создана электронная база данных. Статистическая обработка результатов проведена с применением стандартного программного обеспечения персонального компьютера.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Внедрение опросника SPOT-25 как нового, но в то же время надежного инструмента оценки качества жизни больных отосклерозом может стать дополняющим и корректирующим этапом комплексной оценки состояния пациента, а также качества оказания медицинской помощи. Использование как объективных показателей, так и субъективной оценки состояния пациента позволит повысить уровень удовлетворенности результатами хирургического лечения.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Русифицированный опросник SPOT-25 является достоверным инструментом оценки качества жизни больных отосклерозом как на дооперационном, так и послеоперационных этапах наблюдения.
2. Наличие корреляционной связи между клинико-инструментальными данными и результатами анкетирования позволяет использовать опросник SPOT-25 для комплексной оценки состояния пациента в послеоперационном периоде.
3. Установлено, что исследование качества жизни при помощи опросника SPOT-25 позволяет контролировать удовлетворенность результатами стапедопластики, а также оценивать влияния субъективных параметров на общее состояние в послеоперационном периоде.

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

Научные положения, отраженные в данной научно-квалификационном (диссертационном) исследовании, соответствует паспорту научной специальности 3.1.3. Оториноларингология и области исследования: п.2 – «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний».

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

Работа выполнена на достаточном клиническом материале, в объеме 105 человек. Накопление данных выполнялось при помощи формирования индивидуальной карты пациента с дальнейшим составлением сводных таблиц с использованием прикладной программы Microsoft Excel. Для первичного анализа данных использовалась программа Microsoft Excel, статистическая обработка выполнялась при помощи программы IBM SPSS 26.0. Для лучшей визуализации полученных результатов анализа построены частотные гистограммы для различных параметров.

В рамках исследования использовались различные методы статистической обработки. Степень внутренней согласованности определялась через коэффициент  $\alpha$ -Кронбаха. Установлена высокая валидность полученной в ходе исследования русскоязычной версии опросника ( $\alpha = 0,89$ ). Анализ при парных сравнениях производился с использованием t-критерия Стьюдента для нормального распределения значений и U-критерий Манна-Уитни – при отсутствии такового. Надежность опросника проверялась в процедуре ретестирования с вычислением внутриклассового коэффициента корреляции (ICC).

Для определения возможности использования опросника SPOT-25 при прогнозировании отдаленных результатов использованы методы линейной и логистической регрессии. Специфичность и чувствительность предикторов оценивалась при помощи ROC-анализа.

Полученные в ходе исследования результаты согласуются с опубликованными ранее данными аналогичных зарубежных исследований. Вместе



с тем, в работе присутствуют показатели, такие как модели линейной и логистической регрессии, которые ранее не использовались в схожих исследованиях.

Проведение диссертационного исследования одобрено Локальным этическим Комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), о чем свидетельствует протокол № 28-20 от 07.01.2020 г. Также перед началом работы получено разрешение на использование оригинальной версии SPOT-25 от авторов-составителей в лице профессора Т.Цанерта (Дрезден, Германия).

Достоверность данных подтверждается актом проверки первичного материала от 16.02.2023 г.

Основные положения исследования и научно-квалификационной работы (диссертации) были изложены в виде научных докладов и представлены на научно-практических мероприятиях: XX съезд оториноларингологов России (г. Москва, 2021 г.), научно-практическая конференция оториноларингологов Центрального Федерального округа «Актуальные вопросы оториноларингологии и аллергологии» (г. Воронеж, 2021 г.), XI Петербургский форум оториноларингологов России (г. Санкт-Петербург, 2022 г.), VI Всероссийский форум с международным участием «Междисциплинарный подход к лечению заболеваний головы и шеи» (г. Москва, 2022 г.), IV Конгресс Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России (г. Казань, 2022 г.); научно-практическая конференция оториноларингологов ЦФО «Актуальные вопросы оториноларингологии и аллергологии», (г. Москва, 2022 г.), научно-практическая конференция «Весенний консилиум. Просто о сложном» памяти акад. РАМН, д.м.н., профессора Ю.В. Овчинникова, (г. Москва, 2023 г.)

Диссертация апробирована на расширенном заседании кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского совместно с отделением оториноларингологии Университетской клинической

больницы №1 (ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет)) – протокол заседания № 9 от 20 февраля 2023 г.

Результаты проведенных исследований включены в педагогический процесс ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при обучении студентов, ординаторов, аспирантов, врачей-оториноларингологов.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах диссертационного исследования: провел анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, сформулировал цель и соответствующие ей задачи, исходя из актуальности и степени разработанности проблемы. На основании цели и задач автором был сформирован дизайн исследования, а также подобрана методология проведения работы. Диссертант лично проводил сбор материала: обследование и анкетирование больных, ассистирование на операциях, контроль послеоперационного состояния, наблюдение в отдаленном послеоперационном периоде (через 1 и 6 месяцев). Автор провел накопление массива данных с формированием единой базы с дальнейшей статистической обработкой материала. На основании полученных результатов были сделаны выводы и сформулированы рекомендации, выносимые на защиту. Основные результаты исследования оформлены автором в виде публикаций, а также доложены в виде устных докладов на международных и всероссийских конференциях.

### **Публикации**

По теме научно-квалификационной работы (диссертации) опубликовано 6 печатных работ, в том числе:

- Научных статей, отражающих основные результаты диссертации – 3 публикации, из них: 1 оригинальная публикация в рецензируемых научных изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского

Университета/ Перечень ВАК при Министерства образования и науки РФ (предъявляемое для диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук); 2 публикации в журнале, включенном в международную базу SCOPUS;

- 1 обзорная статья;
- 2 иные публикации по теме диссертационного исследования.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. В тексте содержится 23 таблицы и 12 рисунков, в приложении содержится 2 документа. Список литературы содержит 193 наименования, из них 50 отечественных и 143 зарубежных источников.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Общие сведения об отосклерозе

Согласно клиническим рекомендациям Министерства Здравоохранения РФ, под отосклерозом принято понимать специфическое остеоидистрофическое поражение костной капсулы ушного лабиринта с преимущественно двусторонним очаговым поражением [36].

По данным различных наблюдений, частота распространенности заболевания соответствует уровню около 10-15% населения мира. Однако, данные показатели относятся к гистологически выявляемому процессу, который зачастую имеет бессимптомное течение и выявляется в ходе аутопсии. Клинические проявления, по данным источников литературы, обнаруживаются у популяции, составляющей приблизительно 0,01 – 1% от общего мирового населения [95, 110, 154]. По данным литературы патологическому процессу больше подвержены женщины, нежели мужчины, причем частота встречаемости среди женщин превышает таковую среди мужчин в районе от 1,5 до 3 раз. Начало клинических проявлений обычно приходится на возраст 30 - 45 лет, однако встречается проявление в детском возрасте, так называемый ювенильный отосклероз. Такая форма отличается быстрым прогрессированием облитерирующего процесса с развитием сенсоневральной тугоухости. В большинстве случаев отосклероз проявляется двусторонним снижением слуха, начинающимся как односторонний процесс, а затем прогрессирующим в двустороннюю тугоухость [143, 164, 168, 180].

Принято считать, что заболеваемость отосклерозом значительно уменьшилась за последние 50 лет. Однако, популяционных данных о современных уровнях заболеваемости, а также точной степени ее снижения не существует. Большинство публикаций за последние несколько десятилетий либо цитируют уже опубликованные данные, либо посвящены отчетам о количестве проведенного хирургического лечения по поводу отосклероза, либо производят сравнение

разных методик проведения хирургических вмешательств и зафиксированных случаев послеоперационных осложнений [74, 88, 181].

Стоит обратить внимание на то, что в основном популяционные исследования проводятся на территории Соединенных Штатов Америки. Так, в одном из последних исследований, проводившемся с 2010 по 2019 гг в Техасе (США), с участием более 670 тыс. человек, отосклероз был выявлен приблизительно у 0,02% популяции (что составляет приблизительно 20 случаев на 100 000 человек). При этом 59% составили женщины, средний возраст начала заболевания 46 лет. При этническом анализе было выявлено превалирование латиноамериканцев (43 случая на 100 тыс. населения) и европеоидов (12,6 на 100 тыс. населения). Однако, при детальном изучении отдельных случаев выявлена статистически достоверная связь между частотой встречаемости и местом происхождения человека. Так, у латиноамериканцев, родившихся и выросших в США, более, чем в 3 раза отосклероз встречался реже, чем у рожденных за пределами страны. Авторы связывают данный факт с разницей уровней иммунизации населения от кори до 1990-х годов прошлого века в странах Северной и Центральной Америки [138].

Следует отметить исследование, проводившееся на основании баз данных Rochester Epidemiology Project (Олмстед, штат Миннесота, США) и Mayo Clinic (Рочестер, штат Миннесота, США). В ходе исследования оценивались все случаи отосклероза, зарегистрированные на протяжении практически 70 лет наблюдения, а также рассчитывались показатели с учетом измерения «человеко-время», который характеризует риск развития заболевания у отдельных лиц в разные временные промежутки (данный показатель часто используется при определении относительной инцидентности в течение длительного временного интервала наблюдения). Авторами выявлено резкое увеличение количества выявленных случаев отосклероза в 1970-х годах прошлого столетия (18,5 случаев на 100 тыс. человеко-лет) с последующим постепенным снижением до настоящего времени - в 2017 году данное значение остановилось на отметке 3,2 случая на 100 тыс.

человеко-лет. Хирургически подтвержденная заболеваемость, согласно данному исследованию, составляет только лишь 1,9 случаев на 100 тыс. человеко-лет. Этнический анализ стал проводиться только с начала XXI века, т.к. до этого времени в основном учитывались случаи только у белокожей части населения США. Ювенильный отосклероз занимает около 3% от всего количества случаев за чуть менее 70 лет наблюдений, средний возраст пациентов составлял 14 лет. В периоде времени с 1995 по 2017 гг. уровень заболеваемости ювенильным отосклерозом выявлен в районе 0,8 на 100 тыс. человеко-лет [170].

В исследованиях, проводимых на территории стран Европы (что по национальному составу более соответствует составу населения России), отмечается более значимая распространенность отосклеротического процесса у представителей нативных европеоидов, меньшая – у негроидной и монголоидных рас [129, 168].

Согласно Статистическому сборнику Министерства Здравоохранения РФ за 2017 год на территории РФ было зарегистрировано 3206 случаев впервые выявленного отосклероза, что приблизительно равняется 2,18 случаев на 100 тыс. населения. Эти значения соответствует аналогичному уровню общемировых показателей [28]. Более детального исследования и этнического анализа встречаемости отосклероза на территории РФ не проводилось. В структуре оказываемой оториноларингологической помощи на территории г. Москвы хирургическое лечение больных отосклерозом занимает 11,9% от всех операций, проводимых на структурах уха и сосцевидного отростка, что может говорить об улучшении диагностики данного заболевания [15, 22].

Долгое время считалось, что отосклеротическое поражение определяется только у человека. Отосклеротические очаги обладают тропизмом к клеткам капсулы лабиринта человека, а нарушения ремоделирования костной ткани при данном процессе проявляются только в пределах височной кости. Данный факт является основным дифференциальным критерием отосклероза от других заболеваний, которые могут протекать под маской схожих симптомов, например,

несовершенный остеогенез или болезнь Педжета [61, 110]. Однако, в последнее время появляются работы по созданию животной модели на лабораторных мышах, что дает новые возможности для изучения природы возникновения процесса [134, 136, 152].

## 1.2 Классификация отосклероза

На данный момент единой международной классификации отосклероза не существует. Любая из имеющихся классификаций имеет определенную степень условности и субъективности, так как отражает личную позицию автора, предложившего конкретно взятый вариант классификации, на наиболее важные характеристики течения патологического процесса. Чаще всего классифицируемыми признаками выступают данные тональной пороговой аудиометрии и локализация патологического процесса.

В практике отечественной медицины наиболее распространенной является классификация, предложенная Н. А. Преображенским (1962 г.) и О. К. Пятакиной (1973 г.). В ней формы отосклероза выделяются на основании усредненных значений порогов костной проводимости при проведении тональной пороговой аудиометрии. В зависимости от результатов аудиометрии выделяют тимпанальную, смешанную I, смешанную II и кохлеарную формы отосклероза. На основании патоморфологических изменений выделяются гистологическая и клиническая формы, которая подразделяется на активную (незрелую) и неактивную (зрелую) стадии [7].

Во время проведения интраоперационной визуальной оценки, возможно идентифицировать только стапедиальные формы процесса. В таком случае классификации строятся в зависимости от количества очагов, их отношению к нише окна преддверия и влияния на степень сужения ниши. По классификации Д.Ц.Дондитова выделяются 4 типа стапедиального процесса: ограниченный, умеренный, распространенный и облитерирующий [8]. Согласно морфологическим и гистохимическим критериям, в литературе встречается

деление на активный процесс (незрелый; отоспонгиозные очаги), умеренно-активный и неактивный (зрелый; отосклеротические очаги) [36]. В зарубежной литературе встречается классификация отосклероза исходя из гистологической активности очагов отосклеротического процесса, где выделяют от I степени (наиболее активный) до IV степени (полностью неактивный) в зависимости от клеточного состава очага, степени васкуляризации, количества внеклеточного матрикса и соотношения остеокластов и остеобластов [166].

Также в качестве классификационного фактора может выступать распространенность очагов в структурах височной кости. В таком случае выделяют фенестральную, ретрофенестральную и смешанные формы [109, 174]. На основании определения локализации очагов по результатам КТ височных костей выделено несколько классификаций. Так, по L. Rotteveell и соавт. выделяются фенестральная (класс 1), ретрофенестральная форма (2 класс, где выделяются подклассы: 2А – двойной контур улитки; 2В – сужение базального завитка улитки; 2С – сочетание подкласса А и В) и тяжелое диффузное поражение улитки (класс 3). Данная классификация часто используется при планировании и проведении кохлеарной имплантации [78]. По классификации A. Marshall и соавт. выделяются несколько стадий: I – исключительно фенестральные поражения, II – очаговые ретрофенестральные поражения (а – базальные отделы, b – апикальные и средние отделы, с – все отделы), III – диффузное ретрофенестральное поражение [77].

Зарубежными специалистами предпринимались попытки создания обобщенной классификации. Так, de Souza выделяет следующие формы заболевания: гистологический (выявляется только на аутопсии, характерно бессимптомное течение), фенестральная (процесс затрагивает только основание стремени), кохлеарный (отосклеротические очаги в улитке приводят к сенсоневральному снижению слуха без кондуктивных нарушений), облитерирующий (распространенный процесс, вовлекающий в процесс области овального и круглого окна), глубокий прогрессирующий отосклероз [86].



### 1.3 Теории этиологии и патогенеза отосклероза

Несмотря на значительный и обширный опыт ученых в изучении отосклероза, вопросы этиологии и патогенеза данного процесса остаются не до конца изученными и существуют по большей степени в виде теорий и тезисов.

W. Albrecht еще в 1922г. сделал вывод об аутосомно-доминантном наследовании генов отосклероза в определенных семьях. Современные исследователи сходятся во мнении, что уровень предрасположенности в семьях с генетически наследуемым отосклерозом составляет приблизительно 50% с пенетрантностью в районе 25-50% [55, 66, 119].

На настоящий момент известны 10 локусов, достоверно связанных с развитием отосклероза: OTSC1, OTSC2, OTSC3, OTSC4, OTSC5, OTSC6, OTSC7, OTSC8, OTSC9, OTSC10. Для всех представленных генов, кроме OTSC6 и OTSC9, определена локализация в хромосомах. Локусы генов OTSC6 и OTSC9 зарезервированы в HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC), однако точной информации о них на данный момент нет (Таблица 1) [41, 52, 55, 64, 75, 137].

Таблица 1 – Локализация генов, связанных с развитием отосклероза

<b>Гены</b>	<b>Локализация в хромосомах</b>
OTSC1	15q25-q26
OTSC2	7q34-q36
OTSC3	6p22.3-p21.2
OTSC4	16q22-23.2
OTSC5	3q22.1-q24
OTSC6	Зарезервировано HGNC
OTSC7	6q13-q16.1
OTSC8	9p13.1-q21.11
OTSC9	Зарезервировано HGNC
OTSC10	1q41-q44

Внедрение в практику полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) и нового поколения секвенирования позволили идентифицировать варианты SERPINF1, ACAN и генетическую ассоциацию MEPE [53, 64].

Ген ACAN кодирует белок агрекан (Aggrecan), который значим при развитии скелета, а именно играет важную роль во внеклеточном матриксе хряща. Агрекан взаимодействует с поверхностными рецепторами клеток, хранит и высвобождает сигнальные факторы, влияет на миграцию клеток и регулирует функциональную стабильность матрикса [63]. Интерес исследователей к данному белку возрос после идентификации локуса OTSC1, так как данный локус находится в непосредственной близости от гена ACAN. При проведении полногеномных исследований пациентов с семейным отосклерозом была выявлена достоверная связь между наличием изменений в вышеуказанных областях и клиническими проявлениями отосклероза [53, 126]. В одном из последних исследований с применением GWAS и секвенирования экзома на 1497 неродственных случаев отосклероза выявлено 14 вариантов аллелей в гене ACAN. Варианты с большим влиянием на кодируемый белок предположительно приводят к развитию моногенного заболевания в результате мутаций. Варианты с малым влиянием могут выступать как предрасполагающие факторы (кумулятивный эффект вариантов), так и защитными вариантами, поскольку имеют тенденцию к снижению пенетрантности гена [57].

Генетическая ассоциация MERE кодирует один из матричных внеклеточных фосфогликопротеинов, который ингибирует минерализацию и резорбцию костей, а также регулирует уровень сывороточных фосфатов, выступая своего рода белком-ловушкой фосфатов [98]. При проведении целевого массивного параллельного секвенирования экзома установлена связь между наличием изменчивости в ассоциации MERE и развитием отосклероза внутри случаев семейных кранио-фациальных аномалий развития с врожденным наследственным парезом лицевого нерва. Такие изменчивости приводят к снижению уровня белков-ловушек, что приводит к усилению дифференцировки преостеокластов в зрелые остеокласты, следовательно, к увеличению метаболизма костной ткани в сочетании с повышенной минерализацией [159].

Ген SERPINF1 кодирует фактор роста пигментного эпителия (pigment epithelium-derived growth factor, PEDF) – коллаген-связывающий белок, который в высоких дозах экспрессируется в тканях, богатых коллагеном. Известно, что ангиогенез играет важную роль в формировании, восстановлении и ремоделировании костной ткани, а PEDF является мощным ингибитором ангиогенеза [105, 127, 145, 155]. Также известно, что PEDF влияет на передачу сигналов трансформирующего фактора роста- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ). Семейство TGF- $\beta$  является мощным стимулятором остеобластогенеза и ингибитором остеокластогенеза [108, 172]. В семействе TGF- $\beta$  выделено более 10 белков, воздействующих на костный гемостаз, что в свою очередь может влиять на развитие отосклеротических повреждений [64]. Наиболее изученные белки представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Белки, предполагаемо участвующие в развитии отосклероза

<b>Белки</b>	<b>Сокращение</b>	<b>Потенциальная роль в развитии процесса</b>
Трансформирующий фактора роста- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1)	TGF- $\beta$ 1 TGF-b1	Участвует в ремоделировании костной ткани. Индуцирует хондрогенез капсулы лабиринта, участвует в эмбриональном формировании перилимфатического пространства
Костный морфогенетический белок 2 (Bone morphogenetic protein 2)	BMP2	Участвует в хондрогенезе капсулы лабиринта
Костный морфогенетический белок 4 (Bone morphogenetic protein 4)	BMP4	Участие в хондро- и остеогенезе капсулы лабиринта, генерации сенсорного эпителия внутреннего уха
Ноггин (Noggin)	NOG	Антагонист BMP2 и BMP4. Регулирует пространственное моделирование капсулы лабиринта
Фактор роста фибробластов 2 (Fibroblast growth factor 2)	FGF2	Синергическое взаимодействие с TGF- $\beta$ 1 необходимо для индукции формирования капсулы лабиринта

## Продолжение таблицы 2

Остеопротегерин (Osteoprotegerin)	OPG; TNF $\alpha$ SF11b; TNFRSF11b	Первичный регулятор костного обмена. Ингибитор остеокластогенеза
Отораплин (Otoraplin)	OTOR	Участвует в инициации периотического мезенхимального хондрогенеза
Рецепторы ретиноевой кислоты- $\alpha$ (Retinoic acid receptor)	RARA	Блокада рецепторов приводит к снижению уровня TGF- $\beta$ 1 и подавлению хондрогенеза. Решающая роль в начальной дифференциации производных отических плакод

Большинство исследователей сходятся во мнении, что в развитии отосклероза не последнюю роль играют механизмы воспаления с вовлечением костной ткани. В данном направлении особое внимание ученых приковано к регуляторным и воспалительным цитокинам семейства факторов некроза опухоли (tumour necrosis factor, TNF). Одним из таких цитокинов является остеопротегерин (Osteoprotegerin, OPG), являющийся первичным регулятором костного обмена и ингибитором остеокластогенеза [132, 133]. OPG секретируется остеобластами, мезенхимальными стволовыми и стромальными клетками, а рецепторы к данному белку обнаружены на преостеокластах и лимфоцитах [71, 133]. OPG участвует во многих биологических процессах, направленных на сбалансированную резорбцию и образование костной ткани через влияние на созревание и остеолиз остеокластов, а также апоптоз активированных клеток [71]. В ходе исследований удалось обнаружить высокие уровни экспрессии OPG в спиральной связке, опорных клетках кортиевого органа, а также в перилимфе при отосклерозе [135, 143].

Обычно процессы резорбции и остеогенеза протекают параллельно, тем самым поддерживается баланс метаболизма костной ткани. Если OPG является ингибитором остеокластогенеза, то ключевыми факторами активации остеокластов выделяют рецептор-активатор ядерного фактора каппа-B (RANK) и RANK-лиганд

(RANKL). Оба белка относятся к суперсемейству TNF. RANKL продуцируется клетками остеобластической линии и активируется после связывания с RANK, в основной массе расположенными на преостеокластах. Сочетание RANK/RANKL стимулирует резорбирующую активность остеокластов [118, 143]. OPG действует как рецептор-ловушка RANKL, тем самым предотвращает взаимодействие и стимулирование RANK [143, 167].

Впервые систему RANKL/RANK/OPG выделили в рамках изучения регуляции минерального обмена костной ткани при остеопорозе и эндокринных нарушениях [2, 60, 103, 156]. Однако, дальнейшее исследование выявило участие данной системы цитокинов в механизме минерального обмена в отосклеротическом процессе. Именно с изучением вышеуказанной системы связан факт создания у лабораторных животных состояний, схожих и подобных отосклерозу [134, 136, 152].

Внимание исследователей также направлено на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), а именно переход ангиотензина I в ангиотензин II под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Ангиотензин II участвует в метаболизме костной ткани через выработку воспалительных цитокинов и различных факторов роста [59, 92]. В исследованиях *in vitro* ангиотензин II доказано стимулировал выработку провоспалительного цитокина IL-6. В культурах костных клеток, полученных из отосклеротических очагов и остеобластоподобных клеточных культур, отмечена экспрессия рецепторов к ангиотензину II и мРНК ангиотензиногена [59, 150]. При исследовании французской популяции европеоидов с клиническими проявлениями отосклероза были выявлены генетические полиморфизмы РААС с повышением плазматических концентраций ангиотензина II [150]. Однако, при проведении подобных исследований в бельгийско-голландской популяции аналогичных результатов не получено [158]. Тем не менее, вопрос влияния РААС на патогенез отосклеротического процесса является открытым и требует дальнейших

исследований, в том числе и для создания новых принципов консервативного лечения отосклероза.

В конце 20 века была сформулирована гипотеза о наличии связи между развитием клинически выраженного отосклероза и мутациями в генах коллагена (COL1A1, COL1A2). Наличие данной связи объединяет несколько заболеваний, таких как отосклероз, несовершенный остеогенез (болезнь Лобштейна-Вролика) и остеопороз, в группу родственных заболеваний. Однако, наличие изменений только в пределах височной кости является основным дифференциальным признаком отосклероза от несовершенного остеогенеза и других заболеваний [65]. В ряде более поздних исследований была выявлена корреляция между экспрессией COL1A1 и развитием отосклеротических очагов [119, 161]. Теория аутореактивности коллагена II типа не была подтверждена, и в настоящее время основное направление поиска идет в рамках исследования коллагена I, IV и V типов [154, 162, 191].

Одной из теорий пускового механизма отосклероза является теория гормональных перестроек и дефицита эстрогена. Этой теорией можно дать объяснение большую встречаемость процесса у женщин, чем у мужчин, а также частое прогрессирование процесса во время беременности или после родов, которые отмечают в работах многие исследователи [115, 124]. В исследовании Imauchi и др. был сформулирован тезис, что эстрогены уменьшают резорбцию костной ткани за счет прямого ингибирования продукции цитокинов IL-6 и TNF- $\alpha$  [91]. Также было установлено, что пролактин может влиять на уровень OPG и RANKL, которые через OPG/RANKL/RANK-систему действуют на метаболизм костной ткани [94, 102]. Однако, в ходе ряда исследований не было установлено значимых различий при прогрессировании снижения слуха у пациенток с детьми и без них, а также не выявлено корреляции между снижением слуха и количеством беременностей [94, 102, 115, 146]. Также не было обнаружено увеличения частоты развития отосклероза на фоне приема оральных контрацептивов (при максимуме наблюдения более 17000 женщин в рамках одного исследования) [102, 146, 179].

При изучении теории воспалительных процессов в костной ткани следует отметить окислительно-восстановительные реакции. Они протекают в нормальных условиях метаболизма клетки без образования каких-либо токсичных продуктов. Однако, в условиях оксидативного стресса могут образовываться активные формы кислорода (АФК), под действие которых может изменяться продукция ангиотензина II, а также увеличиваться выработка TGF- $\beta$  [67, 107, 142]. Установлено, что при отосклерозе АФК в значительном количестве образуются в отосклеротических очагах с возможным дальнейшим распространением во внутреннее ухо, что может приводить к повреждению областей улитки и развитию сенсоневрального компонента тугоухости [154]. Теория оксидативного стресса активно разрабатывается совместно с изучением потенциальной роли вируса кори как возможного пускового механизма развития отосклероза.

В 1986 г. M.J. McKenna и соавт. обнаружили структуры, схожие с нуклеокапсидами вируса кори, в клетках отосклеротических очагов. В дальнейшем при использовании иммуногистохимии, электронной микроскопии и разных типов полимеразных цепных реакций в очагах были обнаружены РНК вируса, а затем специфический IgG в образцах перилимфы пациентов, страдающих отосклерозом [120, 121, 122, 130, 140, 154]. На поверхности клеток капсулы лабиринта человека обнаружены рецепторы CD46 и CD150, которые обеспечивают органотропизм вируса кори к данным структурам [169].

В 2007 году W.Arnold и соавт. сопоставили данные снижения зарегистрированной заболеваемости отосклерозом с вакцинацией против кори в начале 1970-х годов [62]. Эпидемиологическое исследование всех пациентов, госпитализированных с отосклерозом в Германии в период между 1993 и 2004 годами, продемонстрировало значительное снижение отосклероза среди населения, вакцинированного против вируса кори [131]. К такому же выводу приходят исследователи, проводившие популяционные исследования на территории США [138]. В то же время существует мнение, что оценивать корреляцию между вакцинацией против кори и развитием отосклероза слишком

рано из-за недостаточного временного промежутка, прошедшего с момента начала активной вакцинации до настоящего времени [154].

Несмотря на большое количество проведенных исследований, вопрос об этиологии и патогенезе отосклероза является открытым и требует дальнейших исследований, в том числе как путь совершенствования возможного этиотропного медикаментозного лечения.

#### **1.4 Диагностика отосклероза**

Проблема диагностики отосклероза сопряжена с субъективностью многих исследований. По мнению многих авторов заподозрить отосклероз возможно на основании жалоб, тщательно собранного анамнеза, данных отомикроскопии, результатов тональной пороговой аудиометрии, камертонального исследования, акустической импедансометрии и КТ височных костей [7, 36]. Однако, следует отметить явную субъективность как при сборе информации, так и результаты некоторых исследований. Также не стоит забывать о разнице восприятия «вопрос-ответ» со стороны врача и пациента и формирования психологического феномена внутренней картины болезни, отчасти состоящего из субъективных знаний о своем заболевании и переживаний пациента. Интерпретация таких переживаний обуславливается контактностью и степенью доверия пациента врачу [4].

Одной из основных жалоб пациентов с любыми формами отосклероза является постепенное прогрессивное снижение слуха, начинающееся, в большинстве случаев, с одной стороны, затем переходящее в двустороннее течение. Также другим наиболее часто встречающимся симптомом является субъективный ушной шум, одно- или двустороннего характера. Пациенты могут отмечать различную частотность шума. Головокружение и нарушение равновесия обычно проявляются лишь у трети пациентов. На течение заболевания влияет возраст проявления симптомов. Так достоверно выявлено, что раннее начало снижения слуха в детском возрасте, так называемый ювенильный отосклероз, проявляется более быстрым прогрессированием тугоухости, а также большей



площадью распространения очагов, вплоть до полной облитерации ниш круглого и овального окна [7, 54, 67, 99, 170].

Согласно методическим рекомендациям Департамента здравоохранения Москвы при проведении камертональных проб, таких как пробы Вебера, Ринне, Федеричи, рекомендовано использовать камертоны с частотами С128-С2048 с временной и качественной оценкой их звучания [36]. Согласно клиническим рекомендациям Американской академии оториноларингологии и хирургии головы и шеи, необходима постановка только проб Вебера и Ринне с использованием стальных камертонов частотой 512Гц. Использование данной частоты камертона обусловлено диапазоном восприятия среднего уха в пределах 300-1000 Гц. При использовании более низких частот камертонов может происходить интерференция, а более высокие частоты склонны вести к сомнительным результатам. Тест Вебера латерализуется в хуже слышащее ухо с чувствительностью к разнице между ушами в 5-10 дБ, а тест Ринне оценивает разницу громкости костной и воздушной проводимости с чувствительностью 15-20 дБ [38, 99, 153].

Одним из ведущих методов диагностики является тональная пороговая аудиометрия. Чаще всего по данным исследования выявляется одно- или двусторонняя кондуктивная или смешанная тугоухость. Часто выявляется зубец Кархарта – ухудшение показателей костной проводимости на 5-15 дБ в диапазоне 2-3 кГц [7]. Согласно российским клиническим рекомендациям в алгоритм диагностики может входить определение слуховой чувствительности к ультразвуку по методу Б.М. Сагаловича (1963 г.), при котором у пациентов с отосклерозом определяются нормальные пороги восприятия 10-15дБ, однако данное исследование не признается зарубежными специалистами. При проведении акустической импедансометрии для отосклероза характерны тимпанограмма типа А, а также отсутствие регистрации акустических рефлексов [7].

С появлением лучевых технологий диагностики в виде компьютерной томографии (КТ) не утихают споры между исследователями о возможности

использования данных методов для диагностики отосклероза, а также ценности метода при частой возможности постановки диагноза на основании клинических проявлений [50, 184]. Ограниченность применения заключается в нескольких типах проблем. Во-первых, существует вероятность получения ложноотрицательных результатов из-за наличия отосклеротических очагов, равных по плотности нормальной костной ткани, а также в случаях изолированных очагов, слишком малых для визуализации [99, 149, 151]. Во-вторых, исследование структур стремени сопряжено с эффектом объемного усреднения, или частичного объемного эффекта. Данный эффект заключается в неспособности сканера КТ дифференцировать малый объем костной ткани (например, структур стремени) от значительно превышающего по количеству объема вещества с другой плотностью (например, воздуха). В итоге, обрабатывающий процессор усредняет оба показателя, и края анатомических образований получаются «смазанными» [9].

КТ высокого разрешения (ВР-КТ, high-resolution computed tomography, HRCT) все чаще используют при диагностике отосклероза и хирургическом планировании предстоящих манипуляций. По данным различных клинических исследований чувствительность метода при диагностике отосклероза в пределах 58-95.1% при специфичности 95-99% и прогностической ценностью около 92%, и в большинстве случаев позволяет визуализировать очаги более 1 мм [44, 81, 99, 109]. Многочисленные серии исследований результатов ВР-КТ легли в основу классификаций отосклероза с исследованием ретрофенестральных форм [77, 78].

При предоперационной подготовке проведение лучевых методов позволяет диагностировать анатомические особенности или аномалии развития структур, которые могут повлиять на течение хирургии стремени и общий результат проведенного лечения. К таким состояниям можно отнести неотосклеротические фиксации элементов цепи слуховых косточек, дегисценции верхнего полукружного канала, вовлечение в процесс области круглого окна, наличие персистирующей стапедиальной артерии, аномалии лицевого нерва и др. [61]. Также проведение лучевых методов оправдано при диагностике

неудовлетворительных результатов проведенной хирургии стремени и планировании ревизионных манипуляций [7, 99, 183].

Появление КТ сверхвысокого разрешения (СВР-КТ, Ultra-high-resolution computed tomography, U-HRCT) обеспечивает лучшую пространственную визуализацию, т.к. позволяет создавать срезы с толщиной 0,25мм. Зарубежными коллегами доказана эффективность использования СВР-КТ для выявления аномалий цепи слуховых косточек и структур внутреннего уха [87, 123, 173]. Группой японских исследователей под рук. М. Suzuki и Т. Yamashiro удалось продемонстрировать эффективность СВР-КТ для диагностики отосклероза и измерения всех структур стремени, что обеспечивает лучший подбор необходимого протеза для конкретного пациента [123].

При возникновении вопроса о проведении кохлеарной имплантации одним из решающих методов диагностики при отборе пациентов – кандидатов выступает проведение МРТ. Данный вид исследования позволяет оценивать состояние жидкостных структур внутреннего уха, возможных фиброзных изменений внутри улитки, наличие ретрокохлеарной патологии и изменения мягкотканых структур внутреннего слухового прохода [20, 73, 89, 186].

Большим шагом вперед в диагностике общей внутрикохлеарной патологии, а также перикохлеарных поражений, которые часто рассматриваются как признаки активного отоспонгиоза, стало появление МРТ 3,0Т с новыми последовательностями, такими как 3D-FLAIR [193]. Ряд исследований показывают значимую корреляцию между данными 3D-FLAIR МРТ и тяжестью сенсоневрального компонента тугоухости при кохлеарных формах отосклероза [165, 192, 193].

## **1.5 Подходы к лечению отосклероза**

Решение проблемы лечения больных отосклерозом принципиально развивается в нескольких направлениях, а именно:

1. Возможность проведения медикаментозного лечения, основанного на исследованиях этиопатогенеза отосклеротического процесса;
2. Совершенствование методики хирургических операций на структурах стремени;
3. Разработка современных средств ассистенции при проведении хирургического вмешательства;
4. Модифицирование протезов слуховых косточек;
5. Развитие технологий для проведения кохлеарной имплантации.

Проводимые исследования этиопатогенетических механизмов развития отосклероза дали возможность продвижения в области создания лекарственных препаратов для консервативного лечения. Исторически медикаментозное лечение отосклероза началось с применения производных фтора, в частности фторида натрия. Изначально фториды использовались для стабилизации потери костной массы при остеопорозе, а затем начали применяться пациентами с ранним выявленным отосклерозом, а также уже перенесшими стапедэктомию [79, 178]. В литературе описаны схемы лечения, отличающихся дозировками препарата в зависимости от вовлечения структур уха, кратности приема и длительности курса. В среднем лечение фторидами занимает 3-6 месяцев, у пациентов с прогрессирующим сенсоневральным компонентом до 2 лет.

Путем многолетних наблюдений и ретроспективных обзоров более 10 тыс пациентов, применявших терапию фторидом натрия, было выявлено, что данная терапия лишь замедляет процесс, но не устраняет фиксацию стремени. Наиболее частыми побочными эффектами являются нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, артралгии, окостенение мест прикрепления сухожилий и связок (наиболее часто возникающее – подошвенный фасциит), при длительном применении – гипотиреоз. При использовании доз 40-60 мг/день или длительном приеме препаратов что может приводить к развитию побочных эффектов в виде полиорганной недостаточности, в частности почечной и сердечной, проявление гепатотоксичности, стеноза спинномозгового канала, флюороза (нарушение

формирования и обызвествления эмали, что приводит к повышению хрупкости и стираемости зубов). При сочетании с витаминами А и D особенно часто возникает эктопическая кальцификация [30, 85, 143]. Из-за слабой эффективности и частого развития побочных эффектов терапия фторидами в большинстве стран зарубежья в настоящее время не назначается.

Следующим классом препаратов, используемым для консервативного лечения отосклероза, являются бисфосфонаты. Применение этих препаратов при лечении больных отосклерозом основано на эффективности использования их при остеопорозе [1]. Бисфосфонаты имеют способность связывать ионы кальция, увеличивают скорость проникновения данных соединений из крови в кости, а также могут ускорять апоптоз остеокластов. Все это приводит к ингибированию резорбции костной ткани, что в свою очередь снижает количество продуктов распада костей и их диффузию в перилимфу [45, 72]. В настоящее время существует три поколения бисфосфонатов, отличающихся возрастающей активностью действующих веществ и эффективностью ингибирования резорбции кости.

В России консервативное лечение отосклероза существует в виде инактивирующей терапии при активной стадии процесса и кохлеарной формой отосклероза. Данный вид направлен на снижение активности процесса вследствие ослабления влияния продуктов ферментативных превращений на структуры улитки, увеличение плотности костной ткани и склерозированию очагов отоспонгиоза, а также на снижение скорости нарастания сенсоневрального компонента тугоухости [7, 45]. В составе схемы лечения обычно используются бисфосфонаты 2 или 3 поколения в сочетании с фтористым натрием и кальция глюконатом [7]. Лечение проводится курсами с промежутком не менее 3 месяцев и не более 2 курсов в год. Количество необходимых курсов подбирают с учетом плотности костной ткани [21].

Зарубежные оториноларингологи в последнее десятилетие все меньше используют терапию бисфосфонатами, полагаясь на достижения в области

кохлеарной имплантации [76]. Минусами использования терапии бисфосфонатами считается развитие побочных реакций. Одними из самых серьезных реакций считаются бисфосфонатный остеонекролиз челюстей, нарушение минерализации с накоплением неминерализованных остеоидов, язвы верхних отделов желудочно-кишечного тракта и острая почечная недостаточность [46, 85, 175].

Одним из перспективных направлений для исследований в области консервативного лечения отосклероза является использование таргетной биологической терапии. Основные принципы данной терапии базируются на воспалительной теории развития отосклероза, а именно вовлечение цитокинов семейства TNF и систему OPG/RANKL/RANK. Агенты для нейтрализации TNF- $\alpha$  успешно применяются для лечения аутоиммунных ревматических, кожных и кишечных заболеваний [13, 70, 143]. В рамках этой стратегии могут использоваться несколько типов ингибиторов, таких как антитела к TNF- $\alpha$  (рассматриваются такие биологически активные препараты, как инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб) или растворимый рекомбинантный рецептор p75 TNF (этанерцепт) [70, 143]. Пока что возможность применения данных препаратов изучается на небольших выборках пациентов с выраженным сенсоневральной тугоухостью, а сообщаемые результаты разрозненные и немногочисленные. Создание животной модели позволило начать опыты на мышах с использованием рекомбинантного остеопротегерина (rhOPG) и рекомбинантного RANK-белка (rhRANK) [110, 139].

В настоящее время ведущим методом лечения больных отосклерозом является хирургическое. Стапедопластика как один из видов хирургического вмешательства показала свою успешность и эффективность. Чаще всего используются две методики выполнения данной операции – стапедотомия и стапедэктомия. В большинстве случаев в результате проведения данного типа лечения максимально устраняется кондуктивный компонент снижения слуха [110, 139]. В ходе операции, выполняемой с использованием микроскопа, экзоскопа или эндоскопа, происходит перфорирование неподвижного основания или удаление либо части, либо всей структуры основания стремени. Одномоментно с этим

восстанавливается целостность костной системы среднего уха при помощи различных типов протезов [29, 35, 47, 55, 97, 125, 187].

В современной хирургии насчитывается большое количество различных методик проведения стапедопластики. Они могут различаться хирургическим доступом, способом снятия костного навеса, способом вскрытия и объемом удаления основания стремени, а также материалом и типом устанавливаемого протеза [17, 47, 113, 114, 160]. Отечественные отохирурги выполняют операции на стремени в условиях стационара с дальнейшим пребыванием в нем для динамического наблюдения, зарубежные коллеги иногда практикуют такие операции даже в амбулаторной практике либо в стационаре одного дня [7, 43, 83].

В мировой практике большее распространение получила методика поршневой стапедопластики, впервые предложенная J.Shea с соавт. и прошедшая многочисленные модификации до настоящего времени. Свою популярность методика получила благодаря относительной легкости выполнения, минимальной травматичности для внутреннего уха при хорошем функциональном результате (по данным различных авторов данная операция успешна до 94% случаев) [17, 45, 69, 112, 178, 184]. На функциональный результат поршневой стапедопластики оказывают влияние тип установленного протеза, его диаметр и величина накладываемой перфорации основания стремени [19, 90, 101, 147, 163].

В России, наряду с поршневой методикой, популярна методика протезирования аутохрящом на вену, разработанная в 60-х годах прошлого столетия В.Ф. Никитиной. В ходе данного типа операции происходит полное или неполное (на 2/3) удаление основания стремени, закрытие аутовенозным трансплантатом окна преддверия с целью герметизации и дальнейшая установка на вену протеза стремени из аутохряща [31].

При всей успешности стапедопластики, наиболее распространенными осложнениями являются развитие сенсоневральной тугоухости, вплоть до глухоты, и вестибулярные нарушения. Риск развития сенсоневральной тугоухости повышается при проведении ревизионных вмешательств, а также несколько выше

при проведении стапедэктомии, чем стапедотомии [68, 1171, 180]. Основными причинами вестибулярных реакций так же, как и кохлеарных, могут выступать длительные и грубые манипуляции в окне преддверия, попадание костных осколков, крови и других элементов в открытую систему внутреннего уха, длительное по времени открытие преддверия, чрезмерная аспирация перилимфы и неадекватный подбор длины устанавливаемого протеза [12, 17]. Уменьшить инвазивность вмешательств и увеличить безопасность проведения хирургии стремени позволяет использование современных средств ассистенции, таких как микроборы и лазерные системы. В современной литературе описано большое количество исследований со сравнением результатов стапедопластики с использованием различных средств ассистенции (как отдельных типов, так и их комбинаций), так и без применения таковых [5, 23, 106, 114, 157].

По данным публикаций развитие технических возможностей и оснащения позволяет добиться хороших результатов даже при проведении стапедопластики при кохлеарных формах отосклероза, а также не оказывает влияния на проведение (при необходимости) последующей кохлеарной имплантации [20, 42, 58, 84, 186]. Стоит отметить возможность проведения кохлеарной имплантации при неэффективности проведенной хирургии стремени. На настоящий момент кохлеарная имплантация является единственным эффективным методом реабилитации у пациентов с тяжелой потерей слуха на фоне отосклероза, вне зависимости от генеза сенсоневрального компонента тугоухости [20, 186].

Успешность стапедопластики во многом зависит от опыта отохирурга и его владения различными методиками проведения операции, непосредственного течения операции, предоперационной подготовки пациента, инструментария и оснащения операционной, а также слаженной работы специалистов различных направлений на всех этапах лечения пациента [17, 34, 147]. Оценка результатов хирургического лечения, а также преимущества той или иной методики, обычно оцениваются по нескольким ключевым критериям: функциональному результату (при помощи тональной пороговой аудиометрии), развитию постоперационной



сенсоневральной тугоухости, степени вестибулярных реакций и наличием других осложнений [16]. Отечественными отохирургами предложено оценивать функциональный результат по величине постоперационного костно-воздушного интервала на речевых частотах (500-2000 Гц) тональной пороговой аудиометрии [7]. Зарубежные хирурги чаще используют показатель, предложенный Комитетом слуха и равновесия, а именно среднее значение тональных порогов на 4 частотах (pure-tone average 4, РТА4), который определяется как среднее арифметическое порогов на частотах 500, 1000, 2000 и 3000/4000 Гц (показатель рассчитывается отдельно для костной и воздушной проводимости, а также костно-воздушный интервал как разница между этими показателями [80]. В последние десятилетия для оценки результатов лечения все чаще стал использоваться критерий качества жизни [32, 33].

#### **1.6 Понятие качества жизни в медицине и его оценка в оториноларингологии**

Впервые термин «качество жизни» в медицинских публикациях употребил J.E. Ware в 1976 году [182]. При помощи данного понятия J.E. Ware пытался измерить состояние общего здоровья через социальные аспекты, а также через восприятие пациентом степени собственного благополучия. Концепция качества жизни в отечественной медицине существует с 1999 года и включает в себя непосредственно определение понятия, основных составляющих и направлений применения, а также методологии оценки и исследования данного показателя [32].

В начале 80-х годов были сформулированы основные параметры (физические, социальные, психологические, демографические, духовные и др.) и важнейшие критерии оценки качества жизни (эмоциональное и социальное функционирование, повседневная активность, проведение досуга и др.) [48, 104, 144]. Именно с этого момента подход к понятию здоровья стал осуществляться с двух сторон: 1) оценка объективных показателей, таких как заболеваемость, смертность, частота рецидивов, наличие ранних и отсроченных осложнений;

2) оценка субъективных показателей – в таком случае качество жизни выступает в роли восприятия пациентом степени собственного благополучия [32, 33].

На настоящий момент качество жизни является комплексным и обобщенным понятием, однако точного общепринятого определения до сих пор не существует. В соответствии с международным стандартом ISO 9000:2005 (на территории России аналогичен ГОСТ ISO 9000-2011) данный термин характеризуется как степень соответствия характеристик жизненных благ требованиям и ожиданиям людей [6]. При таком подходе при оценке учитываются общие и частные индикаторы (такие как плотность населения, рождаемость, смертность и т.д.), а также вводимые индексы (например, «индекс счастья», «индекс развития», «индекс благополучия» и др.) [3, 10].

По определению Всемирной организации здравоохранения (1999г.) под качеством жизни принято рассматривать оптимальное состояние и степень восприятия отдельными людьми и населением в целом того, как удовлетворяются их потребности в достижении благополучия и самореализации [189]. В данном аспекте качество жизни определяется физическими, социальными и эмоциональными факторами жизнедеятельности человека, имеющими для него важное значение и на него влияющими.

По определению А.А. Новик и соавт., качество жизни является интегральной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии [32, 33].

Ранее отношение врача и пациента строилось на принципе патернализма: неукоснительном следовании пациентом схемы лечения, предложенной врачом. В настоящее время все большую роль играет информированность пациентов, что позволяет увеличить комплаенс с врачом (т.е. добровольное следование пациента предписанному режиму лечения), что в свою очередь, несомненно, улучшает прогноз исхода лечения [190].

Формирование у человека точного представления о его заболевании, рисках, а также целесообразности использования отдельных процедур позволяют врачу

принимать решения, опираясь на партисипативность пациента, т.е. его непосредственном участии в процессе лечения и заинтересованности в наилучшем результате [96].

Значимость оценки качества жизни пациента возросла при укреплении принципов доказательной медицины в клинической практике и организации здравоохранения. Существует мнение, что данный показатель является одним из показателей качества оказания медицинской помощи, а именно ее социальной результативностью [11]. В клинической медицине концепция качества жизни позволяет оптимизировать стандарты уже существующих методов лечения, а также разрабатывать новые методы, принимая во внимание многие показатели, в том числе фармакоэкономические (стоимость/полезность, стоимость/эффективность и др.) [48].

Общепринятым методом оценки качества жизни являются так называемые опросники – сборники вопросов, предназначенные для получения оценок, выставляемых непосредственно пациентами (patient-reported outcomes) [176]. К оценкам, данным пациентом, относят качество жизни, субъективные симптомы и иные мнения больного, что обычно отражается при сборе анамнеза.

Основными критериями, которые предъявляются к опросникам, являются:

1. Валидность – способность измерить то, для чего был предназначен данный инструмент оценки;
2. Надежность, или воспроизводимость – способность давать неизменные результаты при отсутствии изменений в состоянии исследуемого пациента, т.е. вероятность получения одинаковых результатов при повторном измерении при условии неизменности и равенства остальных параметров состояния.
3. Чувствительность – способность отражать изменения симптомов, возникающие при изменении клинического статуса пациента. Для большинства исследований крайне необходимо, чтобы инструмент оценки был чувствителен к изменениям во времени [26].

При составлении опросников как инструментов оценки качества жизни задействованы различные варианты градации ответов. Чаще всего используются визуально-аналоговые и цифровые оценочные шкалы. Также довольно часто в основании опросника используется шкала Ликерта (Likert scale) – психометрическая шкала, где испытуемый оценивает степень своего согласия или несогласия с конкретным суждением или ситуационной задачей с выбором ответа в пределах от «полностью согласен» через нейтральную позицию до «полностью не согласен», от минимума до максимума. Для упрощения работы с данными и их дальнейшей статистической обработки в шкалы Ликерта вводят цифровые обозначения, соответствующие утверждениям, в диапазоне, равному разряду данной шкалы. Например, при наличии 5 вариантов ответа на вопрос, шкала будет пятиразрядной, а диапазон цифровых показателей может быть от -2 до +2 или от 1 до 5 [25]. Шкала Ликерта проста в построении и обеспечивает надежность даже при незначительном количестве задаваемых вопросов или суждений. При всем этом получаемые данные достаточно легко поддаются статистической обработке. Чаще всего в исследованиях используют пяти- и семиразрядные варианты шкал.

При рассмотрении опросников как одного из инструментов оценки качества жизни следует принимать такой показатель, как нозологическая специфичность. По данному критерию выделяют общие опросники, которые используются при различных заболеваниях и, как правило, имеют низкую специфичность, и специфические опросники, характерные для определенных групп болезней или конкретного отдельного заболевания [32]. Основным преимуществом нозологически специализированных опросников является учет особенностей течения заболевания, что позволяет динамически оценивать состояние пациента и оптимизировать качество оказания медицинской помощи [14, 49, 51].

Начало XXI века ознаменовало прогрессивный рост использования опросников и оценочных шкал для определения качества жизни в оториноларингологии. Первые исследования проводились в сфере ринологических заболеваний и онкологических процессов области головы и шеи. В настоящее

время наиболее используемыми в оториноларингологии являются опросники SF-36 (относится к группе общих шкал для определения состояния здоровья), SNOT-20/SNOT-22, NOSE (основаны на оценке выраженности клинических проявлений ринологических симптомов, в частности назальной обструкции) [26, 82, 118]. Одним из первых специализированных инструментов в отологии был предложен опросник NHIA (Hearing Handicap Inventory Adult) в середине 80-х годов [185]. Он был предназначен для оценки качества жизни у больных со снижением слуха различной этиологии. Затем появились более нозологически специфичные опросники CES, COMOT, COMQ-12 для оценки качества жизни больных хроническими гнойным средним отитом [18, 27, 128].

При оценке качества жизни пациентов с отологическими проблемами главными критериями обычно выступают ухудшение слуха, тиннитус, головокружение, наличие отделяемого из уха, давность процесса и частота рецидивов. Опросники, составленные по таким критериям, имеют ценность при лечении хронических форм отитов и в целом для оценки результатов реабилитации при заболеваниях уха. Однако, при отосклерозе зачастую отсутствуют такие проявления, как головокружение или наличие отделяемого из уха. Также пациент не всегда может точно определить давность процесса, т.к. снижение слуха обычно носит постепенный прогрессивный характер.

При изучении современной отечественной и зарубежной литературы было выявлено, что на данный момент существует только один опросник, специализированный для оценки качества жизни пациентов с отосклерозом. В 2017 году группой немецких авторов был предложен опросник SPOT-25 (Stapesplasty Outcome Test 25). В начале работы группой экспертов, занимающихся хирургией уха, была составлена  $\alpha$ -версия из 47 вопросов, которые отражали основные жалобы пациентов с отосклерозом или наиболее часто задавались специалистами при сборе анамнеза до и после лечения. Данный сборник вопросов был предложен группе пациентов с отосклерозом для заполнения за 1 день до плановой стапедопластики, а затем через 3 месяца после проводимого лечения. После статистической

обработки полученных данных было выявлено 25 основных вопросов для оценки качества жизни при отосклерозе. Именно эти вопросы вошли в окончательный вариант опросника SPOT-25 [93].

SPOT-25 представляет собой первый в мире нозологически специфичный инструмент оценки качества жизни у пациентом с отосклерозом. Он состоит из вопросов, которые условно можно разделить на 4 группы: оценка функции слуха (1-10 вопросы), влияние тиннитуса (11-13 вопросы), психическое состояние (14-19 вопросы) и социальные ограничения (20-24 вопросы). Последний пункт посвящен общей оценке влияния заболевания на качество жизни пациента (25 вопрос). В основе опросника лежит шкала Ликерта с разбросом от 0 (минимальное влияние на качество жизни) до 5 (максимальное влияние на качество жизни). Сумма полученных баллов после заполнения опросного листа проходит процедуру стандартизации преобразовывается в суммарный показатель качества жизни, который варьируется от 0 до 100, где 0 - минимальное влияние, 100 – максимальное ухудшение. Таким образом, чем ниже суммарный балл, тем лучше качество жизни. В результате исследований SPOT-25 признан валидным для определения качества жизни у пациентов с отосклерозом, т.к. коэффициент  $\alpha$ -Кронбаха составила 0,85, что говорит о хорошем уровне внутренней согласованности. Также, в ходе проведенных исследований выявлена высокая чувствительность и стабильность результатов [93, 116].

Однако, на настоящий момент существует ограниченное количество публикаций по использованию SPOT-25 в клинической практике, что несомненно указывает на необходимость продолжения исследований по применению данного опросника. Важным моментом в перспективе клинического использования является мультипопуляционная интеграция, основанная на способности достоверно оценивать качество жизни с учетом речевых норм нативных носителей языка данной популяции [40]. Наличие валидированного инструмента оценки качества жизни при отосклерозе, способного достоверно работать в различных языковых и культурных условиях, позволяет оценивать как течение исследуемого

заболевания, так и различные методики лечения, что в свою очередь позволяет сравнивать различные модели национальных систем здравоохранения.

Хирургическое лечение отосклероза входит в категорию высокотехнологичной медицинской помощи и может осуществляться за счет средств национальных программ в области здравоохранения и Программ государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи гражданам России [37]. Фармакоэкономический расчет целесообразности лечения включает в себя непосредственно финансовые затраты на проведение высокотехнологичных вмешательств и общего проводимого лечения, параметры выживаемости, частоту осложнений и рецидивов, а также данные о качестве жизни и показатель QALY (Quality Adjusted Life Year) – год жизни, прожитый с нормальным качеством жизни, т.е. свободный от симптомов или ограничений, связанных со здоровьем. Увеличение QALY и улучшение качества жизни после проведенного лечения служит обоснованием для выполнения дорогостоящих высокотехнологичных видов медицинской помощи [32].

## 1.7 Резюме

Развитие методик хирургического лечения пациентов с отосклерозом, развитие технологий изготовления протезов слуховых косточек и кохлеарных имплантов, а также перспективы использования медикаментозной терапии обуславливают актуальность исследования выбранной нами темы. При оценке результатов лечения не всегда принимается во внимание такой параметр, как качество жизни конкретного пациента с отосклерозом. Также существует проблема несоответствия между оценкой состояния пациентом, чаще всего опирающимся на свои внутренние ощущения и переживания, и врачом, который руководствуется данными анамнеза и диагностическими исследованиями. Таким образом, определяется необходимость поиска критерия и инструмента оценки состояния пациента и результатов проведенного лечения с учетом параметра, способного

оценить индивидуальную оценку самоощущений пациента. К данному параметру можно отнести такой критерий, как качество жизни пациента.

Настоящее исследование является важным шагом для развития SPOT-25 в качестве инструмента по оценке качества жизни у русскоговорящих пациентов с отосклерозом. Языковая адаптация и валидация, проведенные с использованием международной методологии, позволят русифицированной версии опросника SPOT-25 не только более точно оценивать состояния отдельно взятого пациента, но и стать единым международным инструментом оценки результатов, понятным для ученых различных стран.



## **ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, МАТЕРИАЛОВ И ИСПОЛЬЗОВАННЫХ МЕТОДОВ**

В рамках данного научно-квалификационного исследования были обследованы 105 человек, из них 65 больных отосклерозом и 40 здоровых добровольцев. Все пациенты находились под амбулаторным наблюдением в Клинике болезней уха, горла и носа или проходили плановое хирургическое лечение в оториноларингологическом отделении Университетской клинической больницы №1 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с июня 2020 по июль 2022 года.

Все пациенты основной группы (50 человек) проходили хирургическое лечение в рамках квот на оказание высокотехнологичных видов медицинской помощи в соответствии с перечнем, установленным Постановлением Правительства РФ от 08.12.2017 № 1492 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов», Постановлением Правительства РФ от 28.12.2020 №2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».

### **2.1 Анализ формирования групп наблюдения пациентов, критерии включения, невключения и исключения из клинического исследования**

В ходе работы нами были сформированы несколько групп наблюдения и исследования пациентов, а именно:

- **Группа 1 (основная) – пациенты с отосклерозом**

В основную группу были включены 50 человек с клинически диагностированным отосклерозом от 18 до 62 лет, средний возраст 44 (37;49) года. В данной группе было 13 мужчин и 37 женщин (26% и 74% соответственно).

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола старше 18 лет с клинически диагностированным отосклерозом, подписавшие добровольное информированное согласие и направленные на хирургическое лечение в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи; интактная барабанная перепонка при отоскопии; по данным аудиометрии - наличие костно-воздушного интервала не менее 20 дБ (РТА4), по данным акустической импедансометрии – тимпанометрическая кривая типа А, отсутствие стапедиальных рефлексов; интраоперационное подтверждение фиксации стремени.

Критерии невключения: отказ пациента от участия в исследовании, в том числе отказ подписать добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании; возраст младше 18 лет; установленные неотосклеротические причины снижения слуха; костно-воздушный интервал менее 20 дБ (РТА4); наличие сопутствующей соматической патологии, являющейся противопоказанием к проведению планового хирургического вмешательства; беременность и период кормления грудью; иммунодефицитные состояния.

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании после подписания добровольного информированного согласия; интраоперационное выявление неотосклеротических причин снижения слуха.

- **Группа 2 – группа пилотного тестирования**

Для проведения пилотного тестирования и процедуры тест-ретеста были включены 15 человек с предположительно диагностированным отосклерозом, отказавшихся от хирургического лечения или находящихся в ожидании высокотехнологичной медицинской помощи, от 18 до 65 лет. Данную группу исследования составили 3 мужчины и 12 женщин, средний возраст – 39 (31; 48,5) лет.

- **Группа 3 - группа здоровых добровольцев**

При работе с опросником SPOT-25 для изучения внутренних свойств его русскоязычной версии в исследование была включена группа здоровых

добровольцев, общей численностью 40 человек, из них 15 мужчин (37,5 %) и 25 женщин (62,5 %).

Критерии включения: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 30 до 60 лет, подписавшие информированное согласие; готовность и способность ответить на вопросы теста, изложенные в протоколе исследования; хорошее понимание русского языка, подтверждаемое опросом добровольца (человек должен быть либо носителем русского языка, либо опытным пользователем, понимающим все услышанное или прочитанное с легкостью, свободно и точно выражающим свои мысли на любые темы (эквивалент уровня C2 Общевропейской системы CEFR).

Критерии невключения: наличие установленного заболевания ушей; предыдущие хирургические операции на ушах; языковые затруднения, которые могут помешать заполнению опросника; неспособность добровольца воспринимать и выполнять инструкции исследователя, в том числе отказ от подписания информированного согласия.

Возрастной диапазон для группы здоровых добровольцев отличается от возрастного диапазона в группе пациентов. По данным нескольких крупных когортных исследованиях, средний возраст пациентов с отосклерозом на момент первичной операции на стремени составляет от 39 до 47 лет (с отклонением 11-15 лет) [69, 112, 180]. Также известно, что частота встречаемости среди женщин выше, чем у мужчин. Все вышеперечисленное нашло отражение при конечном половом и возрастном формировании данной группы наблюдений.

## **2.2 Дизайн и структура исследования**

В ходе научно-квалификационной (диссертационной) работы было последовательно выполнено несколько исследований в соответствии с изначально поставленными задачами.

Первым этапом нами была проведена процедура двойного перевода текста опросника SPOT-25 с немецкого на русский язык, согласно Международным

требованиям кросс-культурной адаптации. После успешного прохождения полной процедуры перевода русскоязычная версия опросника SPOT-25 предлагалась для прохождения анкетирования различным группам наблюдения.

Все лица из группы здоровых добровольцев (40 человек) заполнили опросник SPOT-25 после подписания информированного согласия участия в исследовании. Группе из 15 здоровых добровольцев, выбранных случайным образом, было предложено повторно заполнить текст опросника через 14 дней после первичного заполнения («тест-ретест» контроль) для дальнейшего определения воспроизводимости русскоязычной версии SPOT-25. Полученные результаты помогли изучить основные внутренние характеристики опросника среди здоровой популяции.

Вторым этапом была сформирована группа пациентов с отосклерозом в объеме 15 человек для проведения процедуры пилотного тестирования. Через 14 дней после первичного заполнения всем пациентам из данной группы было предложено повторно пройти анкетирование SPOT-25 («тест-ретест» контроль).

Третьим этапом производилось изучение характеристик опросника у лиц с клинически диагностированным отосклерозом, а также корреляции этих значений с субъективными данными, данными анамнеза, осмотра и результатами инструментальных исследований. Для этого все больные отосклерозом, включенные в основную группу наблюдения, заполняли опросник SPOT-25 до операции.

Четвертым этапом мы исследовали динамику состояния после проведенного хирургического лечения в объеме поршневой стапедопластики с установкой титанового протеза стремени. Для этого оценивались объективные и субъективные показатели, данные анкетирования SPOT-25 и результаты контрольных тональных пороговых аудиометрий при выписке из стационара (7-10 дней после операции), а также через 1 и 6 месяцев после проведенного хирургического лечения. Стоит отметить, что из-за территориальных особенностей проживания лиц основной группы, сложной эпидемиологической обстановки во время пандемии COVID-19,

а также личностных характеристик некоторых пациентов, отдаленные результаты через 6 месяцев удалось зарегистрировать не у всех пациентов.

Пятым этапом исследования определялись возможности использования опросника SPOT-25 как инструмента прогнозирования исходов хирургического лечения в отдаленном послеоперационном периоде. Для этого оценивались результаты анкетирования на дооперационном периоде, при выписке из стационара, а также через 1 и 6 месяцев после перенесенной стапедопластики. Для исследования возможностей прогнозирования нами использованы методы построения линейной и логистической регрессии, а также ROC-анализ. Структура клинического исследования представлена графически на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн и структура клинического исследования

## **2.3 Методы исследования пациентов**

### **Сбор анамнеза**

При обследовании пациентов выявляли жалобы (снижение слуха, ушной шум, головокружение, расстройство равновесия), собирали анамнез заболевания (давность процесса, особенности течения и прогрессирования состояния; снижение слуха у ближайших родственников; эпизоды кори или проведение вакцинации против кори; количество беременностей и родов (у женщин); наличие ранее перенесенной стапедопластики, ношение слуховых аппаратов) и общий анамнез (хронические заболевания, наличие черепно-мозговых травм, предыдущие вмешательства на ЛОР-органах, кроме стапедопластики).

Отдельно уделялось внимание субъективному восприятию заболевания самим пациентом, а также степени влияния состояния на повседневную жизнь пациента.

### **Лабораторные исследования**

Список лабораторных исследований был составлен в соответствии с федеральными стандартами оказания плановой медицинской помощи в условиях оториноларингологического стационара, в том числе ПЦР на выявление РНК вируса SARS-CoV-2 (COVID-19).

### **Осмотр ЛОР-органов**

Стандартное исследование ЛОР-органов включало в себя: переднюю риноскопию, эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки, фарингоскопию, непрямую ларингоскопию, отоскопию, отомикроскопию с использованием микроскопов Carl Zeiss «Pico» (Германия).

### **Инструментальные исследования**

У всех пациентов проводилась постановка камертональных проб (Вебера, Ринне, Федеричи) с использованием стальных камертонов (KaWe, Германия) без демпферов с частотами С125, С256 и С512.

Всем пациентам в основной группе проводилось аудиологическое обследование, включавшее в себя тональную пороговую аудиометрию, акустическую импедансометрию. Исследования слуха проводились в условиях специализированной сурдокамеры.

Аудиологическое обследование проводилось с использованием клинических аудиометра и импедансометра (оба - GSI/ Grason-Stadler, США).

Компьютерная томография височных костей была выполнена пациентам со снижением слуха (всем, кроме здоровых добровольцев). Томография выполнялась на догоспитальном этапе. Данные томографии учитывались при планировании хирургического лечения, а также для исключения сочетанной патологии.

### **Анкетирование**

В качестве инструмента для оценки качества жизни пациентов с отосклерозом был использован опросник SPOT-25 (Stapesplasty Outcome Test-25). Русскоязычная версия опросника, как и оригинальный немецкий вариант, состоит из 25 вопросов, каждый из которого может быть охарактеризован и оценен по шкале от 0 до 5, где «0» - минимальное влияние на субъективное состояние, «5» - максимальное влияние на субъективное состояние. Все вопросы условно подразделяются на 4 категории: функция слуха (1 – 10 вопросы), шум в ушах (11 – 13 вопросы), психическое состояние (14 – 19 вопросы), социальные ограничения (20 – 24 вопросы) и заключительный вопрос, оценивающий общее состояние качества жизни.

Нами было получено разрешение авторов опросника SPOT-25 на использование всех версий опросника в научных и клинических целях без дальнейшего конфликта интересов.

Выбор данного опросника основан на том, что он является первым валидированным специализированным опросником для оценки качества жизни пациентов с отосклерозом. В аналогичных исследованиях, проведенных группами исследователей в Германии и Нидерландах с использованием немецкой и

голландской версиями опросника, получены статистически значимые результаты. Полный текст оригинала опросника SPOT-25 на немецком языке представлен в приложении А. Полнотекстовый вариант SPOT-25 на русском языке представлен в приложении Б.

## **2.4 Методы хирургического лечения**

Все хирургическое лечение проводилось на базе Клиники болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и оториноларингологического отделения УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Операции проводились под местной анестезией и эндотрахеальным наркозом с использованием микроскопов Carl Zeiss «S7/OPMI Sensera» (Германия).

Всем пациентам выполнялась поршневая стапедопластика с установкой титанового протеза стремени модели К-пистон (КУРЦ, ООО «ГЕЛИОС-МЕДИКАЛ», Россия). Средства ассистенции в виде моторной системы с микробором (Skeeter Otologic Drill System, Medtronic Xomed Headquarters, США) и система CO<sub>2</sub>-лазера с флешсканером (Lumenis, США) применялись на усмотрение оперирующего хирурга.

### **Поршневая стапедопластика:**

Операция выполнялась интрамеатально с формированием доступа к среднему уху по S.Rosen. После открытия барабанной полости производилась ревизия с оценкой состояния слизистой оболочки, наличия рубцового процесса, подвижности отдельных элементов цепи слуховых косточек, особенности строения основных анатомических ориентиров. При недостаточной степени визуализации области ниши окна преддверия проводилось моделирование костных навесов при помощи долота или костных ложек, после чего определялись анатомические особенности ниши окна преддверия, возможные локализации отосклеротических



очагов, состояние тимпанального отдела канала лицевого нерва. Все полученные данные влияли на дальнейший выбор отохирургом методики выполнения стапедопластики.

После определения фиксации стремени производилось пересечение сухожилия *m. stapedius* (может осуществляться как при помощи холодных инструментов, так и при помощи различных типов лазерных средств ассистенции). Затем происходила дезартикуляция наковальне-стременного сочленения. Перелом ножек стремени позволял убрать арку стремени и получить доступ к его основанию. Фенестрация основания проводилась как классическими инструментами, так и современными системами, такими как микробор или СО<sub>2</sub>-лазер. Использование средств ассистенции создается перфорация строго заданных размеров, что сложнее выполнить при работе классическими инструментами.

В дальнейшем в сформированное отверстие устанавливается протез стремени с фиксацией на длинном отростке наковальни. Материал изготовления протеза, способ его крепления на наковальне зависит от производителя данного протеза. Также каждый протез имеет четко обозначенные диаметр погружаемой в преддверие части и общую длину изделия. Место установки протеза герметизируется с использованием различных материалов, например, аутожир, аутовена и др. В данной работе использовались титановые протезы системы К-пистон (КУРЦ, ООО «ГЕЛИОС-МЕДИКАЛ», Россия) с четко обозначенными рабочими параметрами (длина изделия, диаметр погружаемой колбы), что характеризует повторяемость титановых протезов в рамках научного исследования.

После установки протеза проверяется подвижность протеза, целостность и состоятельность цепи слуховых косточек, а также Drop-рефлекс. После чего меатотимпанальный лоскут укладывается в физиологическое положение, фиксируется полосками медицинского силикона и мягкой тампонадой наружного слухового прохода гемостатической губкой.

## **2.5 Наблюдение в послеоперационном периоде**

В течение 10 дней послеоперационного периода пациенты находились в условиях оториноларингологического стационара, где выполнялись ежедневный контроль общесоматического состояния, локального статуса пациента, а также проводился туалет и перевязки послеоперационной области. На 7-8 сутки после операции из наружного слухового прохода удалялась гемостатическая губка и полоски медицинского силикона. На 9-10 день после операции проводилась контрольная тональная пороговая аудиометрия и заполнение опросника SPOT-25. Через 1 месяц после операции пациента приглашали на контрольный осмотр, проведение контрольной тональной пороговой аудиометрии и заполнения опросника SPOT-25. Через 6 месяцев после операции пациента повторно приглашали на осмотр, проведение контрольной аудиометрии и заполнение опросника SPOT-25.

## **2.6 Методы статистической обработки**

Накопление результатов научно-квалификационной работы выполнялось путем заполнения участниками исследования распечатанных опросных листов, а также внесением первичных данных наблюдений в индивидуальную карту пациента. Все полученные данные были собраны в сводные таблицы с использованием прикладной программы (Microsoft Excel, версия 16.0.12527). Для дальнейшей статистической обработки весь массив информации был разделен на несколько сводных таблиц: группа основного исследования, группа пилотного тестирования, группа здоровых добровольцев. Для первичного анализа данных использовалась программа Microsoft Excel, статистическая обработка выполнялась при помощи программы IBM SPSS 26.0. Для лучшей визуализации полученных результатов анализа построены частотные гистограммы для различных параметров.

При определении предполагаемого как достаточного объема выборки для исследуемых групп мы опирались опыт зарубежных коллег, работавших как с

оригинальной версией опросника SPOT-25, так и кросс-культурным аналогом на голландском языке [148], а также значение, вычисляемое по формуле:

$$N = \left( \frac{Z \times \sigma}{W} \right),$$

где  $Z$  – стандартизованная оценка выбранного уровня значимости (для данного исследования выбран 95% уровень значимости, которому соответствует значение  $Z= 1.96$ ),  $\sigma$  – среднеквадратичное отклонение,  $W$  – предельная ошибка показателя.

Для всех групп наблюдения основные описательные статистики включали в себя ряды количественных и порядковых признаков, их процентные доли, а также ошибки, определенные на основе среднеквадратичного отклонения. Дополнительные описательные статистики включали в себя определение минимальных и максимальных значений, а также средних (в случае нормального распределения) и медианных (в случае отсутствия нормального распределения) количественных значений. Определялись дисперсия, стандартное отклонение, взвешенные средние и сгибы Тьюки.

Стоит отметить, что при работе с группой здоровых добровольцев отмечались моменты, связанные непосредственно с текстом опросного листа, например, четкость построения вопроса, возможность получения оценочного ответа, а также стилистические особенности, характерные для русскоязычного текста. При обработке результатов анализировались как общие данные опросного листа, так и тематические категории вопросов по отдельности.

При анкетировании пациентов с отосклерозом анализировались как общие данные опросного листа, так и отдельные тематические категории для выявления сложности восприятия вопросов и неоднозначности формулировок при заполнении опросника лицами с патологией, являющейся превалирующей в данном исследовании.

Для пациентов с отосклерозом отдельным параметром наблюдения была приверженность выбранной тактике лечения и условий участия в исследовании

(контрольные посещения через 1 и 6 месяцев после проведенного хирургического лечения).

Для парных сравнений категорий вопросов при нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента. При отсутствии нормального распределения был использован непараметрический критерий U Манна-Уитни. Для проверки характера распределения в группах общей оценки SPOT-25 и отдельных категорий вопросов проводился анализ с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова.

Для определения степени внутренней согласованности опросника SPOT-25 использован метод определения  $\alpha$ -Кронбаха. Интерпретация данного показателя осуществлялась согласно значениям таблицы 3.

Таблица 3 – Распределение значений коэффициента  $\alpha$ -Кронбаха

<b>Значение <math>\alpha</math>-Кронбаха</b>	<b>Интерпретация надежности</b>
$\leq 0,5$	недостаточная
$> 0,5$	плохая
$> 0,6$	сомнительная
$> 0,7$	достаточная
$> 0,8$	хорошая
$> 0,9$	очень хорошая

Для определения такого показателя, как надежность опросника, был использован метод «тест-ретест». Первичные и повторно заполненные опросные листы (как по общей заполняемости, так и по отдельным категориям вопросов) попарно сравнивались с использованием внутриклассового коэффициента корреляции (ICC), для которого были дополнительно определены границы доверительного интервала, а также F-критерии Фишера. Интерпретация ICC выполнялась по рекомендациям Koo & Li. Основные значения представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Степени внутриклассового коэффициента корреляции ICC (по Koo &amp; Li)

<b>Значение</b>	<b>Внутриклассовая корреляция</b>
> 0.9	отличная
0.75 – 0.89	хорошая
0.5 – 0.74	умеренная
< 0.5	слабая

Одним из направлений был внутригрупповой сравнительный анализ, который проводился с использованием непараметрического критерия U Манна-Уитни (с оценкой доверительного интервала по методу разности медиан Ходжеса-Лемана), а также  $\chi^2$  Пирсона с поправкой на непрерывность. Для оценки различий в динамике переменных, распределение которых отличалось от нормального, применялся непараметрический критерий Вилкоксона. Для оценки силы связи между категориальными переменными использовалась статистика V Крамера. Интерпретация значений V Крамера проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker, основные значения которых приведены в таблице 5.

Таблица 5 - Интерпретация значений критерия V Крамера

<b>Значения критерия</b>	<b>Сила взаимосвязи</b>
> 0,25	очень сильная
> 0,15	сильная
> 0,10	средняя
> 0,05	слабая
0	отсутствует

Исходя из данных отечественной литературы объективным критерием при оценке результата стапедопластики считается уровень сохраняющегося послеоперационного костно-воздушного интервала в речевом диапазоне частот: полное сокращение КВИ или сохранение КВИ менее 10 дБ считается отличным

результатом, от 10 до 20 дБ – хорошим, от 20 до 30 дБ – удовлетворительным, более 30 дБ – неудовлетворительным. Зарубежные коллеги для оценки аудиологических показателей используют индекс РТА4. Для проведения более точного анализа полученных данных в данном исследовании мы использовали оба способа оценки аудиологических данных.

При проведении анализа корреляции между результатами анкетирования при помощи SPOT-25 и аудиологическими данными (РТА4) использовались коэффициенты корреляции Пирсона (при нормальном распределении) и Спирмена (при отсутствии нормального распределения). Интерпретация коэффициентов корреляции выполнялась по рекомендациям Dancey & Reidy. Основные значения показателей представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Интерпретация коэффициентов корреляции (по Dancey & Reidy)

<b>Характеристика корреляции</b>	<b>Прямая</b>	<b>Обратная</b>
Нулевая	0	0
Слабая	0.1 – 0.3	-0.1 – -0.3
Средняя	0.4 – 0.6	-0.4 – -0.6
Сильная	0.7 – 0.9	-0.7 – -0.9
Полная	1	-1

В ходе данного исследования мы попытались вычислить возможность прогнозирования отдаленных результатов лечения на основе SPOT-25 при помощи методов линейной и логистической регрессий.

Математическая модель линейной регрессии представлена в виде

$$SPOT_{out} = \beta_1 \times SPOT_{in} + \beta_2 \times HL + C,$$

где  $SPOT_{out}$  – оценка состояния после операции,  $SPOT_{in}$  – оценка состояния до операции, HL – hearing loss/снижение слуха (0 – односторонняя, 1 – двусторонняя), C – константа.

Валидность предикторов и константы в уравнении линейной регрессии оценивались при помощи коэффициента детерминации  $R^2$ , а также уровней значимости t-критериев.

Для вычисления линейной регрессии нами были сформированы группы зависимых и независимых переменных, отображенных в таблице 7.

Таблица 7 - Группы переменных линейной регрессии

<b>Зависимые переменные</b>	<b>Независимые переменные (предикторы)</b>
оценка SPOT-25 при выписке	оценка SPOT-25 до операции и HL
оценка SPOT-25 – визит 2	оценка SPOT-25 при выписке и HL
оценка SPOT-25 – визит 3	оценка SPOT-25 через 1 месяц после операции и HL
оценка SPOT-25 – визит 3	оценка SPOT-25 при выписке и HL

где HL - hearing loss/снижение слуха (0 – односторонняя, 1 – двусторонняя).

Математическая модель логистической регрессии представлена в виде следующей зависимости

$$Z = \beta_1 \times SPOT_{in} + \beta_2 \times HL + C,$$

где  $Z$  – показатель регрессии,  $SPOT_{in}$  – оценка качества жизни до операции, HL/hearing loss - снижение слуха (0 – одностороннее, 1 – двустороннее),  $C$  – константа.

Соответственно, вероятность наступления субъективного положительного результата можно рассчитать по формуле

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}} \times 100\% ,$$

где  $p$  – вероятность наступления субъективного положительного результата,  $Z$  – показатель регрессии.

Построение логистической регрессии выполнялось с предварительным определением валидных предикторов в рамках выбранной модели. Основными критериями выбора служили значимости  $p$  коэффициентов  $\beta$  предикторных переменных, а также коэффициента детерминации  $R^2$  Нэйджелкерка, показывающего долю влияния предикторов на дисперсию зависимой переменной. Согласованность модели определялась с использованием критерия Хосмера-Лемешева. Гипотеза о согласованности модели принималась при  $p > 0,05$ .

Чувствительность и специфичность предикторов определялись методом ROC-анализа с определением AUC (площадь под кривой ROC). Качество выбранной модели интерпретировалось согласно таблице 8.

Таблица 8 - Оценка качества модели AUC

<b>AUC</b>	<b>Качество модели</b>
0.9 - 1	отличное
0.8 - 0.89	очень хорошее
0.7 - 0.79	хорошее
0.6 - 0.69	среднее
0.5 - 0.59	посредственное



### ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, УЧАСТВОВАВШИХ В ИССЛЕДОВАНИИ

В рамках нашего исследования были сформированы три группы наблюдения:

- 1) здоровые добровольцы;
- 2) группа пилотного тестирования;
- 3) основная группа наблюдения – пациенты с отосклерозом.

Сводная характеристика респондентов, участвовавших в исследовании, представлена в таблице 9.

Таблица 9 - Сводная характеристика респондентов, участвовавших в исследовании

Группа	Общее количество пациентов	из них:		ДД	СКО	ОПД	Возраст участников		
		мужчины	женщины				средний возраст	Q1	Q3
ЗД	40	15	25	0,076546	0,076546	7,7	36	31	37,5
ПТ	15	3	12	0,010667	0,103279	10,3	39	31	48,5
ОГ	50	13	37	0,003848	0,062032	6,2	44	37	49

*ЗД – здоровые добровольцы; ПТ – группа пилотного тестирования; ОГ – основная группа; ДД – дисперсия доли; СКО – среднеквадратичное отклонение; ОПД – ошибка процентной доли; Q1 и Q3 – первый и третий квартиль.*

В группу здоровых добровольцев были включены 40 человек, из них мужчин – 15 ( $37,5 \pm 7,7$ ) и женщин – 25 ( $62,5 \pm 7,7$ ). Средний возраст добровольцев составил 36 (31; 37,5) лет. Все добровольцы не предъявляли жалобы на снижение слуха, отрицали эпизоды отитов в анамнезе, а также подтвердили отсутствие ранее проводимого отохирургического лечения.

В группу пилотного тестирования вошли 15 пациентов с отосклерозом, отказавшиеся от хирургического лечения или находящиеся в ожидании плановой госпитализации. Группа состояла из 12 женщин ( $80 \pm 10,3$ ) и 3 мужчин ( $20 \pm 10,3$ ), средний возраст составил 39 (31; 48,5) лет. Все пациенты отмечали снижение слуха, из них 7 ( $46,7\% \pm 12,9$ ) беспокоило одностороннее снижение, 8 ( $53,3\% \pm 12,9$ ) –

двустороннее. 14 человек (93,3%) предъявляли жалобы на шум в ушах. Ни один из респондентов не отмечал эпизодов головокружения.

В основную группу вошли 50 пациентов с отосклерозом, из них 13 мужчин ( $26 \pm 6.2$ ) и 37 женщин ( $74 \pm 6.2$ ). Средний возраст пациентов составил 44 (37;49) года. Все пациенты отмечали снижение слуха, при этом одностороннее снижение отмечали 22 человека ( $44 \pm 7$ ), двустороннее – 28 человек ( $56 \pm 7$ ). Присутствие ушного шума отмечали 45 человек ( $90 \pm 4,2$ ). Никто из пациентов основной группы не отмечал вестибулярных изменений или эпизодов головокружения (Таблица 10). На момент включения в исследование имели в анамнезе ранее выполненную одностороннюю стапедопластику 13 пациентов ( $26 \pm 6,2$ ) Пациенты, поступившие для ревизионного вмешательства, не включались в исследование.

Таблица 10 - Данные об основных жалобах пациентов с отосклерозом в основной группе наблюдения

Жалобы	из них:		ДД	СКО	ОПД
	мужчины	женщины			
Одностороннее снижение	3	19	0,0053531	0,073165	7,3
Двустороннее снижение	10	18	0,0081997	0,090552	9,1
Ушной шум	11	34	0,004104	0,064064	6,4

где ДД – дисперсия доли, СКО – среднеквадратичное отклонение, ОПД – ошибка процентной доли

Для большей визуализации соотношения полученных параметров отражены в рисунках 2 и 3.

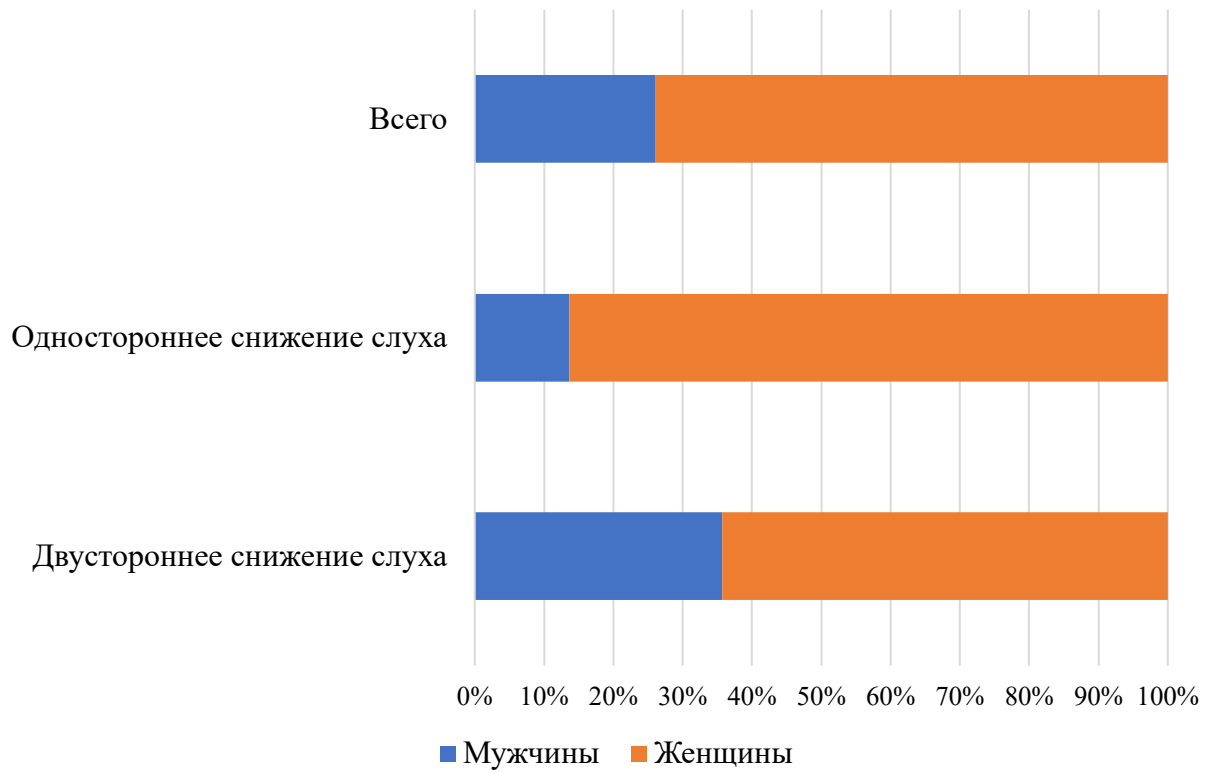


Рисунок 2 - Данные о снижении слуха у пациентов с отосклерозом

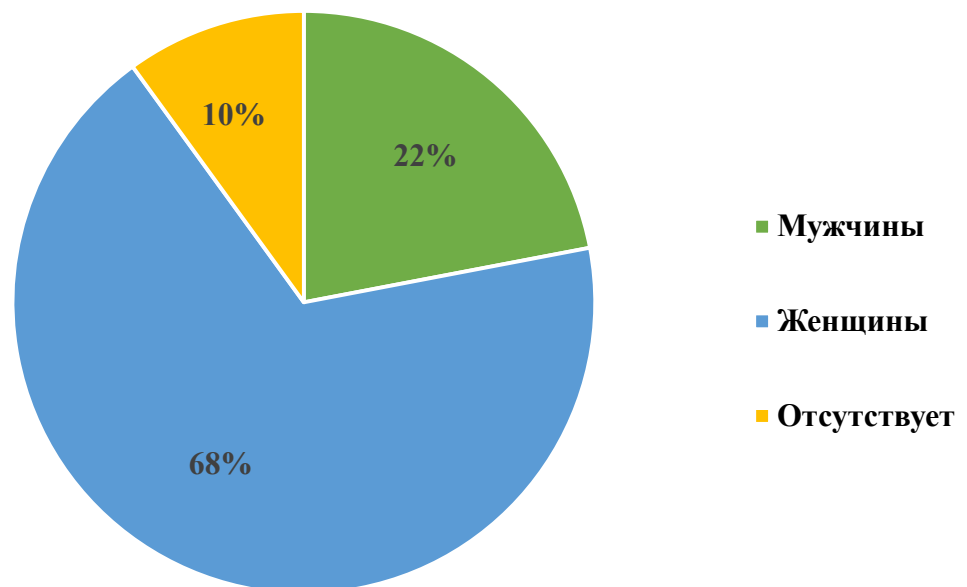


Рисунок 3 - Встречаемость ушного шума у пациентов с отосклерозом

На момент включения степень снижения слуха со стороны предполагаемого вмешательства варьировалась от I до IV (рисунок 4). У пациентов до хирургического лечения не встречались показатели нормального слуха, а также глухоты (Таблица 11).

Таблица 11 - Степень снижения слуха у пациентов основной группы до проведения стапедопластики

Степень снижения слуха	Количество пациентов и процентное соотношение
Норма	0
I	11 (22 ± 5,9%)
II	25 (50 ± 7,1%)
III	12 (24 ± 6,0%)
IV	2 (4 ± 2,8%)
Глухота	0

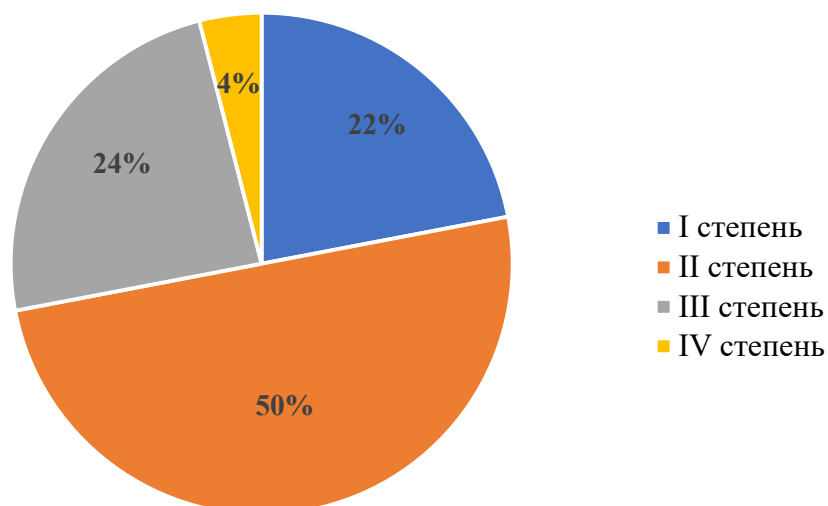


Рисунок 4 - Степени снижения слуха у пациентов основной группы до проведения стапедопластики

Всем пациентам основной группы была выполнена поршневая стапедопластика с установкой титанового протеза модели К-пистон (КУРЦ, ООО

«ГЕЛИОС-МЕДИКАЛ», Россия). Установленные протезы имеют размеры 0,4 x 4,5 мм, что дает абсолютную повторяемость протезов в рамках исследования.

Тампонада наружного слухового прохода сохранялась в течение 5 - 9 дней. В ходе наблюдений мы выявили, что оптимальным сроком нахождения тампонады наружного слухового прохода является 7 дней, а прохождение контрольной тональной пороговой аудиометрии – на 2 сутки после удаления тампонады. После проведения аудиологического контроля мы предлагали пациентам заполнить опросный лист SPOT-25 для выявления уровня качества жизни в позднем послеоперационном периоде. Аналогичная процедура контроля выполнялась через 1 и 6 месяцев после перенесенной стапедопластики.

Одной из основных целей нашего исследования было оценка качества жизни пациентов с отосклерозом. Для этого нам было необходимо выполнить первым этапом адаптацию опросника SPOT-25 для русскоязычной популяции с соблюдением социокультурных традиций и этнолингвистических особенностей.

#### ГЛАВА 4. АДАПТАЦИЯ ОПРОСНИКА SPOT-25

В начале данного исследования перед нами стояла задача провести процедуру перевода оригинальной версии опросника SPOT-25 на русский язык в соответствии со всеми международными стандартами кросс-культурной адаптации. Для работы над переводом привлекались независимые переводчики с уровнями владения русским и немецким языками C1 и выше (по Общеввропейской системе CERF). Для проведения кросс-культурной адаптации и дальнейшей работы с русскоязычной формой опросника нами было получено разрешение на использование SPOT-25 от коллектива авторов оригинальной версии опросника в лице руководителя группы, профессора Томаса Цанерта (Дрезден, Германия).

Процедура создания русской версии опросника осуществлялась таким образом, чтобы финальная версия сохранила эквивалентность оригиналу, но вместе с этим была адаптирована к этнолингвистическим особенностям русскоговорящей популяции. Для этого в начале двумя профессиональными переводчиками, поочередно и независимо друг от друга, был выполнен прямой перевод опросника на русский язык. Обе версии перевода были проанализированы и согласованы между собой, а также с исходной версией опросника. Итоговая согласованная версия подверглась двойному обратному переводу независимыми друг от друга специалистами. Полученные в результате обратного перевода версии подверглись сравнению между собой, а также с исходной оригинальной версией опросника. По заключению специалистов, процедура полного обратного перевода была признана успешной. В результате перевода получена русская версия опросника, которая эквивалентна оригиналу в функциональном и структурном плане. Для статистического подтверждения данных заключений, а также оценки психометрического соответствия оригинальному инструменту оценки качества жизни, нами были проведены несколько серий наблюдений.

В проведении когнитивного дебрифинга (тестирования фокусной группы с учетом мнения пациентов) русской версии SPOT-25 участвовали респонденты - носители русского языка, что приравнивается к уровням C1-C2 владения языком

(по Общеввропейской системе CERF). Целью дебрифинга являлась проверка соответствия изучаемой версии SPOT-25 языковым традициям и этнолингвистическим особенностям популяции. Как в группе здоровых добровольцев, так и в группе пилотного тестирования оценивались приемлемость текста опросного листа, понятность утверждений и формулировок, ясность оценочной шкалы для пациентов и легкость при оценке той или иной проблемы. Данные показатели анализировались на основании субъективной оценки респондентов после пройденного анкетирования.

Общее количество заполненных опросных листов в группе здоровых добровольцев составило 40, из них все валидные, пропущенных опросных листов не наблюдалось. Все респонденты отметили понятность вопросов, представленных в русскоязычной версии опросника SPOT-25. Основные результаты, полученные в данной группе, представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Результаты анкетирования SPOT-25 в группе здоровых добровольцев

Параметры		Вопросы SPOT-25					E
		Q1-Q10	Q11-Q13	Q14-Q19	Q20-Q24	Q25	
Среднее значение		1,05	0,15	0,13	0	0	1,33
Медиана		1,00	0	0	0	0	1,00
Стандартное отклонение		1,06	0,36	0,40	0	0	1,27
Дисперсия		1,13	0,13	0,16	0	0	1,61
Диапазон		3	1	2	0	0	4
Минимум		0	0	0	0	0	0
Максимум		3	1	2	0	0	4
Процентили	25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	50	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
	75	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00

Общее количество первичных заполненных опросных листов в группе пилотного тестирования составило 15. Все анкетирования валидные, незаполненные опросные листы отсутствовали, пропущенных вопросов не

наблюдалось. Пациенты с отосклерозом подтвердили четкость утверждений и их прямое отношение к исследуемому заболеванию. Ни один из респондентов не отметил неприемлемых вопросов. Данные первичного анкетирования группы пилотного тестирования представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Первичные анкетирования SPOT-25 в группе пилотного тестирования

Параметры		Вопросы SPOT-25					E
		Q1-Q10	Q11-Q13	Q14-Q19	Q20-Q24	Q25	
Среднее значение		29,07	7,87	18,53	14,33	3,87	73,67
Стандартная ошибка среднего значения		1,77	1,10	0,98	1,44	0,19	3,79
Медиана		28,00	10,00	19,00	16,00	4,00	72,00
Стандартная отклонение		6,86	4,27	3,80	5,59	0,74	14,69
Дисперсия		47,07	18,27	14,41	31,24	0,55	215,81
Диапазон		26	12	16	19	3	44
Минимум		18	0	9	3	2	50
Максимум		44	12	25	22	5	94
Процентили	25	23	2	17	8	4	63
	50	28	10	19	16	4	72
	75	35	11	21	19	4	87

Для анализа воспроизводимости опросника 30 человек (по 15 человек из групп здоровых добровольцев и пилотного тестирования) прошли процедуру «тест-ретест» через 14 дней после первичного заполнения SPOT - 25. По результатам определения коэффициента внутриклассовой корреляции (ICC) с границами доверительного интервала (ДИ 95%;  $p < 0,01$ ) степень корреляции определяется как отличная как для отдельных групп вопросов, так и для общего результата опросного листа (согласно рекомендациям Коо & Ли). Сводные данные представлены в таблице 14 (стр. 65).



Таблица 14 - Показатели внутриклассовой корреляции (ICC) процедуры

Параметры		Вопросы SPOT-25											
		Q1-Q10		Q11-Q13		Q14-Q19		Q20-24		Q25		E	
		EM	CM	EM	CM	EM	CM	EM	CM	EM	CM	EM	CM
Внутриклассовая корреляция <sup>b</sup>		0,996 <sup>a</sup>	0,998 <sup>c</sup>	0,998 <sup>a</sup>	0,999 <sup>c</sup>	0,993 <sup>a</sup>	0,996 <sup>c</sup>	1,000 <sup>a</sup>	1,000 <sup>c</sup>	1,000 <sup>a</sup>	1,000 <sup>c</sup>	0,999 <sup>a</sup>	0,999 <sup>c</sup>
95% доверительный интервал	нижняя граница	0,998	0,994	0,995	0,997	0,979	0,998	1,000	1,000	1,000	1,000	0,996	0,998
	верхняя граница	0,999	0,999	0,999	1,000	0,998	0,999	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
F-критерий с истинным значением 0	значение	539,919	539,919	1097,571	1097,571	278,182	278,182					1364,284	1364,284
	ст.св.1	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
	ст.св.2	14	14	14	14	14	14					14	14
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001					< 0,001

EM – единичные меры; CM – средние меры; E – общее количество баллов; ст.св – степень свободы; p – значимость.

Двухфакторная модель смешанных воздействий, где эффекты индивидуумов случайны, а эффекты измерений фиксированы.

a – Функция оценки одна и та же, независимо от наличия эффекта взаимодействия.

b – Коэффициенты внутриклассовой корреляции типа C, использующие определение согласования. Дисперсия между измерениями. Исключается из дисперсии знаменателя.

c – Оценка вычислена в предположении, что эффект взаимодействия отсутствует, поскольку в противном случае оценка недоступна.

## ГЛАВА 5. ВАЛИДАЦИЯ РУССКОЯЗЫЧНОЙ ВЕРСИИ SPOT-25

### 5.1 Параметры работы опросника SPOT-25 на дооперационном этапе

Анализ и валидация опросника проводился в несколько этапов при использовании данных, полученных от двух групп наблюдения: основной (50 пациентов с отосклерозом) и группы контроля (40 здоровых добровольцев). Сводная информация о полученных результатах анкетирования основной группы наблюдения представлена графически на рисунке 5.

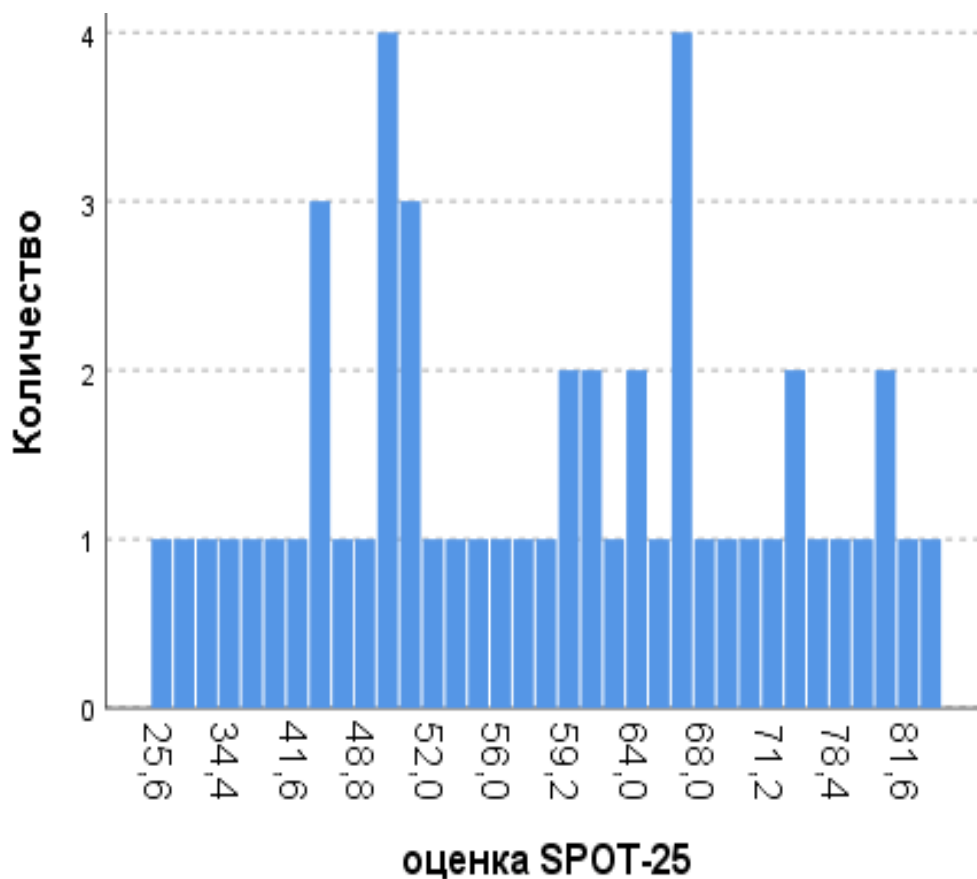


Рисунок 5 - Результаты анкетирования пациентов с отосклерозом на дооперационном этапе

Для обоснования работоспособности SPOT-25 мы провели сравнительных анализ полученных результатов анкетирования среди пациентов с отосклерозом и здоровыми добровольцами.

Во время анализа принимались во внимание как общий балл опросного листа, так и результаты отдельных подгрупп вопросов (Таблица 15). Стоит отметить достоверную статистическую разницу результатов анкетирования в основной группе наблюдения как по отдельным вопросам, так и общему баллу SPOT-25 ( $p < 0,01$ ).

Таблица 15 - Данные первичного анкетирования в группах пациентов с отосклерозом и здоровых добровольцев

Подгруппы вопросов SPOT-25 (номера вопросов)	Основная группа наблюдения			Здоровые добровольцы		
	Q1	Медиана	Q3	Q1	Медиана	Q3
Функция слуха (1-10)	23	28,5	36	0	1	2
Шум в ушах (11-13)	7	10	12	0	0	0
Психическое состояние (14-19)	14	18	22	0	0	0
Социальные ограничения (20-24)	8	12	17	0	0	0
Общая оценка качества жизни (25)	3	4	5	0	0	0
Общий балл SPOT-25	62	73,5	85	0	1	2

В ходе обработки данных мы анализировали собственные полученные результаты, а также сравнивали показатели с аналогичными исследованиями зарубежных коллег [100, 122]. Мы считаем это важным этапом для дальнейшего использования русскоязычной версии опросника в научно-практической оториноларингологии, а также при параллельном анализе данных отечественных и зарубежных исследований. Для сравнения мы определили показатели внутренней согласованности ( $\alpha$  Кронбаха) и надежности опросника (коэффициент корреляции  $r$  Пирсона).

Согласно полученным данным, внутренняя согласованность ( $\alpha$  Кромбаха) и надежность опросника определяются как отличные. Стоит отметить, что

вышеуказанные показатели данного исследования определялись на уровне или выше показателей аналогичных зарубежных исследований при большем объеме включенных в исследование как общих респондентов, так и больных отосклерозом. Все данные для сравнения представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Основные статистические параметры опросника SPOT-25 в различных кросс-культурных исследованиях

<b>Основные показатели</b>	<b>S. Lailach et al.</b>	<b>M. Hildebrandt et al.</b>	<b>Данное исследование</b>
Внутренняя согласованность (α Кромбаха)	> 0,7	> 0,85	0,89
Надежность опросника (коэффициент r Пирсона)	> 0,8	0,65 – 0,9	0,9
Общий объем исследования (общее количество респондентов)	84	70	105
- из них больные отосклерозом	52	35	65

При парном сравнении результатов анкетирования в двух группах наблюдения нами применялись t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении) и непараметрический критерий U Манна-Уитни (при отсутствии нормального распределения). Характер распределения вычислялся согласно критериям Колмогорова-Смирнова (с коррекцией значимости Лиллиефорса) и Шапиро-Уилка. Согласно вышеуказанным критериям, принадлежность закону нормального распределения подтверждена для групп вопросов 14-19, 20-24 и общего количества баллов SPOT-25. Остальные выборки (вопросы 1-10, 11-13 и 25) показали отсутствие нормального распределения, для них произведена проверка равенства дисперсий Ливиня ( $p < 0,01$ ). В ходе дальнейшего парного сравнения во всех категориях вопросов выявлена статистически значимая разница ( $p < 0,001$ ).

Для исключения дополнительного влияния на результат тестирования мы посчитали важным определить уровень взаимосвязи и зависимости количества баллов SPOT-25 от некоторых параметров, выявляемых при сборе анамнеза.

Ведущей жалобой, предъявляемой больными отосклерозом, является снижение слуха. Для выявления зависимости количества баллов SPOT-25 и показателями снижения слуха нами были проанализированы показатели у пациентов с одно- и двусторонним снижением слуха как на дооперационном, так и послеоперационном этапах. Если полученная разница на аналогичном этапе наблюдения в разных категориях была статистически значима, нами рассчитывалась разность медиан с определением доверительного интервала (оценка Ходжеса-Лемана). Разница медианных значений Ходжеса-Лемана для общей суммы баллов SPOT-25 составила 18,4 (8,0 – 28,8 для 95% доверительного интервала). Асимптотическая значимость не превышает уровень 0,05, что позволяет отклонить нулевую гипотезу. Таким образом, сумма баллов опросного листа статистически достоверно показывает разницу баллов при одно- или двустороннем снижении слуха на дооперационном этапе (Рисунок 6).

Достоверно значимая разница полученных баллов SPOT-25 позволяет предположить критерий одно- или двустороннего снижения слуха как один из основных элементов для исследования возможного прогнозирования результатов на основании результатов анкетирования.

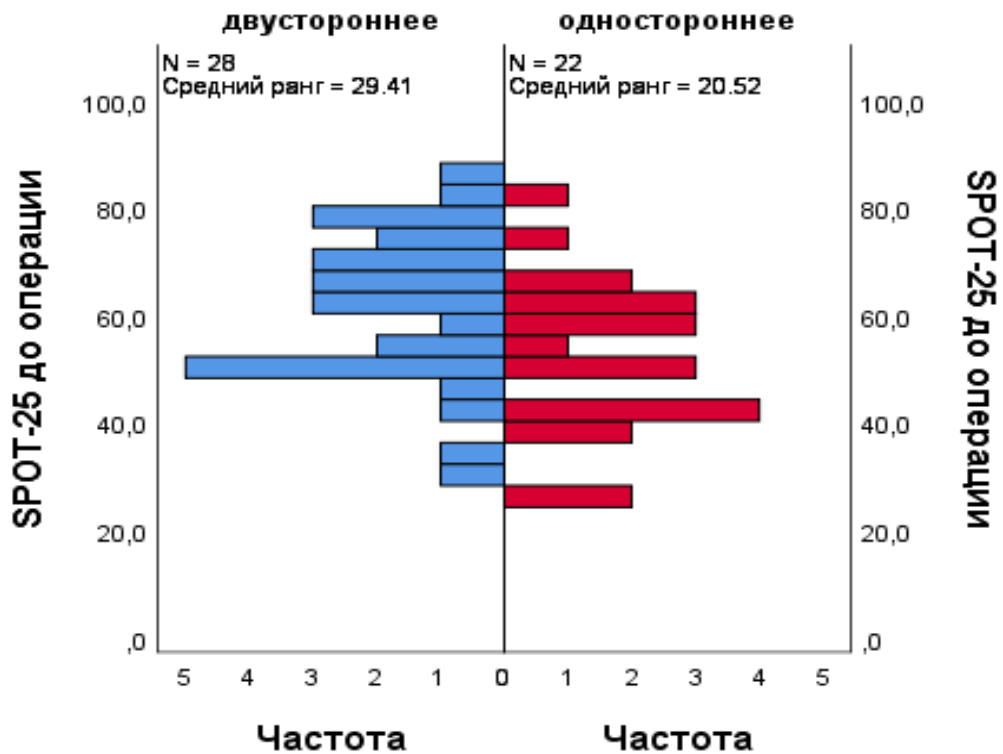


Рисунок 6 - Влияние одно- и двустороннего снижения слуха на результаты анкетирования SPOT-25 на дооперационном этапе

В ходе дальнейшего анализа мы не выявили статистически значимой связи между результатами опросника SPOT-25 и половой принадлежностью пациента с отосклерозом (разница медианных значений Ходжеса-Лемана составила 8,0 баллов (-4 – 18,4 для 95% доверительного интервала) (Рисунок 7). Таким образом, при дальнейшем применении русифицированного SPOT-25 в практике не обязательно выделять мужчин и женщин в разные статистические группы, а также возможно объединять полученные результаты в разных гендерных группах для формирования большего объема общей выборки.

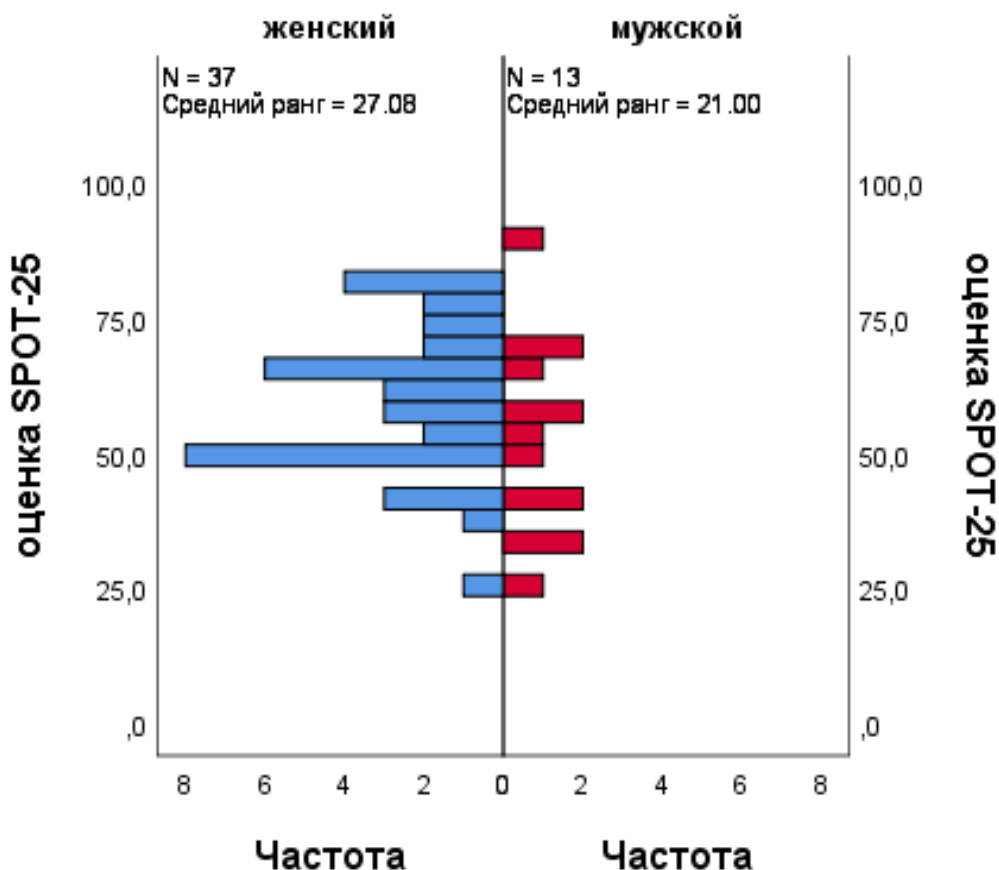


Рисунок 7 - Влияние половой принадлежности на результаты анкетирования SPOT-25 (критерий U Манна-Уитни)

В ходе исследования мы определили наличие корреляционной связи между показателями SPOT-25 и данными тональной пороговой аудиометрии. Нами выявлены статистически значимые связи между уровнем РТА4 и результатами SPOT-25 на дооперационном этапе ( $r = 0,303$ ,  $p < 0,01$ ).

## 5.2 Параметры работы опросника SPOT-25 на послеоперационном этапе

В раннем послеоперационном периоде все пациенты находились под динамическим наблюдением в условиях оториноларингологического стационара. Средняя продолжительность общего пребывания пациента в стационаре составила 10 койко-дней (7;13).

Оценка результатов хирургического лечения осуществлялась по нескольким параметрам:

1. визуальный осмотр - на момент выписки у всех пациентов сохранялись незначительные реактивные явления в области проведения операции, признаков активного кровотечения и воспаления не отмечалось, барабанная перепонка находилась в физиологическом положении;
2. при проведении контрольной тональной пороговой аудиометрии определялся уровень воздушной проводимости после операции и сохраняющийся костно-воздушный интервал (оба показателя представляют собой среднее значение РТА4) с последующим сравнением с аналогичными показателями на дооперационном уровне;
3. оценкой качества жизни при помощи опросника SPOT-25 с последующим сравнением с уровнем показателя на дооперационном уровне.

В послеоперационном периоде на момент выписки из стационара у всех пациентов отмечалась тенденция к улучшению слуха (таблица 17). Нормальные показатели слуха зарегистрированы у 10 пациентов ( $20 \pm 5,7\%$ ), I степень – 32 пациентов ( $64 \pm 6,8 \%$ ), II степень – 6 пациентов ( $12 \pm 4,6 \%$ ), III степень – 2 пациентов ( $4 \pm 2,8\%$ ).

Таблица 17 - Сравнение уровней слуха на дооперационном и послеоперационном этапах

<b>Степень снижения слуха</b>	<b>Количество пациентов на дооперационном этапе</b>	<b>Количество пациентов на раннем послеоперационном этапе (выписки)</b>
Норма	0	10 ( $20 \pm 5,7\%$ )
I	11 ( $22 \pm 5,9\%$ )	32 ( $64 \pm 6,8\%$ )
II	25 ( $50 \pm 7,1\%$ )	6 ( $12 \pm 4,6\%$ )
III	12 ( $24 \pm 6,0\%$ )	2 ( $4 \pm 2,8\%$ )
IV	2 ( $4 \pm 2,8\%$ )	0
Глухота	0	0



Стоит отметить, что у 10 человек отмечались нормальные уровни слуха, при отсутствии нормальных показателей слуха на дооперационном этапе. После перенесенной стапедопластики пациентов с IV степенью тугоухости и глухотой не было.

Графическое сравнение дооперационных и послеоперационных результатов представлено на рисунке 8.

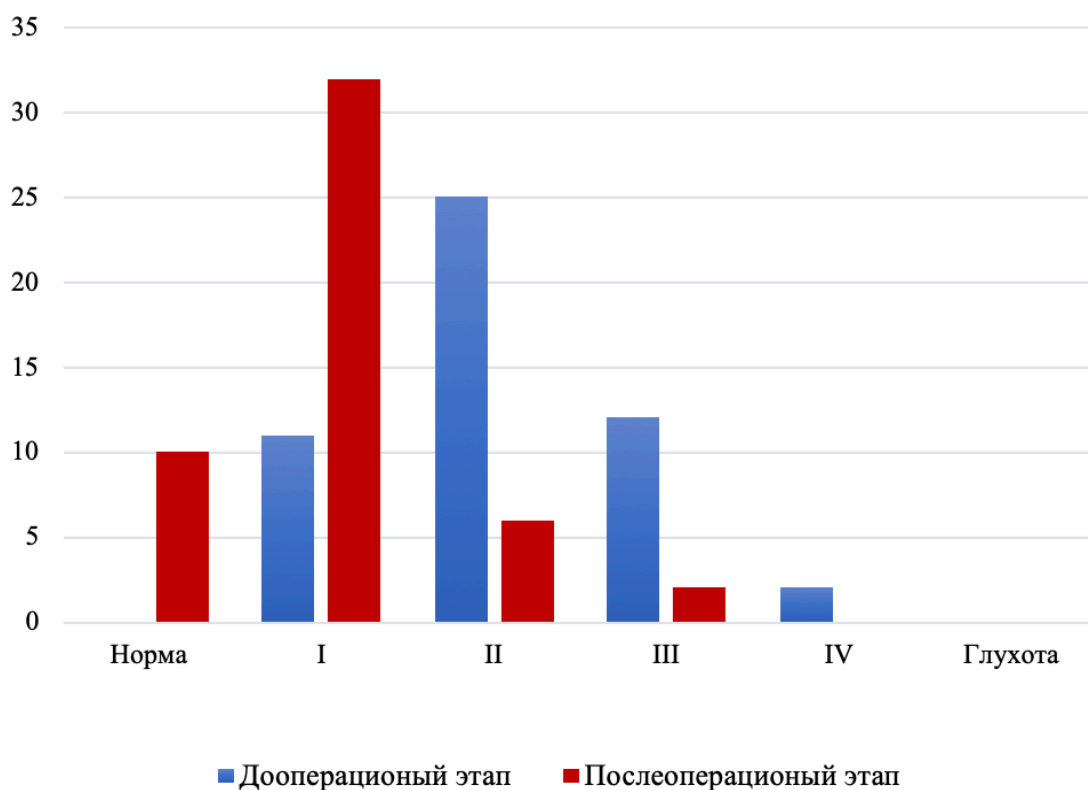


Рисунок 8 - Сравнение уровней слуха у пациентов на дооперационном и послеоперационном этапах

У 49 пациентов из 50 включенных в основную группу (98%) зафиксировано уменьшение костно-воздушного интервала на этапе контрольных исследований при выписке из стационара по сравнению с исходным состоянием. Среднее значение костно-воздушного интервала в раннем послеоперационном периоде составило  $13,3 \pm 0,69$  (рисунок 9).

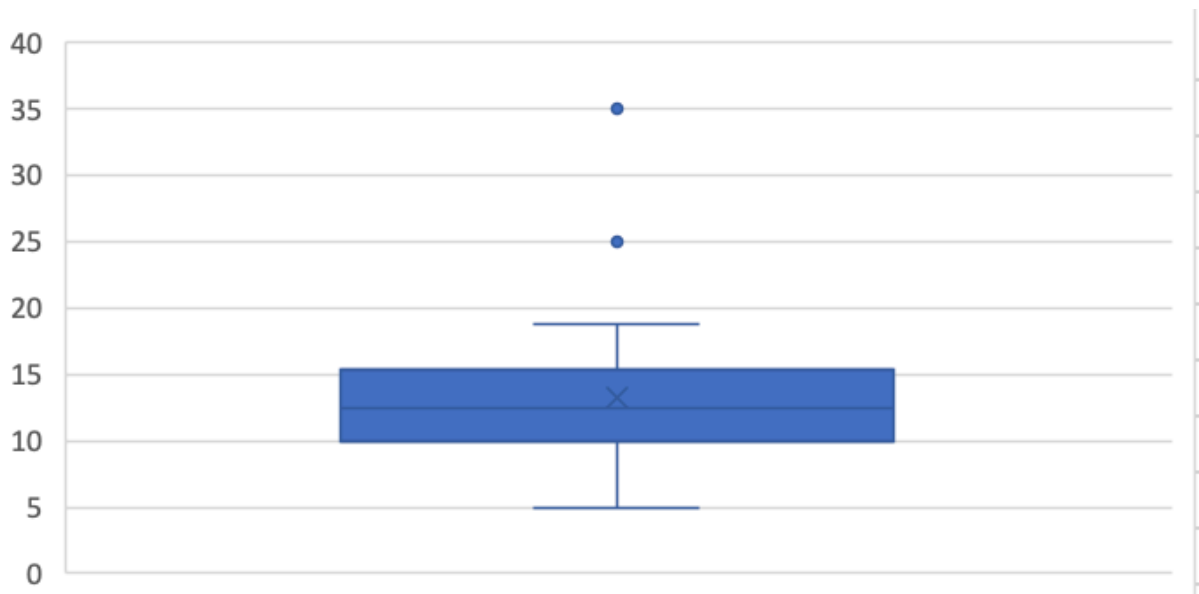


Рисунок 9 - Значения костно-воздушного интервала на этапе выписки из стационара

При выписке из стационара выявлена стойкая корреляционная связь между данными анкетирования и результатами контрольной тональной пороговой аудиометрии ( $r = 0,499$ ,  $p < 0,01$ ). Также выявлена стойкая связь между результатами анкетирования и величиной костно-воздушного интервала после проведения стапедопластики ( $r = 0,346$ ,  $p < 0,01$ ).

При сравнении результатов анкетирования выявлена статистически достоверная разница баллов SPOT-25 на дооперационном и раннем послеоперационном этапах. Разница баллов достоверна как по общему результату анкетирования, так и по отдельным категориям вопросов (критерий Уилкоксона для зависимых выборок,  $p < 0,01$ ).

В послеоперационном периоде отмечались статистически значимые различия баллов анкетирования SPOT-25 у пациентов с односторонним и двусторонним снижением слуха (рисунок 10).

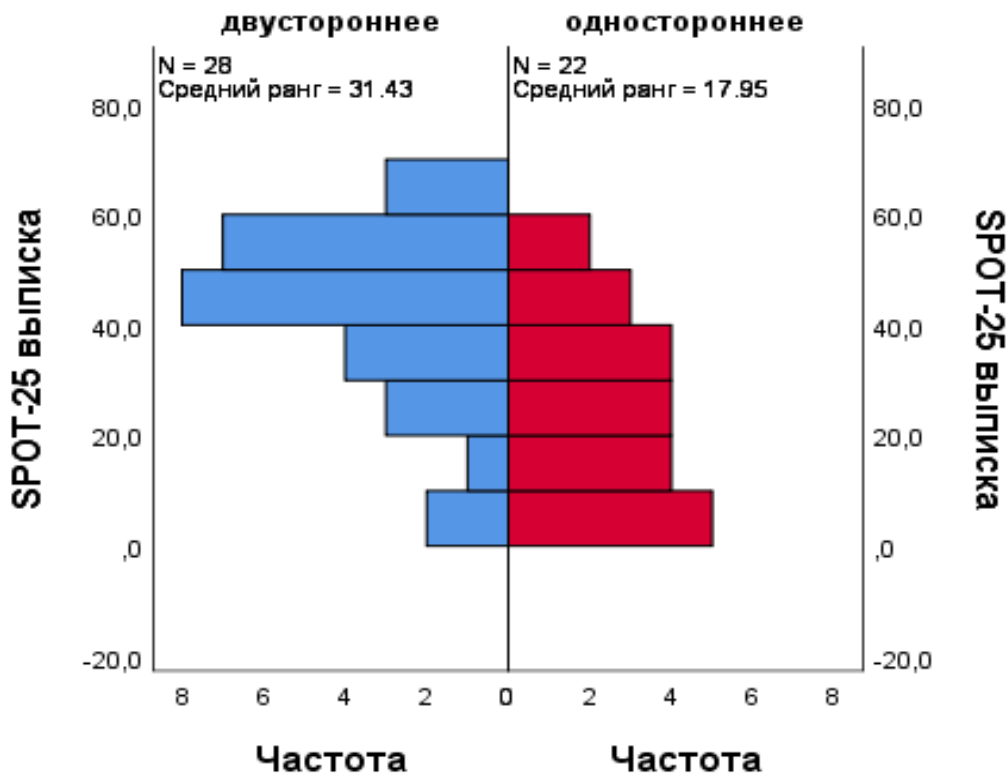


Рисунок 10 - Влияние одно- и двустороннего снижения слуха на результаты анкетирования SPOT-25 при выписке из стационара

Наблюдение за пациентами проводилось в течение 6 месяцев. Явка на контрольное обследование через 1 месяц после хирургического лечения составила 100% (50 пациентов из 50 включенных в основную группу), что говорит об идеальном соблюдении пациентами рекомендаций лечащего врача. Однако, при контрольном посещении через 6 месяцев после оперативного вмешательства явка составила 81% (41 пациент из 50 включенных в исследование). Данное снижение показателя можно объяснить несколькими факторами:

1. снижением приверженности терапии на фоне стабильного улучшения общего состояния и качества жизни (все пациенты, пропустившие контрольное посещение через 6 месяцев, отмечали значимое улучшение слуха и качества жизни на контрольном посещении через 1 месяц после операции);
2. ограничениями, связанными со сложной эпидемиологической ситуацией на фоне коронавирусной инфекции, в том числе страхом пациента заразиться вирусом SARS-CoV-2 на приеме врача в лечебно-профилактическом учреждении;

3. территориальными особенностями страны – в исследовании принимали участие пациенты из территориально удаленных субъектов РФ, направляемых на лечение в рамках квот на оказание высокотехнологичных видов медицинской помощи в соответствии с перечнем, установленным Постановлением Правительства РФ.

При сравнении результатов анкетирования SPOT-25 на этапах выписки из стационара, через 1 месяц и 6 месяцев после операции выявлена статистически значимая разница всех групп вопросов по сравнению с изначальными результатами анкетирования. Однако, достоверно значимого различия между результатами анкетирования через 1 и 6 месяцев после операции не выявлено. Это может свидетельствовать об относительно стабильном состоянии качества жизни в позднем послеоперационном периоде.

Нами была проанализирована динамика слуха у пациентов, перенесших поршневую стапедопластику. Стоит отметить, что в течение первого месяца после операции происходило сокращение костно-воздушного интервала на частотах 2000-4000 Гц, что в свою очередь уменьшало значение показателя РТА4. У 5 пациентов улучшение показателя РТА4 достигло пороговых значений при определении степени тугоухости, что позволило изменить диагноз с уменьшением степени. Так, у 4 пациентов сокращение костно-воздушного интервала привело уровень РТА4 в рамки нормального слуха, в то время как при выписке у них всех определялась I степень снижения слуха на оперированном ухе. При изучении данных анкетирования мы выявили статистически значимые колебания, коррелирующие с данными контрольной тональной пороговой аудиометрии, выраженными через показатель РТА4 (критерий Спирмена,  $p < 0,01$ ). Более подробная информация представлена в сводной таблице 18.

Таблица 18 - Динамика изменения уровней слуха у пациентов в позднем послеоперационном периоде

<b>Степень снижения слуха</b>	<b>Количество пациентов в раннем послеоперационном периоде</b>	<b>Количество пациентов в позднем послеоперационном периоде</b>
Норма	10 (20 ± 5,7%)	14 (28 ± 6,3%)
I	32 (64 ± 6,8%)	29 (58 ± 7,0%)
II	6 (12 ± 4,6%)	5 (10 ± 4,2 %)
III	2 (4 ± 2,8%)	2 (4 ± 2,8%)
IV	0	0
Глухота	0	0

Данные тональной пороговой аудиометрии на дооперационном этапе коррелируют с результатами анкетирования SPOT-25 в раннем послеоперационном периоде, то есть исходное состояние пациента частично влияет на субъективную оценку послеоперационных ощущений и восприятие динамики процессов.

Стоит отметить, что у некоторых пациентов отмечалось незначительное увеличение баллов SPOT-25 с сохранением уровня слуха при контрольном анкетировании через 6 месяцев по сравнению с данными при выписке и через 1 месяц после операции. Данный факт может свидетельствовать о привыкании пациента к новому состоянию и изменению восприятия болезни в послеоперационном периоде.

## ГЛАВА 6. ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ SPOT-25 В КАЧЕСТВЕ ИНСТРУМЕНТА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА СТРЕМЕНИ

В аналогичных зарубежных исследованиях не проводилось прогнозирование отдаленных результатов. Однако, мы посчитали данную возможность полезной в плане выбора тактики лечения и динамического наблюдения состояния пациента, а также в дальнейшем научно-практическом изучении данной проблемы.

Для определения возможности использования русскоязычной версии SPOT-25 в качестве инструмента прогнозирования результатов хирургического вмешательства на структурах стремени нами использовались методы линейной и логистической регрессий. Регрессионные модели основывались на данных, полученных от наблюдений 50 пациентов с отосклерозом (основная группа наблюдения).

Модель прогнозирования предполагаемой субъективной оценки результатов стапедопластики в виде оценки качества жизни на момент выписки из стационара может быть представлена уравнением

$$SPOT_{out} = \beta_1 \times SPOT_{in} + \beta_2 \times HL + C$$

где  $SPOT_{out}$  – прогнозируемая оценка качества жизни;

$SPOT_{in}$  – оценка качества жизни на дооперационном этапе ( $\beta_1 = 0.72$ );

HL – наличие снижения слуха до операции (0 – одностороннее снижение, 1 – двустороннее снижение) ( $\beta_2 = 10.28$ );

C – константа (C = -13.16).

Коэффициент детерминации  $R^2$  для данной модели равен 0,54, что говорит о прогнозировании данной зависимостью 54% от общего числа случаев. Значимость t-критериев для SPOT-25 на дооперационном этапе ( $SPOT_{in}$ ) и

снижения слуха (HL) ( $p < 0,01$  и  $p < 0,01$  соответственно), что говорит о значительной роли обоих показателей при формировании итоговой оценки качества жизни на послеоперационном этапе. Сводные данные модели зависимости представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Сводные данные по линейной регрессионной модели прогнозирования субъективной оценки результатов стапедопластики на основании оценки качества жизни

Предикторы	Коэффициенты регрессии ( $\beta$ )	СО	t-критерии	Значимость	95% ДИ для $\beta$	
					нижняя граница	верхняя граница
SPOT-25 <sub>in</sub>	0,724	0,127	5,705	0	0,469	0,980
HL	10,283	3,802	2,705	0,009	2,635	17,931
C	-13,160	7,174	-1,834	0,073	-27,592	1,272

*SPOT-25<sub>in</sub>* – предоперационный уровень качества жизни;

*HL* – снижение слуха (0 – одностороннее, 1 – двустороннее); *C* – константа;

$\beta$  – нестандартизованные коэффициенты регрессии; *СО* – стандартная ошибка; *ДИ* – доверительный интервал (95%).

Коэффициент регрессии  $\beta_1$  указывает на снижение балла SPOT-25 на 28%, что означает улучшение субъективного состояния после проведенной стапедопластики. Важную роль в послеоперационном состоянии играет снижение слуха на дооперационном этапе. Коэффициент  $\beta_2$  позволяет оценить разницу между вероятной оценкой с одно- и двусторонней тугоухостью. Так, пациенты с двусторонним процессом будут иметь на 10,28 пунктов SPOT-25 больше, чем пациенты с односторонним снижением слуха.

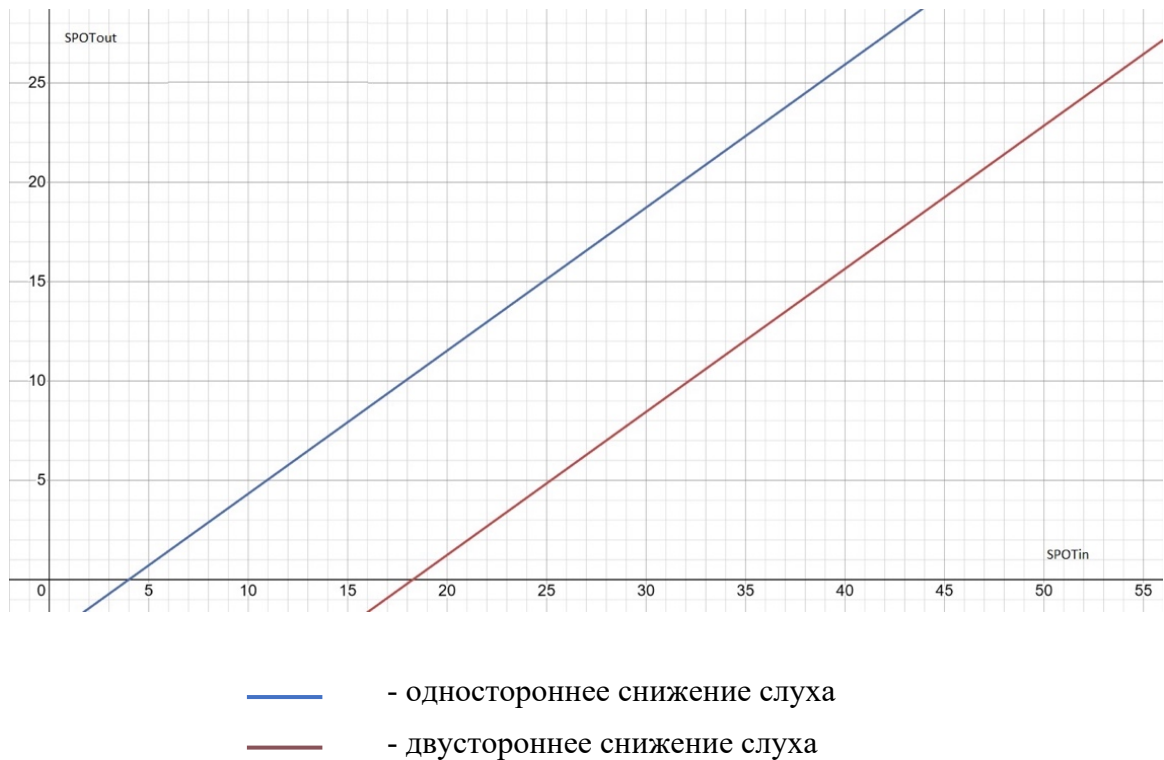


Рисунок 11 - Линейная регрессионная зависимость результатов стапедопластики на момент выписки из стационара от результата начального анкетирования

Модель прогнозирования предполагаемой субъективной оценки качества жизни через 1 месяц после операции может быть представлена уравнением

$$SPOT_{\text{визит2}} = \beta_1 \times SPOT_{\text{out}} + \beta_2 \times HL + C,$$

где  $SPOT_{\text{визит2}}$  – прогнозируемая оценка качества жизни через 1 месяц после операции;

$SPOT_{\text{out}}$  – оценка качества жизни при выписке из стационара ( $\beta_1 = 0,83$ );

$HL$  – наличие снижения слуха до операции (0 – одностороннее снижение, 1 – двустороннее снижение) ( $\beta_2 = 1,97$ );

$C$  – константа ( $C = -0,50$ ).

Построенная модель характеризует следующие данные, перечисленные в таблице 20.



Таблица 20 - Сводные данные по линейной регрессионной модели прогнозирования субъективной оценки качества жизни через 1 месяц после стапедопластики

Предикторы	$\beta$	СО	t-критерии	Значимость	95% ДИ для $\beta$	
					нижняя граница	верхняя граница
SPOT-25 out	0,829	0,045	18,461	0	0,739	0,920
HL	1,973	1,638	1,205	0,234	-1,322	5,267
С	-0,502	1,551	-0,324	0,748	-3,622	2,618

*SPOT-25<sub>out</sub>* – уровень качества жизни при выписке из стационара; *HL* – снижение слуха (0 – одностороннее, 1 – двустороннее); *С* – константа;  $\beta$  – нестандартизованные коэффициенты регрессии; *СО* – стандартная ошибка; *ДИ* – доверительный интервал (95%).

Коэффициент детерминации  $R^2$  для данной модели равняется 0,909, что характеризует прогнозирование данной моделью 90,9% от общего количества случаев. Статистически значимое снижение t-критерия снижения слуха (показатель HL) доказывает уменьшение влияния данного показателя на общую оценку КЖ через 1 месяц после хирургического вмешательства. Также уменьшение t-критерия константы *С* может говорить о привыкании пациента к своему состоянию через 1 месяц после перенесенной стапедопластики.

Модель прогнозирования предполагаемой субъективной оценки качества жизни через 6 месяцев после операции может быть представлена уравнением

$$SPOT_{\text{визит3}} = \beta_1 \times SPOT_{\text{визит2}} + \beta_2 \times HL + C,$$

где  $SPOT_{\text{визит3}}$  – прогнозируемая оценка качества жизни через 6 месяцев после операции;

$SPOT_{\text{визит2}}$  – оценка качества жизни через 1 месяц после стапедопластики ( $\beta_1=0,97$ );

HL – наличие снижения слуха до операции (0 – одностороннее снижение, 1 – двустороннее снижение) ( $\beta_2 = 0,54$ );

C – константа (C = -1,79).

Сводные данные прогнозирования представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Сводные данные по линейной регрессионной модели прогнозирования субъективной оценки качества жизни через 6 месяцев после стапедопластики

Предикторы	$\beta$	CO	t- критерии	Значимость	95% ДИ для $\beta$	
					нижняя граница	верхняя граница
SPOT-25 <sub>визит2</sub>	0,973	0,032	30,238	0	0,908	1,038
HL	0,541	1,100	0,492	0,626	-1,686	2,768
C	-1,790	0,878	-2,038	0,049	-3,567	-0,012

*SPOT-25<sub>визит2</sub> – уровень качества жизни через 1 месяц после стапедопластики; HL – снижение слуха (0 – одностороннее, 1 – двустороннее); C – константа;  $\beta$  – нестандартизованные коэффициенты регрессии; CO – стандартная ошибка; ДИ – доверительный интервал (95%).*

Коэффициент детерминации  $R^2$  для данной регрессионной модели равняется 0,973, что характеризует прогнозирование данной моделью 97,3% от общего количества случаев. Статистически значимое увеличение t-критерия уровня SPOT-25 при динамическом наблюдении в течении 6 месяцев показывает превалирующую значимость данного показателя при долгосрочном прогнозировании (1 и 6 месяцев после хирургического вмешательства).

Модель прогнозирования предполагаемой субъективной оценки качества жизни через 6 месяцев после операции может быть представлена уравнением:

$$SPOT_{\text{визит3}} = \beta_1 \times SPOT_{\text{out}} + \beta_2 \times HL + C,$$

где  $SPOT_{\text{визит3}}$  – прогнозируемая оценка качества жизни через 6 месяцев после операции;

$SPOT_{\text{out}}$  – оценка качества жизни при выписке из стационара ( $\beta_1 = 0,935$ );

$HL$  – наличие снижения слуха до операции (0 – одностороннее снижение, 1 – двустороннее снижение) ( $\beta_2 = 0,049$ );

$C$  – константа ( $C = -2,338$ ).

Сводные данные прогнозирования представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Сводные данные по линейной регрессионной модели прогнозирования субъективной оценки качества жизни через 6 месяцев после стапедопластики

Предикторы	$\beta$	СО	t-критерии	Значимость	95% ДИ для $\beta$	
					нижняя граница	верхняя граница
SPOT-25 <sub>out</sub>	0,845	0,049	0,811	0	0,745	0,944
HL	1,502	1,502	17,197	0,422	-2,246	5,250
C	-2,338	1,529	-1,529	0,135	-5,435	0,758

$SPOT-25_{\text{out}}$  – уровень качества жизни при выписке из стационара;

$HL$  – снижение слуха (0 – одностороннее, 1 – двустороннее);  $C$  – константа;  $\beta$  – нестандартизованные коэффициенты регрессии;  $СО$  – стандартная ошибка; ДИ – доверительный интервал (95%).

Коэффициент детерминации  $R^2$  для данной регрессионной модели равняется 0,920, что характеризует прогнозирование данной моделью 92,0% от общего количества случаев. Статистически значимое увеличение t-критерия уровня SPOT-25 при динамическом наблюдении в течении 6 месяцев показывает

превалирующую значимость данного показателя при долгосрочном прогнозировании (1 и 6 месяцев после хирургического вмешательства).

Стоит отметить, что при наличии данных об уровнях КЖ при выписке и через 1 месяц после операции точность прогнозирования повышается через 6 месяцев.

Одним из направлений прогнозирования является оценка вероятности получения положительного эффекта от хирургического вмешательства на стремени на основании уровня качества жизни, выраженных в баллах SPOT-25. Для этого мы выбрали метод логистической регрессии по формуле

$$Z = \beta_1 \times SPOT_{in} + \beta_2 \times HL + C,$$

где  $Z$  – показатель регрессии;

$SPOT_{in}$  – оценка качества жизни до операции ( $\beta_1 = -0,108$ );

$HL$  – снижение слуха (0 – одностороннее, 1 – двустороннее) ( $\beta_2 = -1,141$ );

$C$  – константа ( $C=5,658$ ).

Сама же модель прогнозирования субъективного положительного результата операции может быть представлена уравнением

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}} \times 100\% ,$$

где  $p$  – вероятность субъективного положительного результата;

$e$  – экспонента;

$Z$  – показатель регрессии.

При прогнозировании субъективного положительного результата стапедопластики на основании предоперационного уровня SPOT-25 представленное выше уравнение принимает форму

$$p = \frac{1}{1+e^{0.108*SPOT_{in}+1.141*HL-5.658}} * 100\%$$

Коэффициент детерминации  $R^2$  Нейджелкерка для данной модели равен 0,469, что говорит об объяснении данной регрессионной зависимостью 46,9% от

общего числа случаев. Коэффициент  $R^2$  Кокса и Снелла для модели равен 0,335. Модель является статистически значимой ( $\chi^2 = 20,43$ ;  $p < 0,001$ ), а также согласованной по критерию Хосмера-Лемешева ( $p = 0,347$ ). Чувствительность модели в плане предсказания положительного результата составила 76,5%, а определение отсутствия положительного субъективного результата в 25% (показатель «1- специфичность»).

Показатель Exp(b) снижения слуха равен 0,319, что указывает на снижение вероятности субъективной оценки как положительного результата стапедопластики при наличии двустороннего снижения слуха.

Более подробно сводные данные регрессионной модели представлены в таблице 23.

Таблица 23 - Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования субъективной оценки результата на основании оценки качества жизни до хирургического лечения

Предикторы	$\beta$	СКО	Статистика Вальда $\chi^2$	Значимость	EXP (b)	95% ДИ	
						нижняя граница	верхняя граница
SPOT-25 <sub>in</sub>	-0,108	0,035	9,481	0,002	0,898	0,838	0,962
HL	-1,141	0,771	2,189	0,139	0,319	0,070	1,449
C	5,658	1,815	1,915	0,003	286,639		

*SPOT-25<sub>in</sub>* – предоперационный уровень качества жизни; *HL* – снижение слуха (0 – одностороннее, 1 – двустороннее); *C* – константа;  $\beta$  – нестандартизованные коэффициенты регрессии; *СКО* – среднеквадратичная ошибка; *ДИ* – доверительный интервал (95%).

При построении ROC-кривой показатель AUC для показателя SPOT-25<sub>in</sub> составил 0,841, что соответствует очень хорошему качеству прогностической модели (рисунок 12).

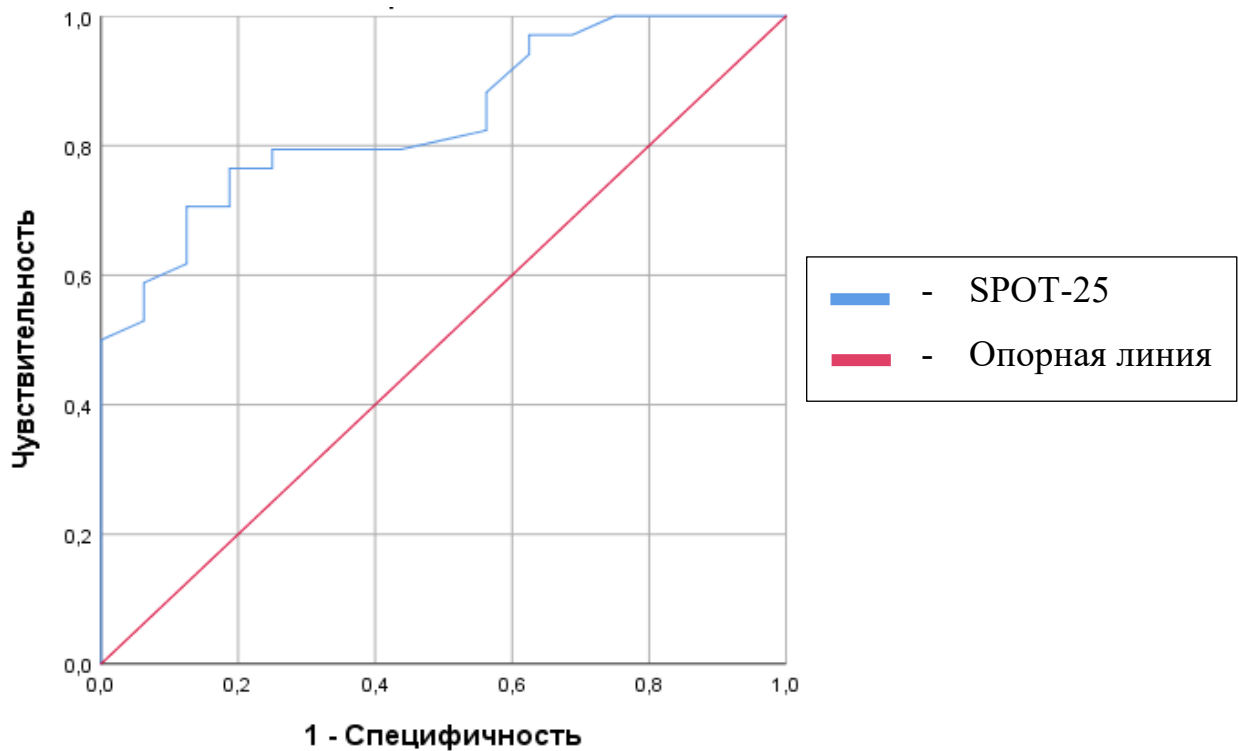


Рисунок 12 - ROC-кривая прогнозирования субъективной оценки результата на основании оценки качества жизни

Таким образом, мы считаем, что SPOT-25 можно использовать для прогнозирования результатов хирургического лечения через 1 и 6 месяцев. Предикторами для прогнозирования является уровень качества жизни (на основании оценки SPOT-25), а также наличия одно- или двустороннего снижения слуха.

## ГЛАВА 7. ВОЗМОЖНОСТИ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛУЧЕННЫХ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данной главе представлены клинические случаи, наглядно отражающие возможности применения опросника SPOT-25 в клинической практике.

### **Клинический случай №1**

Пациент В., 57 лет, обратился в Клинику болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского с дальнейшей госпитализацией в оториноларингологическое отделение Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с диагнозом Отосклероз в рамках квоты на оказание высокотехнологичной медицинской помощи. Пациент предъявлял жалобы на двустороннее прогрессирующее снижение слуха в течение длительного времени (более 10 лет), субъективный ушной шум. Вестибулярных реакций ранее не отмечал. В сознательном периоде корью не болел, а также не вакцинировался, однако, не исключал вероятности вакцинации в детстве (согласно Календарю детских профилактических прививок СССР). У ближайших родственников снижения слуха не отмечал. Черепно-мозговых травм и операций на ЛОР-органах ранее не было. При осмотре патологии ЛОР-органов не выявлено. При камертональном исследовании – проба Вебера латерализована влево, проба Ринне, Федеричи – отрицательные. По данным тональной пороговой аудиометрии левое ухо является хуже слышащим (для всех аудиологических порогов здесь и далее нами использован параметр РТА4, представляющий среднее арифметическое на частотах 500-1000-2000-4000 дБ) с костной проводимостью – 22,5 дБ, воздушной проводимостью – 32,5 дБ, костно-воздушным интервалом – 32,5 дБ. По данным тимпанометрии: AD = AS – тип кривой А. Акустические рефлекс отсутствуют. Во время подготовки к госпитализации пациенту по месту жительства была выполнена компьютерная томография височных костей, по результатам которой патологии среднего и внутреннего уха не выявлено. Для

оценки качества жизни пациент заполнил русифицированный опросный лист SPOT-25, общий балл которого перед госпитализацией составил 52. В рамках данного научно-квалификационного исследования мы провели прогнозирование возможных послеоперационных результатов при помощи линейной регрессионной модели. Для этого использовались результаты анкетирования SPOT-25 на дооперационном этапе, а также наличие изначального двустороннего снижения слуха. После выполнения вычислений получен предполагаемый послеоперационный результат SPOT-25, равный  $34,6 \pm 14$  (в пределах 95% ДИ,  $p < 0,01$ ).

В рамках лечения пациенту в плановом порядке под эндотрахеальным наркозом через эндауральный доступ выполнена поршневая стапедопластика слева с установкой титанового протеза системы К-пистон. В ходе операции использована система микро-дрели Skeeter в качестве средства высокотехнологичной ассистенции. Операция прошла без особенностей, кровопотеря составила минимальные значения. Подвижность цепи слуховых косточек восстановлена, Drop-рефлекс положительный. По окончании операции наружный слуховой проход затампонирован гемостатическими материалами.

На 7 сутки после операции была удалена гемостатическая тампонада из наружного слухового прохода. При отоскопии: барабанная перепонка в физиологическом положении, умеренные реактивные явления в области проведения операционных разрезов. На второй день после извлечения тампонов пациенту выполнена контрольная тональная пороговая аудиометрия – воздушная проводимость составила 35 дБ (РТА4). Костно-воздушный интервал на частотах 500-1000 Гц сократился до 10 дБ, что говорит о хорошем результате проведенной операции. Однако, на частотах 2000-4000 Гц интервал сохранялся, поэтому выполнена оценка сохраняющегося разрыва с использованием показателя РТА4, который составил 17,5 дБ. Непосредственно после проведения аудиометрии пациенту предложено оценить свое состояние и качество жизни после операции при помощи опросника SPOT-25, полученный балл составил 31,2 (прогнозируемый



результат – 34,6). Все вышеуказанные показатели говорят о хорошем результате проведенного лечения, достоверном улучшении состояния пациента. Также нами доказано, что полученная регрессионная модель является статистически значимой. Исходя из этого нами было проведено прогнозирование результатов через 1 месяц после операции и получен результат  $27,4 \pm 3$  баллов SPOT-25 (в пределах 95% ДИ,  $p < 0,01$ ).

Контроль состояния пациента происходил через 1 и 6 месяцев после проведения стапедопластики. Через 1 месяц костно-воздушный интервал сократился полностью, кроме частоты 4000 Гц, воздушная проводимость составила 30 дБ. Оценка качества жизни по опроснику SPOT-25 определена в 28,8 баллов SPOT-25 (при прогнозируемом при выписке –  $27,4 \pm 3$  баллов). При наблюдении через 6 месяцев воздушная проводимость составила 30 дБ, костно-воздушный интервал сократился полностью на всех исследуемых частотах, а баллы SPOT-25 составили 28,8 (при прогнозируемых результатах  $26,7 \pm 1,72$  (на основании результатов 2 посещения) и  $26,9 \pm 3$  (на основании результатов выписки) баллов SPOT-25). Результаты оценки слуха при помощи тональной аудиометрии и баллы SPOT-25 коррелируют между собой на всех этапах наблюдения и достоверно отражают динамические изменения состояния в послеоперационном периоде.

### **Клинический случай №2**

Пациентка А., 56 лет, предъявляла жалобы на правостороннее прогрессирующее снижение слуха, ушной шум в правом ухе. Ранее в Клинике болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского данной пациентке была выполнена поршневая стапедопластика с установкой титанового протеза на левом ухе со стойким положительным эффектом – костно-воздушный интервал слева сократился полностью. Во время операции подтвержден диагноз Отосклероз, тимпанальная форма. В анамнезе: близкие родственники не отмечали нарушений со стороны слуха; 2 беременности, 1 роды - изменений слуха в эти периоды пациентка не отмечала. Черепно-мозговые травмы отсутствовали. Корью не болела, самостоятельно не вакцинировалась (однако, не

исключала вероятности вакцинации согласно Календарю детских профилактических прививок СССР). На момент госпитализации при осмотре патологии ЛОР-органов не выявлено. Камертоналино проба Вебера латерализована вправо, пробы Ринне и Федеричи справа – отрицательные. По данным тональной пороговой аудиометрии справа костная проводимость 32,5 дБ, воздушная проводимость – 70 дБ, костно-воздушный интервал – 37,5 дБ (РТА4). По данным тимпанометрии – тип кривой А. Акустические рефлекс отрицательные. При оценке качества жизни на момент госпитализации показатель составлял 62,4 баллов SPOT-25. Выполнено прогнозирование возможных послеоперационных результатов на основании полученных баллов SPOT-25 и наличия одностороннего снижения слуха. Получен предполагаемый послеоперационный результат  $31,8 \pm 14$  (в пределах 95% ДИ,  $p < 0,01$ ).

Пациентке под эндотрахеальным наркозом выполнена поршневая стапедопластика справа с установкой титанового протеза системы К-пистон. Операция прошла без особенностей, кровопотеря составила минимальные значения. Подвижность цепи слуховых косточек восстановлена, Drop-рефлекс положительный. По окончании операции наружный слуховой проход затампонирован гемостатическими материалами.

Послеоперационный этап проходил без особенностей. На 7 сутки были извлечены гемостатические материалы из наружного слухового прохода, на 9 сутки – выполнена контрольная тональная аудиометрия. Костная проводимость осталась без изменений по отношению к дооперационному уровню, воздушная проводимость составила 46,25 дБ, костно-воздушный интервал – 13,75 дБ (РТА4). Данные аудиологические показатели говорят о хорошем послеоперационном результате. Пациентке было предложено оценить качество жизни после операции при помощи опросника SPOT-25, получен результат 32,8 (при прогнозируемом результате  $31,8 \pm 14$ ) баллов. Таким образом, можно судить, что регрессионная модель является значимой как в случае двустороннего, так и одностороннего снижения слуха.

На момент выписки нами были спрогнозированы возможные результаты оценки качества жизни через 1 и 6 месяцев, которые составили  $26,7 \pm 3$  и  $28,3 \pm 3$  баллов SPOT-25 соответственно.

При контрольном посещении через 1 месяц аудиологические показатели остались на уровне контрольной аудиометрии при выписке из стационара. Оценка качества жизни по опроснику SPOT-25 определена в 26,4 баллов SPOT-25 (при прогнозируемом при выписке –  $26,7 \pm 3$  баллов). При наблюдении через 6 месяцев аудиологические показатели остались в рамках предыдущих послеоперационных исследований, а баллы SPOT-25 составили 26,4 (при прогнозируемых результатах  $23,8 \pm 1,72$  (на основании результатов 2 посещения) и  $28,3 \pm 3$  (на основании результатов выписки) баллов SPOT-25). Результаты оценки слуха при помощи тональной аудиометрии и баллы SPOT-25 коррелируют между собой на всех этапах наблюдения, могут быть использованы в качестве метода динамического контроля в позднем послеоперационном периоде.

### **Перспективы применения в клинической практике**

1. В рамках данного исследования опросник SPOT-25 показал себя статистически значимым инструментом динамической оценки состояния пациента после проведенного хирургического лечения в объеме поршневой стапедопластики. Результаты анкетирования достоверно коррелировали с результатами тональной пороговой аудиометрии на всех этапах наблюдения. В то же время данный показатель в той или иной степени характеризует индивидуальное восприятие пациентом своего состояния в различные послеоперационные периоды, что несомненно влияет на адаптацию человека после перенесенного хирургического лечения. Практическое применение показателя качества жизни у больных отосклерозом, выраженный через баллы SPOT-25, дает возможность облегчить оценку динамического состояния пациента после перенесенной стапедопластики в различные этапы наблюдения.

2. Применение опросника SPOT-25 позволяет проводить оценку состояния больного отосклерозом дистанционно, что имеет принципиально важное значение с учетом территориальных особенностей Российской Федерации. Стоит отметить, что до настоящего времени высокотехнологичные операции, к которым относится стапедопластика, выполняются лишь в федеральных центрах, университетских клиниках и специализированных отделениях областных и окружных клинических больниц, имеющих соответствующие технические условия и оснащение, а также штат подготовленного персонала. Зачастую пациенту из удаленных регионов страны, небольших периферических городов, а также сельской местности, приходится преодолеть значительное расстояние до вышеперечисленных учреждений для проведения хирургического лечения. После выписки из стационара остро возникает вопрос динамического наблюдения и контроля – порой у пациента нет возможности повторно посетить отохирурга, непосредственно проводившего операцию. Бывают случаи, что пациенты остаются вообще без какого-либо наблюдения из-за невозможности попасть на консультацию к оториноларингологу по месту жительства в связи с отсутствием специалистов необходимого профиля. Одним из решений данной проблемы может быть дальнейшее развитие телемедицины и информационно-коммуникативных технологий в России. Предлагаемый опросник SPOT-25 позволяет отохирургу оценить состояние пациента в условиях дистанционного общения и, при необходимости, своевременно принять необходимые меры для коррекции состояния. Более того, накопление опыта использования опросника в дальнейшем позволит оценивать состояние пациента в отдаленном послеоперационном периоде и определить потенциальную возможность проведения операции на другом ухе или необходимость ревизионной хирургии на ранее оперированном ухе. Особое значение данный аспект приобрел в последние годы в условиях сложной эпидемиологической обстановки пандемии коронавирусной инфекции. Так, дистанционное применение опросника SPOT-25 позволило провести анализ послеоперационного состояния у пациентов, которые не смогли лично посетить 3

контрольный визит (через 6 месяцев после операции) в рамках исследования (9 человек), а также прооперированных пациентов, не включенных в исследование из-за несоответствия критериям включения/исключения (10 человек). У 16 человек сохранился удовлетворительный уровень качества жизни. 3 пациента отметили ухудшение состояния, однако, они не могли посетить нашу клинику. Им были отправлены опросные листы SPOT-25, и выявлено ухудшение качества жизни. После анкетирования 1 пациент смог приехать на консультацию в нашу клинику, ему была проведена тональная пороговая аудиометрия, по результатам которой диагностирована острая сенсоневральная тугоухость. Был проведен курс консервативной терапии глюкокортикостероидами по нисходящей схеме с выраженным положительным эффектом (как субъективно, так и по результатам контрольной тональной пороговой аудиометрии).

3. Довольно часто в клинических исследованиях и лечебной практике качество жизни выступает показателем правильности подбора терапии, дает представления о течении болезни и эффективности тех или иных методов лечения, а также наличии побочных эффектов или других осложнений. Использование опросника SPOT-25 позволит дополнительно оценить многочисленные методики проведения стапедопластики (например, с использованием средств ассистенции), а также при использовании различных типов протезов стремени. Также мы видим потенциал использования данного опросника при необходимости выполнения ревизионных хирургических вмешательств или изучения случаев неудачи при проведении стапедопластики.

4. Показатель качества жизни является неотъемлемой частью научно-практических исследований по всему миру. Во время проведения нашего исследования аналогичные работы осуществляются во многих странах, таких как Дания, Франция, Греция, Нидерланды. Использование русифицированной версии опросника SPOT-25, являющимся международно признанным инструментом оценки качества жизни больных отосклерозом, позволит унифицировать

вышеуказанный показатель для использования в дальнейших научно-практических исследованиях, в том числе с анализом международного опыта.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Качество жизни пациента обретает все большее значение в современной медицине. Интерес к данному вопросу вызван многими факторами из различных областей жизни человека. В практике работы с нарушениями слуха, в частности на фоне отосклероза, часто возникает проблема несоответствия картины заболевания, мнения пациента о собственном состоянии и заключения врача, основанного на результатах проведенных исследований. Этому способствует определенная степень субъективности проводимых исследований. Также, отсутствует единый инструмент для стандартизации результатов, полученных при выполнении исследований различными специалистами. Определенные возможности для решения данных проблем появляются при использовании такого показателя, как качество жизни, связанное со здоровьем.

Сложность оценки качества жизни больных отосклерозом заключается в малом количестве исследований, а также отсутствии валидированных специфических опросников, вплоть до 2017 г., когда был впервые предложен опросник SPOT-25.

Группой немецких ученых S. Lailach, T. Zahnert et al. был предложен новый опросник SPOT-25, оценивающий влияние основных жалоб и проявлений болезни на уровень качества жизни. В результате изучения параметров работы SPOT-25 был признан валидным для оценки качества жизни больных отосклерозом (коэффициент  $\alpha$  Кронбаха составил 0,7, что говорит о хорошей статистической внутренней согласованности опросного листа). Хорошие результаты исследования, а также отсутствие других валидированных опросников послужило началом ряда других исследований с использованием опросника SPOT-25. В ходе различных исследований подтверждена высокая чувствительность опросника для отосклеротического процесса, а также диагностическая точность и стабильность получаемых результатов.

Наличие зарубежных исследований, статистически подтвердивших специфичность, надежность и валидность опросника SPOT-25, а также отсутствие

аналогичных исследований по изучению качества жизни у больных отосклерозом в России послужили основой для проведения нашего научно-практического исследования.

Данная работа основана на результатах обследования и лечения 105 человек: 65 больных отосклерозом и 40 здоровых добровольцев. В рамках работы мы провели несколько исследований в пределах указанной выборки в период с 2020 по 2022 год.

Группа I – основная, включала в себя 50 пациентов с отосклерозом, которым планировалось проведение хирургического лечения. Группа II – группа пилотного тестирования – 15 пациентов с отосклерозом, которые отказались от хирургического лечения или находились в ожидании планового лечения. Группа III – 40 здоровых добровольцев.

В предоперационном периоде всем пациентам проводился анализ жалоб, данных стандартного осмотра ЛОР-органов с отомикроскопией, проведение аудиологического обследования в специальной сурдокамере, заполнение опросника SPOT-25. Анкетирование с целью изучения качества жизни проводилось при помощи опросного листа SPOT-25. Русифицированный вариант опросника так же, как и оригинальный немецкий вариант, содержит 25 вопросов, характеризующих различные аспекты жизни больного отосклерозом. В основе опросника лежит стандартная шкала Ликерта с оценкой от 0 до 5. Все вопросы условно разделены на несколько подгрупп, последний 25 вопрос посвящен общей оценке качества жизни.

Статистическую обработку данных проводили с помощью различных статистических методов с использованием стандартного пакета компьютерных программ Microsoft Excel и IBM SPSS 26.0.

В начале исследования мы произвели процедуру перевода и кросс-культурной адаптации в соответствии с международными стандартами. Нами было получено разрешение авторов на использование опросника SPOT-25, а также



получено разрешение Локального Этического комитета Сеченовского Университета на проведение научно-практического исследования.

В процессе работы для русифицированной версии SPOT-25 определен показатель внутренней согласованности через коэффициент альфа Кронбаха, который составил 0,89, что показывает высокую согласованность опросника. Коэффициент  $r$  Пирсона составил 0,9, что говорит о высокой надежности опросника. Полученные нами результаты сопоставимы с аналогичными результатами зарубежных коллег.

Одним из этапов был проведен тест-ретест контроль с определением коэффициента внутриклассовой корреляции. По результатам исследования степень корреляции (ИСС) определяется как отличная (ДИ 95%,  $p < 0,01$ ).

На дооперационном этапе мы оценили разницу баллов анкетирования у больных отосклерозом и группы здоровых добровольцев. Выявлено достоверное различие баллов как по отдельным группам вопросов, так и общей сумме баллов SPOT-25 ( $p < 0,01$ ).

При оценке возможного влияния половой принадлежности на количество баллов значимой разницы не получено ( $p > 0,05$ ). Таким образом, при дальнейшем применении опросника SPOT-25 в научно-практических целях нет необходимости разделять исследования по гендерному признаку, что позволит формировать больший объем общей выборки респондентов.

При парном сравнении с применением  $t$ -критерия Стьюдента и  $U$  критерия Манна-Уитни была выявлена статистически значимое влияние одно- или двусторонне снижение слуха на количество баллов SPOT-25 как на дооперационном ( $r = 0,198$ ,  $p < 0,01$ ), так и послеоперационном этапе лечения ( $r=0,142$ ,  $p < 0,01$ ). Также выявлена значимая связь между уровнем РТА4 тональной пороговой аудиометрии и результатами SPOT-25 на дооперационном ( $r= 0,303$ ,  $p < 0,01$ ) и послеоперационном этапе ( $r=0,499$ ,  $p < 0,01$ ). После проведения стапедопластики выявлена стойкая связь с величиной костно-воздушного интервала ( $r=0,346$ ,  $p < 0,01$ ).

В рамках исследования наблюдение проводилось в течение 6 месяцев с контрольными посещениями через 1 и 6 месяцев после проведения стапедопластики. Явка на первое контрольное посещение через 1 месяц составила 100%, что говорит об идеальном соблюдении пациентами рекомендаций лечащего врача. В то же время на контрольный визит через 6 месяцев после операции явка составила 81%. Данное снижение можно связать с некоторыми факторами, такими как: снижение приверженности терапии на фоне стойкого улучшения состояния и, соответственно, качества жизни; территориальными особенностями России и сложной эпидемиологической обстановкой во время проведения исследования.

В процессе послеоперационного наблюдения мы выявили следующие закономерности (критерий Спирмена).

- Связь между опросником SPOT-25 до операции и данными дооперационной тональной пороговой аудиометрии является достоверной ( $p < 0,01$ ), то есть восприятие пациентом своего состояния полностью соответствует данным инструментальных исследований.
- Связь между опросником SPOT-25 при выписке из стационара и послеоперационными результатами контрольной тональной пороговой аудиометрии достоверна ( $p < 0,01$ ), то есть параллельно улучшению состояния пациента, зарегистрированного инструментально, улучшается и субъективная оценка качества жизни в послеоперационном периоде.
- При сравнении результатов анкетирования SPOT-25 через 1 и 6 месяцев выявлено уменьшение статистических значений, что может свидетельствовать об относительно стабильном состоянии пациента в позднем послеоперационном периоде, а также привыкании к своему новому состоянию после стапедопластики и изменению восприятия самой болезни.

В рамках исследования мы проанализировали возможность использования опросника SPOT-25 в качестве инструмента прогнозирования результатов хирургического вмешательства. При построении регрессионных моделей выявлено, что основные статистически значимые показатели могут быть

спрогнозированы на основании наличия одностороннего или двустороннего снижения слуха на дооперационном этапе. Для прогнозирования результатов через 1 и 6 месяцев значимость наличия одно- или двустороннего снижения постепенно снижается, а количество баллов SPOT-25 – повышается. При этом процент прогнозирования моделью от общего количества случаев возрастает в течение наблюдения пациентов. При построении логистической регрессионной модели выявлена возможность прогнозирования как положительного результата, так и выявления возможного отсутствия субъективного улучшения результата.

Таким образом, наше исследование подтвердило надежность и работоспособность опросника SPOT-25 как инструмента для оценки качества жизни больных отосклерозом, а также возможного прогнозирования субъективных результатов хирургического лечения.

## ВЫВОДЫ

1. В ходе проведенной кросс-культурной адаптации и валидации получена версия опросника SPOT-25, которая является первым русифицированным специфическим валидированным инструментом для оценки качества жизни больных отосклерозом.
2. В рамках исследования доказана работоспособность версии SPOT-25 в русскоязычной популяции при вычислении внутренних характеристик опросника – внутренняя согласованность (коэффициент  $\alpha$  Кронбаха равен 0,89), надежность (коэффициент Пирсона равен 0,9) и воспроизводимость (коэффициент ICC равен 0,99).
3. Установлена статистически значимая корреляционная связь между результатами анкетирования и клинико-инструментальными данными обследования пациентов: наличием одно- или двустороннего снижения слуха на дооперационном этапе ( $r = 0,198$ ,  $p < 0,01$ ) и послеоперационном этапе ( $r = 0,142$ ,  $p < 0,01$ ), данными тональной пороговой аудиометрии на дооперационном ( $r = 0,303$ ,  $p < 0,01$ ) и послеоперационном этапе ( $r = 0,499$ ,  $p < 0,01$ ). Подтверждена статистически достоверная разница результатов анкетирования SPOT-25 на дооперационном и послеоперационном этапах ( $r = 0,346$ ,  $p < 0,01$ ).
4. Внедрение показателя «качество жизни» влияет на комплексную оценку состояния пациента с отосклерозом на различных этапах наблюдения, так как соответствует данным инструментальных исследований ( $p < 0,01$ ), а также достоверно отражает изменения состояния пациента ( $p < 0,01$ ).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Использование опросника на догоспитальном этапе позволяет спрогнозировать результат качества жизни в послеоперационном периоде.
2. Исследование качества жизни при помощи опросника SPOT-25 позволяет контролировать удовлетворенность результатами стапедопластики в динамике.
3. Проведение анкетирования при помощи опросника SPOT-25 позволяет врачу оценить динамику влияния субъективных параметров (таких как ушной шум, тревожность перед хирургическим лечением и т.п.) на общее состояние.
4. Использование опросника SPOT-25 позволяет унифицировать полученные результаты вне зависимости от специалиста, проводившего исследование, для использования в дальнейших научно-практических интересах.
5. Корреляция баллов опросника и данных тональной пороговой аудиометрии позволяет оценивать состояние пациента после перенесенной стапедопластики без необходимости очной явки на контрольное обследование, что особенно важно в условиях сложной эпидемиологической обстановки.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аметов, А. С. Бисфосфонаты – «золотой стандарт» в лечении остеопороза / А. С. Аметов, Е. В. Доскина // РМЖ – 2011. - № 27. – С. 1700.
2. Беневоленская, Л. И. Руководство по остеопорозу / Л. И. Беневоленская; - Москва: Бином. Лаборатория знаний, 2003. – 826 с.; ISBN 5-94774-056-7.
3. Биктимирова, З. З. Качество жизни: проблемы измерения и оценки / З.З.Биктимирова // Экономика региона. – 2005. - № 2. – С.147-162.
4. Бузина, Т. С. Социально-психологические аспекты лечебного процесса / Т.С.Бузина, В. Н. Бузин // Профилактическая медицина. – 2018. - № 4 (21). – С.20.
5. Вишняков, В. В. Современные высокоэнергетические лазерные технологии при хирургическом лечении больных отосклерозом / В.В. Вишняков, В.М.Свистушкин, Э. В. Синьков // Вестник оториноларингологии. – 2017. - №1 (82). – С.56-58.
6. ГОСТ ISO 9000-2011. Межгосударственный стандарт системы менеджмента качества: нац. стандарт Российской Федерации: утвержден и введен в действие приказом Федер. агентства по техн. регулированию и метрологии от 22 декабря 2011г. N 48-П: введен впервые: 2013-01-01 // Кодекс : электрон. фонд правовой и норматив.-техн. информ. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200093424> (дата обращения 28.11.2022).
7. Диагностика и лечение различных форм отосклероза: клинические рекомендации: рассмотрены и утверждены Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов от 11-12 ноября 2014 / Н. А. Дайхес, Ю. К. Янов, А. И. Крюков [и др.] // Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. – Москва, 2014. – 28 с.
8. Дондитов, Д.-Ц. Ц. Функциональные результаты хирургического и инактивирующего лечения отосклероза: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.04 / Дондитов Даба-Цырен Цыденжапович: науч. рук. О.К. Федорова – Патякина; Московский научно-исследовательский институт уха, горла и носа Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2000. – 135 с.

9. Дюннебир, Э. А. Лучевая диагностика. Оториноларингология / Э. А. Дюннебир, Э. Р. Бек. – 2-е изд. – Москва: МЕД-пресс-информ, 2017. – 360 с.; ISBN: 978-5-00030-419-8.
10. Ергунова, О. Т. Трансформация качества и образа жизни населения России в условиях новой социально-экономической реальности / О.Т. Ергунова, Д.К. Стожко // Вестник ЮУрГУ. – 2021. - № 4 (21). – С. 76-81.
11. Жигулева, Л. Ю. Качество жизни и качество медицинской помощи. Вопросы терминологии / Л. Ю. Жигулева, К. М. Абдулкадыров // Исследование качества жизни в медицине: материалы научной конференции. – СПб, 2000. – С. 52– 54.
12. Загорская, Е. Е. Послеоперационные кохлеарные нарушения у больных, перенесших операции по поводу отосклероза и хронического среднего отита: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Загорская Елена Евгеньевна: науч. рук. А.Н.Петровская; ГУЗ «Московский научно-практический центр оториноларингологии» ДЗМ. – Москва, 2003. – 113 с.
13. Иммунодепрессанты / Регистр лекарственных средств России: сайт. URL: [https://rlsnet.ru/fg\\_index\\_id\\_34.htm](https://rlsnet.ru/fg_index_id_34.htm). (дата обращения 28.11.2022).
14. Карпищенко, С. А. Качество жизни ринологических больных / С.А.Карпищенко, О. Е. Верещагина // Врач. – 2013. - № 7. - С. 57-59.
15. Киселюс, В. Э. Сравнительная эффективность различных вариантов стапедопластики у больных отосклерозом: дис. ... канд. мед. наук.: 14.01.03 / Киселюс Витаутас Эдуардо: науч. рук. Е.В. Гаров; ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского» ДЗМ. – Москва, 2019. – 181 с.
16. Корреляция кохлеарных и вестибулярных нарушений у пациентов с отосклерозом после поршневой стапедопластики / С.А.Карпищенко, О.М.Колесникова, Н.В.Сопко, А.Н.Бервинова // Российская оториноларингология. – 2019. - № 6 (103). – С. 26-29.

17. Косяков, С. Я. Избранные вопросы практической отохирургии / С. Я. Косяков. – Монография, авторский тираж. – Москва: МЦФЭР, 2012. – 225 с. ISBN: 978-5-8727-8369-0
18. Косяков, С. Я. Оценка качества жизни пациентов с различными формами хронического среднего отита / С. Я. Косяков, Ю. В. Минавнина, А. В. Гуненков // Вестник оториноларингологии. – 2017. - № 5 (82). – С. 26-27.
19. Косяков, С. Я. Отдаленные результаты поршневой стапедопластики с применением тефлоновых и титановых протезов / С. Я. Косяков, Е. В. Пахилина, В. И. Федосеев // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2008. - №1. – С.19-21.\
20. Кохлеарная имплантация при отосклерозе с IV степенью тугоухости и глухотой / Х. М. Диаб, В. С. Корвяков, А. А. Каибов [и др.] // Российская оториноларингология. – 2019. - № 5. (102). – С. 74-81.
21. Кохлеарная форма отосклероза: диагностика и тактика хирургического лечения / С. В. Астащенко, В. Е. Кузовков, С. Н. Ильин [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – 3 (9(II)). – С. 52-55.
22. Крюков, А. И. Статистика хирургического лечения больных отосклерозом в г. Москве / А. И. Крюков // Фармакологические и физические методы лечения в оториноларингологии: материалы XV Московской научно-практической конференции, посвященной 150-летию со дня рождения профессора Л.И. Свержевского. – Москва, 2017. – С. 29.
23. Лазеры в оториноларингологии / А. И. Крюков, Г. Ю. Царапкин, С. Г. Арзамасов [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2016. - № 6 (81). – С.62-66.
24. Лингвистическая адаптация и подтверждение достоверности применения опросника SNOT-22 РУС по оценке качества жизни пациентов с постназальным синдромом при вазомоторном рините / Е. В. Кулякин, М. А. Криштопова, П. А. Затолока [и др.] // Медицинский журнал. – 2021. - №1. – С. 132-137.



25. Малхорта, Н. К. Маркетинговые исследования / Н. К. Малхорта, В. А. Кравченко. – Практическое руководство, 3-е изд. – Москва: Издательский дом «Вильямс», 2002. – 960 с. ISBN: 5-8459-0357-2.
26. Методологические стандарты разработки новых инструментов оценки симптомов в клинической медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова, С. А. Калядина [и др.] // Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. – 2010. - № 15-16. – С. 6-11.
27. Минавнина, Ю. В. Оценка качества жизни больных хроническим средним отитом как критерий эффективности хирургического лечения: дис. ... канд. мед. наук.: 14.01.03 / Минавнина Юлия Владимировна: науч. рук. С. Я. Косяков; ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ. – Москва, 2017. – 111 с.
28. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Статистический сборник 2017 года // URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2017-god> (дата обращения 09.09.2021).
29. Мисюрина, Ю. В. Клинический опыт применения эндоскопической техники при операциях на среднем ухе / Ю. В. Мисюрина, Ф. В. Семенов // Здоровье нации в XXI веке. - 2020. - №1.
30. Натрия фторид / Регистр лекарственных средств России: сайт. URL: [https://rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_419.htm](https://rlsnet.ru/mnn_index_id_419.htm). (дата обращения 28.11.2022).
31. Никитина, В. Ф. Применение аутохряща ушной раковины при операциях по поводу тугоухости, обусловленной отосклерозом / В. Ф. Никитина // Вестник оториноларингологии. – 2000. - № 5. - С. 35-38.
32. Новик, А.А. Исследование качества жизни в клинической медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2006. - № 1 (1). – С. 91-99.
33. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова, под ред. Ю. Л. Шевченко. – Учебное пособие, 2-е изд. – Москва: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – 320с.; ISBN 978-5-373-01011-5.

34. О выборе адекватных методов оперативных вмешательств при отосклерозе / В. В. Дискаленко, Ю. К. Янов, О. Н. Сопко, Е. В. Болознева // Российская оториноларингология. – 2013. - № 3 (64). – С. 35-38.
35. Опыт применения эндоскопической техники в отохирургии у детей / Н. С. Грачев, Г. А. Полев, И. И. Морозов [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2020. - № 1 (85). – С. 88-93.
36. Отосклероз: клинические рекомендации: рассмотрены и утверждены Национальной медицинской ассоциацией оториноларингологов в 2016 г.; КР315 / Н. А. Дайхес, Ю. К. Янов, А. И. Крюков [и др.] // Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. – Москва, 2014. – 28 с.
37. Правительство Российской Федерации. Постановление № 2299 от 28 декабря 2020 г. «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов»; введен впервые: 2021-01-04 // Кодекс : электрон. фонд правовой и норматив.-техн. информ. URL: <https://docs.cntd.ru/document/573292861> (дата обращения 28.11.2022).
38. Пробст, Р. Оториноларингология в клинической практике / Р. Пробст, Г. Греверс, Г. Иро; перевод под. ред. А. С. Лопатина. – Москва: Практическая медицина, 2012. – 384 с. ISBN: 978-5-98811-195-5.
39. Свистушкин, В. М. Качество жизни пациентов с отосклерозом / В. М. Свистушкин, Э. В. Синьков, И. В. Стожкова // Медицинский совет. – 2022. - № 8. – С.126-130.
40. Свистушкин, В. М. Кросс-культурная адаптация и валидация опросника SPOT-25 для русскоязычной популяции / В. М. Свистушкин, Э. В. Синьков, И. В. Стожкова // Российская оториноларингология. – 2022. - № 6 (21). – С. 54-59.
41. Свистушкин, В. М. Этиопатогенетические аспекты отосклероза / В. М. Свистушкин, Э. В. Синьков, И. В. Стожкова // Российская оториноларингология. – 2021. - № 5 (20). – С. 68-74.

42. Сенсоневральный компонент тугоухости у больных отосклерозом / В. С. Корвяков, Х. М. А. Диаб, Ю. А. Джамалудинов [и др.] // Российская оториноларингология. – 2018. - № 5 (96). – С. 41-49.
43. Синьков, Э. В. Оценка эффективности и безопасности различных способов хирургии стремени при отосклерозе / Э. В. Синьков, И. В. Стожкова, А. Р. Текоев // Медицинский совет. - 2023. - №17(7). – С. 118-123.
44. Современная диагностика больных отосклерозом / А. И. Крюков, Н. Л. Кунельская, Е. В. Гаров [и др.] // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae (Журнал оториноларингологии и респираторной патологии). – 2019. - № 25 (2). – С. 29-43
45. Современное лечение больных отосклерозом / А. И. Крюков, Е. В. Гаров, Е. Е. Загорская [и др.] // РМЖ. Оториноларингология. – 2012. - № 9. – С. 441 – 443.
46. Спевак, Е. М. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей: современное состояние проблемы / Е. М. Спевак, А. Н. Цымбал // Казанский медицинский журнал. – 2017. - №1. – С. 91-95.
47. Тос М. Руководство по хирургии среднего уха. Том 4 / М.Тос, под. ред. А. В. Старохи, пер. с англ. А. В. Давыдова. - Томск: Орион, 2012. – 274 с. ISBN: 5-98591-007-5
48. Туренко, Т. А. Методические подходы к оценке результативности и эффективности здравоохранения на основе данных официальной статистики / Т. А. Туренко // Известия БГУ. – 2013. - №4. – С. 120-125.
49. Усков, А. Е. Качество жизни пациентов с хроническими стенозами гортани и трахеи: современное состояние вопроса и предварительные результаты апробации опросника / А. Е. Ускова // Российская оториноларингология. 2005. - №4. – С. 115-124.
50. Хирургическое лечение больных кохлеарной формой отосклероза / В. С. Корвяков, Х. М. А. Диаб, О. А. Пащинина [и др.] // Российская оториноларингология. – 2017. - № 5 (90). – С. 35-43.
51. A comparative Review of Generic Quality-of-Life Instruments / S. J. Coons, S. Rao,

- D. L. Keininger, R. D. Hays // *PharmacoEconomics*. - 2000. - №1(17). - P. 13–35.
52. A fifth locus for otosclerosis, OTSC5, maps to chromosome 3q22-24 / K. Van Den Bogaert, E. M. R. De Leenheer, W. Chen, Y. Lee [et al.] // *Journal of Medical Genetics*. - 2004. - № 6 (41). - P. 450–453.
53. A Large Genome-Wide Association Study of Age-Related Hearing Impairment Using Electronic Health Records / T. J. Hoffmann, B. J. Keats, C. Schaefer, N. Rosch. [et al.] // *PLOS Genetics*. - 2016. - № 10 (12). - P. e1006371-e1006391.
54. A meta-analysis of surgical success rates in Congenital stapes fixation and juvenile otosclerosis: Congenital Stapes Fixation and JO / B. Asik, M. Binar, M. Serdar [et al.] // *The Laryngoscope*. - 2016. - № 1 (126). - P. 191–198.
55. A new locus for otosclerosis, OTSC8, maps to the pericentromeric region of chromosome 9 / I. Bel Hadj Ali, M. Thys, N. Beltaief, I. Schrauwen [et al.] // *Human Genetics*. - 2008. - № 3 (123). - P. 267–272.
56. A retrospective review of stapes surgery following introduction of «reversal of the steps» technique / E. E. Lang, K. Waheed, M. Colreavy, H. Burns // *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. - 2004.- № 6 (29). – P. 571–573.
57. A wide range of protective and predisposing variants in aggrecan influence the susceptibility for otosclerosis / A. T. Hojland, L. J. M. Tavernier, I. Schrauwen, M. Sommen [et al.] // *Human Genetics*. – 2021.
58. Abdurehim, Y. Stapedotomy vs cochlear implantation for advanced otosclerosis: Systematic review and meta-analysis / Y. Abdurehim, A. Lehmann, A. Zeitouni // *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. - 2016. - № 5 (155). - P. 764–770.
59. Activation of Renin–Angiotensin System Induces Osteoporosis Independently of Hypertension / Y. Asaba, M. Ito, T. Fumoto [et al] // *Journal of Bone and Mineral Research*. - 2009. - № 2 (24). - P. 241–250.
60. Anandarajah A. P. Role of RANKL in bone diseases / A. P. Anandarajah // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. - 2009. - № 2 (20). - P. 88–94.

61. Antonelli P. J. Prevention and management of complications in otosclerosis surgery/ P. J. Antonelli // *Otolaryngologic Clinics of North America*. - 2018. - № 2 (51). - P. 453–462.
62. Arnold, W. *Otosclerosis and Stapes Surgery* / W. Arnold, R. Hausler // *Advances in Oto-Rhino-Laryngology*: Basel: KARGER, 2007. – 391 p.; ISBN 978-3-8055-8113-4.
63. Aspberg A. The Different Roles of Aggrecan Interaction Domains / A. Asperg // *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. - 2012. - № 12 (60). - P. 987–996.
64. Association of Bone Morphogenetic Proteins with otosclerosis / I. Schrauwen, M. Thys, K. Vanderstraeten, E. Franssen [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. - 2007. - № 4 (23). - P. 507–516.
65. Association of COL1A1 and otosclerosis: evidence for a shared genetic etiology with mild osteogenesis imperfecta / M. J. McKenna, A. G. Kristiansen, M. L. Bartley, J. J. Rogus [et al.] // *The American Journal of Otology*. - 1998. - № 5(19). - P. 604–610.
66. Babcock T. A. *Otosclerosis* / T. A. Babcock, X. Z. Liu // *Otolaryngologic Clinics of North America*. - 2018. - № 2 (51). - P. 305–318.
67. Batson L. *Otosclerosis: An update on diagnosis and treatment* / L. Batson, D. Rizzolo // *Journal of the American Academy of Physician Assistants*. - 2017. - № 2 (30). - P. 17–22.
68. Bauchet St. Martin, M. High-Frequency Sensorineural Hearing Loss After Stapedectomy / M. Bauchet St. Martin, E. N. Rubinstein, B. E. Hirsch // *Otology & Neurotology*. - 2008. - № 4 (29). - P. 447–452.
69. Bittermann, A. J. N. Primary stapes surgery in patients with Otosclerosis prediction of postoperative outcome / A. J. N. Bittermann // *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. - 2011. - № 8 (137). – P. 780.
70. Biologics — beyond the joints / Z. Szekanecz, S. Szanto, Z. Szabo, A. Vancsa [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. - 2010. - № 12 (9). - P. 820–824.
71. Boyce, B. F. The RANKL/RANK/OPG pathway / B. F. Boyce, L. Xing // *Current Osteoporosis Reports*. - 2007. - № 3 (5). – P. 98–104.
72. Brookler, K. *Medical Treatment of Otosclerosis: Rationale for Use of*

Bisphosphonates / K. Brookler // *International Tinnitus Journal*. – 2008. – № 14(2). – P.92-96.

73. Broomfield, S. J. Cochlear implants and magnetic resonance scans: A case report and review / S. J. Broomfield, M. Da Cruz, W. P. R. Clibson // *Cochlear Implants International*. - 2013. - № 1 (14). - P. 51–55.

74. Carlson, M. L. The History of Otologic Surgery at Mayo Clinic, 1883 to Present / M. L. Carlson // *Mayo Clinic Proceedings*. - 2019. - № 2 (94). - P. e19–e33.

75. Chromosomal Mapping and Phenotypic Characterization of Hereditary Otosclerosis Linked to the OTSC4 Locus / Z. Brownstein, A. Goldfarb, H. Levi, M. Frydman // *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. - 2006. - № 132. – P. 416-424.

76. Cochlear implantation outcomes in advanced otosclerosis / F. Castillo, R. Polo, A. Gutierrez, P. Reyes, A. Royuela [et al.] // *American Journal of Otolaryngology*. - 2014. - № 5 (35). - P. 558–564.

77. Cochlear implantation in cochlear otosclerosis / A.H. Marshall, N. Fanning, S. Symons, D. Shipp [et al.] // *The Laryngoscope*. - 2005. - № 10 (115). - P. 1728–1733.

78. Cochlear Implantation in 53 Patients with Otosclerosis: Demographics, Computed Tomographic Scanning, Surgery, and Complications / L. J. C. Rotteveel, D.W. Proops, R. T. Ramsden, S. R. Saeed [et al.] // *Otology & Neurotology*. - 2004. - № 6 (25). - P. 943–952.

79. Colletti, V. Effect of sodium fluoride on early stages of otosclerosis / V. Colletti, F. G. Fiorino // *The American Journal of Otology*. - 1991. - № 3 (12). - P. 195–198.

80. Committee on Hearing and Equilibrium Committee on Hearing and Equilibrium Guidelines for the Evaluation of Results of Treatment of Conductive Hearing Loss // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. - 1995. - № 3 (113). - P. 186–187.

81. Correlations between CT scan findings and hearing thresholds in otosclerosis / M. Marx, S. Lagleyre, B. Escude, J. Demeslay [et al.] // *Acta Oto-Laryngologica*. - 2011. - № 4 (131). - P. 351–357

82. Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery / P. Flint, B. Haughey, V. Lund, K. Robbins [et al.] – 7<sup>th</sup> ed. – Elsevier, 2020 – 280 p. ISBN: 978-0-323-611794.

83. Day-case stapes surgery: Day-case versus inpatient stapes surgery for otosclerosis: a randomized controlled trial / L. S. M. Derks, I. Wegner, R. A. Tange, D. M. A. Kamalski [et al.] // *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*. - 2016. - № 1 (16). - P.3 – 10.
84. Decisive Criteria Between Stapedotomy and Cochlear Implantation in Patients with Far Advanced Otosclerosis / B. Kabbara, C. Gauche, M. N. Calmels [et al.] // *Otology & Neurotology*. - 2015. - № 3 (36). - P. e73–e78.
85. De Oliveira Penido, N. Medical Management of Otosclerosis / N. de Oliveira Penido, A. de Oliveira Vicente // *Otolaryngologic Clinics of North America*. - 2018. - № 2 (51). – P. 441–452.
86. De Souza, C. Otosclerosis: diagnosis, evaluation, pathology, surgical techniques, and outcomes / C. De Souza, V. M Goycoolea, N. M. Sperling – San Diego, CA - Plural Publishing, 2014. – 281p. ISBN: 978-1-59756-507-3.
87. Detectability of minute temporal bone structures with ultra-high resolution CT / H. Hiraumi, M. Obara, K. Yoshioka, S. Ehara [et al.]. // *Auris Nasus Larynx*. - 2019. - № 6 (46). - P. 830–835.
88. Detection of Rare Nonsynonymous Variants in *TGFBI* in Otosclerosis Patients / M. Thys, I. Schrauwen, K. Vanderstraeten, N. Dieltjens [et al.] // *Annals of Human Genetics*. - 2009. - № 2 (73). - P. 171–175.
89. Digge, P. Imaging Modality of Choice for Pre-Operative Cochlear Imaging: HRCT vs. MRI Temporal Bone / P. Digge // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2016. - № 10 (10). – TC01 – TC04.
90. Does the diameter of the stapes prosthesis really matter? A prospective clinical study / D. Bernardeschi, D. Seta, G. Canu, F. Y. Russo [et al.] // *The Laryngoscope*. - 2018. - № 8 (128). - P. 1922–1926.
91. Effect of 17 $\beta$ -estradiol on diastrophic dysplasia sulfate transporter activity in otosclerotic bone cell cultures and SaOS-2 cells // Y. Imauchi, P. Laine, O. Sterkers, E. Ferrary [et al.] // *Acta Oto-Laryngologica*. - 2004. - № 8 (124). - P. 890–895
92. Effects of angiotensin II on bone cells in vitro / S. Lamparter, L. Kling, M. Schrader, R. Ziegler [et al.] // *Journal of Cellular Physiology*. - 1998. - № 1 (175). - P. 89–98.

93. Entwicklung und Validierung des Stapesplasty Outcome Test 25 (SPOT-25) / S. Lailach, T. Schenke, I. Baumann, H. Walter [et al.] // HNO. - 2017. - № 12 (65). - P. 973–980.
94. Erdem, D. GPER-1 and sex-hormone levels in patients with otosclerosis / S. Sevik Elicora, A. E. Dinc // American Journal of Otolaryngology. - 2020. - № 3 (41). - P. 102442-102469.
95. Evaluation of the Genetic Association and mRNA Expression of the COL1A1, BMP2, and BMP4 Genes in the Development of Otosclerosis / K. Hansdah, N. Singh, A. Bouzid, S. Priyadarshi [et al.] // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. - 2020. - № 6 (24). - P. 343–351.
96. Fayers, P. M. Quality of Life: The assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes / P. M. Fayers, D. Machin – 3<sup>rd</sup> ed. – Wiley, 2016. – 648p. ISBN: 978-1-444-33795-2.
97. Fisch, U. Stapedotomy Versus Stapedectomy / U. Fisch // Otology & Neurotology. - 2009. - № 8 (30). - P. 1166–1167.
98. Fisher, L. W. Six genes expressed in bones and teeth encode the current members of the SIBLING family of proteins / L. W. Fisher, N. S. Fedarko // Connective Tissue Research. - 2003. - № 44. - P. 33–40.
99. Foster, M. F. Clinical Evaluation of the Patient with Otosclerosis / M. F. Foster, D. D. Backous // Otolaryngologic Clinics of North America. - 2018. - № 2 (51). - P.319–326.
100. Hearing and Disease-Specific Health-Related Quality of Life in Patients with Otosclerosis after Stapedotomy - a Trial of the SPOT-25 Questionnaire / M. Hildebrandt, M. M. Jensen, K. D. Larsen, H. Glad [et al.] // The Journal of International Advanced Otology. - 2022. - № 4 (18). - P. 320–326.
101. Hearing Results after Stapedotomy: Role of the Prosthesis Diameter / M. R. Marchese, F. Cianfrone, G. C. Passali, G. Paludetti // Audiology and Neurotology. - 2007. - № 4 (12). - P. 221–225.
102. Horner, K. C. The effect of sex hormones on bone metabolism of the otic capsule –



- an overview / K. C. Horner // *Hearing Research*. - 2009. - № 1–2 (252). - P. 56–60.
103. Identity of Osteoclastogenesis Inhibitory Factor (OCIF) and Osteoprotegerin (OPG): A Mechanism by which OPG/OCIF Inhibits Osteoclastogenesis in Vitro / H. Yasuda, N. Shima, N. Nakagawa, S. Mochizuki [et al.] // *Endocrinology*. - 1998. - № 3 (139). - P. 1329–1337.
104. Investigating quality of life and coping resources after laryngectomy / A. Relic, P. Mazemda, C. Arens, M. Koller [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. - 2001. - № 10 (258). - P. 514–517.
105. Involvement of the collagen I-binding motif in the anti-angiogenic activity of pigment epithelium-derived factor / J. Hosomichi, N. Yasui, T. Koide, K. Soma [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. - 2005. - № 3 (335). - P. 756–761.
106. Is one of these two techniques: CO2 laser versus microdrill assisted stapedotomy results in better post-operative hearing outcome? / N.M. Altamami, G. Huydhues des Etages, M. Fieux [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. - 2019. - № 7 (276). - P. 1907–1913.
107. Kamogashira, T. Reactive Oxygen Species, Apoptosis, and Mitochondrial Dysfunction in Hearing Loss / T. Kamogashira, C. Fujimoto, T. Yamasoba // *BioMed Research International*. – 2015. - P. 1–7.
108. Kanaan, R. A. Transforming growth factor beta1, bone connection / R. A. Kanaan, L. A. Kanaan // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. - 2006. - № 8 (12). - P. RA164-169.
109. Kanzara, T. Diagnostic performance of high resolution computed tomography in otosclerosis / T. Kanzara, J.S. Virk // *World Journal of Clinical Cases*. - 2017. - № 7 (5). - P. 286 – 291.
110. Karosi, T. Otosclerosis: An autoimmune disease? / T. Karosi, Z.Szekanecz, I. Sziklai // *Autoimmunity Reviews*. - 2009. - № 2 (9). - P. 95–101.
111. Kim, H.- R. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors- $\kappa$ B ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing

- spondylitis (AS) / H.- R. Kim, H.-Y Kim, S.-H. Lee // *Rheumatology*. - 2006. - № 10 (45). - P. 1197–1200.
112. Kisilevsky, V. E. Hearing results of 1145 stapedotomies evaluated with Amsterdam hearing evaluation plots / V. E. Kisilevsky, S. N. Dutt, N. A. Bailie // *The Journal of Laryngology & Otology*. - 2009. - № 7 (123). - P. 730–736.
113. Koukkoullis, A. Comparing intermediate-term hearing results of NiTiBOND and Nitinol prostheses in stapes surgery / A. Koukkoullis, I. Gerlinger, A. Kovacs // *The Journal of Laryngology & Otology*. - 2021. - № 9 (135). - P. 795–798.
114. Laser vs drill for footplate fenestration during stapedotomy: a systematic review and meta-analysis of hearing results / R. Bartel, G. Huguet, F. Cruellas, M. Hamdan [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. - 2021. - № 1 (278). - P. 9–14.
115. Lippy, W. H. Does Pregnancy Affect Otosclerosis? / W. H. Lippy, L. P. Berenholz, A. G. Scgurinh // *The Laryngoscope*. - 2005. - № 10 (115) – P.1833–1836.
116. Living with otosclerosis: disease-specific health-related quality-of-life measurement in patients undergoing stapes surgery / S. Lailach, T. Schenke, I. Baumann, H. Walter [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. - 2018. - № 1 (275). - P. 71–79.
117. Long-term Incidence and Degree of Sensorineural Hearing Loss in Otosclerosis / R. Ishai, C. F. Halpin, J. J. Shin [et al.] // *Otology & Neurotology*. 2016. № 10 (37). C. 1489–1496.
118. Lund, V. J. Health related quality of life in sinonasal disease / V. J. Lund // *Rhinology*. - 2001. - № 4 (39). - P. 182–186.
119. McKenna, M. J. Association of otosclerosis with Sp1 Binding Site Polymorphism in COL1A1 gene: Evidence for a shared genetic etiology with osteoporosis / M. J. McKenna, A. T. Nguyen-Huynh, A. G. Kristiansen // *Otology & Neurotology*. - 2004. - № 4 (25). - P. 447–450.
120. McKenna, M. J. Molecular Biology of Otosclerosis / M. J. McKenna, A. G. Kristiansen, W. Arnold // *Basel KARGER* – 2007. - P. 68–74.

121. Measles Virus in otosclerosis and the Specific Immune response of the inner ear / W. Arnold, H. P. Niedermeyer, N. Lehn [et al.] // *Acta Oto-Laryngologica*. - 1996. - № 5 (116). - P. 705–709.
122. Measles Virus Prevalence in Otosclerotic Stapes Footplate Samples / T. Karosi, J. Konya, L. Z. Szabo, I. Sziklai // *Otology & Neurotology*. - 2004. - № 4 (25). -P. 451–456.
123. Measurement of stapes footplate thickness in otosclerosis by ultra-high-resolution computed tomography / Y. Akazawa, A. Ganaha, T. Higa [et al.] // *Acta Oto-Laryngologica*. - 2020. - № 11 (140). - P. 899–903.
124. Menger, D. J. The aetiology of otosclerosis: a review of the literature / D. J. Menger, R. A. Tange // *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. - 2003. - № 2 (28). - P. 112–120.
125. Minovi, A. Current concepts in the surgical management of otosclerosis / A. Minovi, G. Probst, S. Dazert // *HNO*. - 2009. - № 3 (57). - P. 273–286.
126. Moumoulidis, I. A review on the genetics of otosclerosis / I. Moumoulidis, P. Axon, D. Baguley // *Clinical Otolaryngology*. - 2007. - № 4 (32). - P. 239–247.
127. Mutations and altered expression of SERPINF1 in patients with familial otosclerosis / J. L. Ziff, M. Crompton, H. R. F. Powell, J. A. Lavy [et al.] // *Human Molecular Genetics*. - 2016. – № 0 - P. 1-11.
128. Nadol, J. B. Outcomes Assessment for Chronic Otitis Media: The Chronic Ear Survey: Outcomes Assessment for Chronic Otitis Media: The Chronic Ear Survey / J. B. Nadol, H. Staecker, R. E. Gliklich // *The Laryngoscope*. - 2000. - № S94 (110). - P.32–35.
129. Niedermeyer, H. P. Etiopathogenesis of Otosclerosis / H. P. Niedermeyer, W. Arnold // *ORL*. - 2002. - № 2 (64). - P. 114–119.
130. Niedermeyer, H. P. Evidence of Measles Virus RNA in Otosclerotic Tissue / H. P. Niedermeyer, W. Arnold, W. J. Neubert // *ORL*. - 1994. - № 3 (56). - P.130–132.
131. Niedermeyer, H. P. Otosclerosis and Measles Virus – Association or Causation? / H. P. Niedermeyer, W. Arnold // *ORL*. - 2008. - № 1 (70). - P. 63–70.

132. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL / H. Yasuda, N. Shima, N. Nakagawa, K. Yamaguchi [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. - 1998. - № 7 (95). - P. 3597–3602.
133. Osteoprotegerin: A Novel Secreted Protein Involved in the Regulation of Bone Density / W. S. Simonet, D. L. Lacey, C. R. Dunstan, M. Kelley [et al.] // *Cell*. - 1997. - № 2 (89). - C. 309–319.
134. Osteoprotegerin gene polymorphisms and otosclerosis: an additional genetic association study, multilocus interaction and meta-analysis / A. Bouzid, A. Tekari, F. Jbeli, A. Chakroun [et al.] // *BMC Medical Genetics*. - 2020. - № 1 (21). - P. 122 – 132.
135. Osteoprotegerin in the Inner Ear May Inhibit Bone Remodeling in the Otic Capsule / A. F. Zehnder, A. G. Kristiansen, J. C. Adams, S. N. Merchant [et al.] // *The Laryngoscope*. - 2005. - № 1 (115). - P. 172–177.
136. Osteoprotegerin Knockout Mice Demonstrate Abnormal Remodeling of the Otic Capsule and Progressive Hearing Loss / A. F. Zehnder, A. G. Kristiansen, J. C. Adams, S. C. Kujawa [et al.] // *The Laryngoscope*. - 2006. - № 2 (116). – P. 201–206.
137. Otosclerosis: a genetically heterogeneous disease involving at least three different genes / K. Van Den Bogaert, P. J. Govaerts, E. M. R. De Leenheer, I. Schatteman [et al.] // *Bone*. - 2002. - № 4 (30). - P. 624–630.
138. Otosclerosis in an Urban Population / J. S. Choi, A. D. Sweeney, I. Alava [et al.] // *Otology & Neurotology*. - 2021. - № 1 (42). - P. 24–29.
139. Otosclerosis 3: the surgical management of otosclerosis: Surgical management of otosclerosis / Y. Bajaj, S. Uppal, I. Bhatti, A. P. Coatesworth // *International Journal of Clinical Practice*. - 2010. - № 4 (64). - P. 505–510.
140. Otosclerosis and Measles: Do Measles Have a Role in Otosclerosis? A Review Article / P.R. Sagar, P. Shah, V. C. Bollampally, N. Alnumaidi [et al.] // *Cureus*. - 2020. – № 12(8). – P. e9908 – e9919.
141. Oxidative stress in otosclerosis / E. Baysal, S. Gulsen, I. Aytac, F. Celenk [et al.] // *Redox Report*. - 2017. - № 5 (22). - P. 235–239.

142. Pathological aspects of lipid peroxidation / A. Negre-Salvayre, N. Auge, V. Ayala, H. Basaga [et al.] // *Free Radical Research*. - 2010. - № 10 (44). - P.1125–1171.
143. Perspectives of pharmacological treatment in otosclerosis / B. Liktor, Z. Szekanecz, T. J. Batta, I. Szikai [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. - 2013. - № 3 (270). - C. 793–804.
144. Pennacchini, M. A brief history of the Quality of Life: its use in medicine and in philosophy / M. Pennacchini, M. Bertolaso, M. M. Elvira // *La Clinica Terapeutica*. - 2011. - № 3 (162). – P. e99–e103.
145. Pigment Epithelium-Derived Factor: A Potent Inhibitor of Angiogenesis / D. W. Dawson, O. V. Volpert, P. Gillis, S. E. Crawford [et al.] // *Science*. - 1999. - № 5425 (285). - P. 245–248.
146. Pregnancy, Estrogen Exposure, and the Development of Otosclerosis: A Case-Control Study of 1196 Women / R. J. Macielak, J. P. Marinelli, D. J. Totten, C. M. Lohse [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. - 2021. - № 6 (164). - P. 1294–1298.
147. Preferences in stapes surgery among American otological society otologists / Y. F. Liu, A. Gupta, S. A. Nguuyen, P. R. Lambert [et al.] // *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*. - 2020. - № 1 (6). - P. 59–65.
148. Protocol for a validation study of the translated stapesplasty outcome test 25 for measurement of disease-specific quality of life in Dutch patients with otosclerosis / E. E. Blijleven, H. G. X. M. Thomeer, R. Stokroos, I. Wegner // *BMJ Open*. - 2019. - № 12 (9). - P. e030219.
149. Reliability of CT scan in the diagnosis of conductive hearing loss with normal tympanic membrane / Y. J. Shin, O. Deguine, C. Cognard, A. Sevely [et al.] // *Revue De Laryngologie - Otologie - Rhinologie*. - 2001. - № 2 (122). – P. 81–84.
150. Relation Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Otosclerosis: A Genetic Association and In Vitro Study / Y. Imauchi, X. Jeunemaitre, M. Boussion, E. Ferrary [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2008. - № 3(29). – P. 295-301.
151. Reliability of High-Resolution CT Scan in Diagnosis of Otosclerosis / S. Lagleyre, T. Sorrentino, M.-N. Calmels [et al.] // *Otology & Neurotology*. - 2009. - № 8 (30). - P.

1152–1159.

152. Resorption of auditory ossicles and hearing loss in mice lacking osteoprotegerin / S. Kanzaki, M. Ito, Y. Takada, K. Ogawa [et al.] // *Bone*. - 2006. - № 2 (39). - P. 414–419.

153. Rinne Revisited: Steel versus Aluminum Tuning Forks / C. A. MacKechnie, J. J. Greenberg, R. C. Gerkin, A. A. McCall [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. - 2013. - № 6 (149). - P. 907–913.

154. Rudic, M. The pathophysiology of otosclerosis: Review of current research / M. Rudic, I. Keogh, R. Wagner // *Hearing Research*. - 2015. - № 330. – P.51–56.

155. Saran, U. Role of angiogenesis in bone repair / U. Saran, S. Gemini Piperni, S. Chatterjee // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. - 2014. - № 561. - P. 109–117.

156. Schett, G. Mechanisms of Disease: the link between RANKL and arthritic bone disease / G. Schett, S. Hayer, J. Zwerina // *Nature Clinical Practice Rheumatology*. - 2005. - № 1 (1). - P. 47–54.

157. Schonfeld, U. CO2 laser stapedotomy safety: influence of laser energy and time on bone-conduction hearing levels / U. Schonfeld, H. Weiming, V. M. Hofmann // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. - 2017. - № 12 (274). - P. 4131–4139.

158. Schrauwen, I. No Evidence for Association Between the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Otosclerosis in a Large Belgian-Dutch Population / I. Schrauwen, M. Thys, K. Vanderstraeten // *Otology & Neurotology*. - 2009. - № 8 (30). - P. 1079–1083.

159. Schrauwen, I. Variants affecting diverse domains of MEPE are associated with two distinct bone disorders, a craniofacial bone defect and otosclerosis / I. Schrauwen, H. Valgaeren, L. Tomas-Roca // *Genetics in Medicine*. - 2019. - № 5 (21). – P. 1199–1208.

160. Sevy, A. The Stapes Prosthesis / A. Sevy, M. Arriaga // *Otolaryngologic Clinics of North America*. - 2018. - № 2 (51). - P. 393–404.

161. Single-nucleotide polymorphisms in the COL1A1 regulatory regions are associated with otosclerosis / W. Chen, Nc. Meyer, Mj. McKenna [et al.] // *Clinical Genetics*. - 2007. - № 5 (71). - P. 406–414.

162. Sorensen, M. S. The Role of Type II Collagen Autoimmunity in Otosclerosis

- Revisited / M. S. Sorensen, L. P. Nielsen, P. Bretlau // *Acta Oto-Laryngologica*. - 1988. - № 3–4 (105). - P. 242–247.
163. Stapedotomy: Functional Results with Different Diameter Prostheses / M. Cavaliere, F. Ricciardiello, M. Mesolella, M. Iengo // *ORL*. - 2012. - № 2 (74). - P.93–96.
164. Strömbäck, K. Stapes surgery in Sweden: evaluation of a national-based register / K. Strömbäck, L. Lundman, A. Bjorsne // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. - 2017. - № 6 (274). - P. 2421–2427.
165. Sugiura, M. Three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging findings in a patient with cochlear otosclerosis / M. Sugiura, S. Naganawa, M. Sone // *Auris Nasus Larynx*. - 2008. - № 2 (35). - P. 269–272.
166. Sziklai, I. Otosclerosis: an organ-specific inflammatory disease with sensorineural hearing loss / I. Sziklai, T. J. Batta, T. Karosi // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. - 2009. - № 11 (266). – P. 1711–1718.
167. The CaV1.2 L-type calcium channel regulates bone homeostasis in the middle and inner ear / C. Cao, A. B. Oswald, B. A. Fabella, Y. Ren [et al.] // *Bone*. - 2019. - № 125. - P. 160–168.
168. The Epidemiology of Otosclerosis in a British Cohort / M. Crompton, B. A. Cadge, J. L. Ziff, A. J. Mowat [et al.] // *Otology & Neurotology*. - 2019. - № 1 (40). - P. 22–30.
169. The human CD46 molecule is a receptor for measles virus (Edmonston strain) / R. E. Dörig, A. Marcil, A. Chopra, C. D. Richardson // *Cell*. - 1993. - № 2 (75). - P. 295–305.
170. The Rise and Fall of Otosclerosis: A Population-based Study of Disease Incidence Spanning 70 Years / J. P. Marinelli, D. J. Totten, K. K. Chauhan, C. M. Lohse [et al.] // *Otology & Neurotology*. - 2020. - № 9 (41). - P. e1082–e1090.
171. The effect of bone morphogenetic protein-2 and osteoprotegerin in trans-sutural distraction osteogenesis / Y. Yao, H. Huang, S. Chang, C. Wang [et al.]. // *West China Journal of Stomatology*. - 2012. - № 4 (30). - P. 425–429.
172. Thys, M. The coding polymorphism T263I in TGF- $\beta$ 1 is associated with otosclerosis in two independent populations / M. Thys, I. Schrauwen, K. Vanderstraeten // *Human*

Molecular Genetics. - 2007. - № 17 (16). - P. 2021–2030.

173. Ultrahigh-resolution CT scan of the temporal bone / K. Yamashita, A. Hiwatashi, O. Togao, K. Kikuchi [et al.] // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. - 2018. - № 11 (275). - P. 2797–2803.

174. Update on the imaging diagnosis of otosclerosis / J. Gredilla Molinero, M. Mancheno Losa, N. Santamaria Guinea, N. Arevalo Galeano [et al.] // Radiologia. - 2016. - № 4 (58). - P. 246–256.

175. Uppal, S. Otosclerosis 2: the medical management of otosclerosis: Medical management of otosclerosis / S. Uppal, Y. Bajaj, A.P. Coatesworth // International Journal of Clinical Practice. - 2009. - № 2 (64). - P. 256–265.

176. U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance // Health and Quality of Life Outcomes. - 2006. - № 1 (4). – 79p.

177. Validity and Test–Retest Reliability of the translated Stapesplasty Outcome Test 25 for Measurement of Disease-Specific Quality of Life in Patients with Otosclerosis / M. Hildebrandt, K. D. Larsen, H. Glad, B. Djurhuus // The Journal of International Advanced Otolaryngology. - 2020. - № 3 (16). - P. 358–361.

178. Vartiainen, E. The influence of fluoridation of drinking water on the long-term hearing results of stapedectomy / E. Vartiainen, J. Vartiainen // Clinical Otolaryngology and Allied Sciences. - 1997. - № 1 (22). - P. 34–36.

179. Vessey, M. Oral contraception and ear disease: findings in a large cohort study / M. Vessey, R. Painter // Contraception. - 2001. - № 2 (63). - P. 61–63.

180. Vincent, R. Surgical Findings and Long-Term Hearing Results in 3,050 Stapedotomies for Primary Otosclerosis: A Prospective Study with the Otolaryngology-Neurotology Database / R. Vincent, N. M. Sperlin, J. Oates // Otolaryngology & Neurotology. - 2006. - № 8 (27). - P. 25-47.



181. Vrabec, J. T. Stapes Surgery in the United States / J. T. Vrabec, N. J. Coker // *Otology & Neurotology*. - 2004. - № 4 (25). - P. 465–469.
182. Ware, J. E. Scales for measuring general health perceptions / J. E. Ware // *Health Services Research*. - 1976. - № 4 (11). – P. 396–415.
183. Wegner, I. A Systematic Review of the Diagnostic Value of CT Imaging in Diagnosing Otosclerosis / I. A. Wegner, A. M. A. van Waes, A. J. Bittermann // *Otology & Neurotology*. - 2016. - № 1 (37). – P. 9–15.
184. Wegner, I. A systematic review of the effect of different crimping techniques in stapes surgery for otosclerosis: Crimping in Stapes Surgery / I. A. Wegner, J. E. Swartz, M. L. Bance // *The Laryngoscope*. - 2016. - № 5 (126). - P. 1207–1217.
185. Weinstein, B. E. Test-Retest Reliability of the Hearing Handicap Inventory for the Elderly / B. E. Weinstein, J. B. Spitzer, I. M. T. Ventry // *Ear and Hearing*. - 1986. - № 5 (7). - P. 295–299.
186. West, N. Surgical Results and Complications of Cochlear Implantation in Far-Advanced Otosclerosis / N. West, M. Brand, S. Foghsgaard // *The Journal of International Advanced Otology*. - 2017. - № 3 (13). - P. 304–307.
187. Wierzbicka, M. Otosurgery with the High-Definition Three-Dimensional (3D) Exoscope: Advantages and Disadvantages / M. Wierzbicka, W. Szyyfter, G. Greczka // *Journal of Clinical Medicine*. - 2021. - № 4 (10). - P. 777-788.
188. Wolfovitz, A. Impact of Imaging in Management of Otosclerosis / A. Wolfovitz, M. Luntz // *Otolaryngologic Clinics of North America*. - 2018. - № 2 (51). - P. 343–355.
189. World Health Organization Health promotion glossary / WHO, 1998.
190. World Health Organization Building primary care in a changing Europe / World Health Organization, Copenhagen (Denmark), 2015.
191. Yoo, T. J. Etiopathogenesis of otosclerosis: a hypothesis / T. J. Yoo // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. – 1984. - №93. – p. 28-34.
192. 3D-Flair sequence at 3T in cochlear otosclerosis / F. Lombardo, S. De Cori, D. Montanaro, D. De Marchi [et al.] // *European Radiology*. - 2016. - № 10 (26). - P. 3744–3751.

193. 3D fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) magnetic resonance imaging at different stages of otosclerosis / S. Berrettini, F. Lombardo, L. Bruschini, A. Ciabotti [et al.] // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. - 2018. - № 11 (275). - P. 2643–2652.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Оригинальная версия опросника SPOT-25 (S. Lailach, T. Zahnert et al.)

Stapesplasty Outcome Test 25 (SPOT-25)						
Um beurteilen zu können, wie stark die einzelnen Symptome ausgeprägt sind, kreuzen Sie bitte bei jeder einzelnen Frage die entsprechende Ziffer an	Kein Problem	Sehr geringes Problem	Kleines Problem	Mittelgradiges Problem	Hochgradiges Problem	Schlechter kann es nicht werden
1. Hörverlust	0	1	2	3	4	5
2. Sprache klingt gedämpft und undeutlich	0	1	2	3	4	5
3. Ich habe Schwierigkeiten beim Erkennen der Richtung, aus der das Geräusch kommt	0	1	2	3	4	5
4. Ich habe Schwierigkeiten, jemanden aus größerer Entfernung zu verstehen	0	1	2	3	4	5
5. Ich überhöre das Telefon oder den Wecker	0	1	2	3	4	5
6. Ich habe Schwierigkeiten, etwas in lauter Umgebung zu verstehen	0	1	2	3	4	5
7. Ich habe Schwierigkeiten beim Verstehen, wenn mehrere Leute gleichzeitig sprechen	0	1	2	3	4	5
8. Ich habe Schwierigkeiten mit dem Verstehen beim Telefonieren	0	1	2	3	4	5
9. Ich habe Schwierigkeiten beim Musikhören, Fernsehen	0	1	2	3	4	5
10. Ich habe Schwierigkeiten bei der Kommunikation mit Menschen, die mein Hörproblem nicht kennen	0	1	2	3	4	5
11. Ohrgeräusche (Pfeifen, Rauschen)	0	1	2	3	4	5
12. Durch meine Ohrgeräusche habe ich Schwierigkeiten, andere zu verstehen	0	1	2	3	4	5
13. Meine Ohrgeräusche beeinträchtigen mich in alltäglichen Situationen mit vorhandenen Nebengeräuschen	0	1	2	3	4	5
14. Meine Ohrprobleme machen mich antriebslos/mindern meine Motivation	0	1	2	3	4	5
15. Wegen des Hörverlusts habe ich Angst, andere falsch zu verstehen	0	1	2	3	4	5
16. Der Hörverlust führt zu Situationen, die mir peinlich sind	0	1	2	3	4	5
17. Ich Sorge mich, dass meine Ohrprobleme in Zukunft zunehmen	0	1	2	3	4	5
18. Das Tragen von Hörgeräten führt dazu, dass mein Hörproblem für andere sichtbar wird	0	1	2	3	4	5
19. Angst vor einer Operation oder Nachoperation	0	1	2	3	4	5
20. Aufgrund des Hörproblems bin ich zurückhaltend bei der Knüpfung neuer Bekanntschaften/ Freundschaften	0	1	2	3	4	5
21. Aufgrund der Ohrprobleme habe ich Probleme im Beruf bzw. bei Tätigkeiten in der Öffentlichkeit (Erledigungen bei Behörden, Einkaufen etc.)	0	1	2	3	4	5
22. Aufgrund des schlechten Hörens fühle ich mich sehr angestrengt	0	1	2	3	4	5
23. Einschränkung der beruflichen Leistungsfähigkeit	0	1	2	3	4	5
24. Das Tragen eines Hörgeräts würde mich beeinträchtigen (beruflich, privat, sportlich)	0	1	2	3	4	5
25. Gesamteinschätzung der Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Ohrerkrankung	0	1	2	3	4	5

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

## Русифицированная версия опросника SPOT-25

Тест оценки исхода стапедопластики (SPOT-25)							
<i>Пожалуйста, обведите напротив каждого утверждения цифру, наиболее соответствующую Вашему мнению. Это позволит нам оценить, насколько сильно выражены отдельные симптомы</i>		«Абсолютно не беспокоит»	«Беспокоит лишь в незначительной степени»	«Беспокоит в малой степени»	«Беспокоит в средней степени»	«Сильно беспокоит»	«Хуже быть не может»
1.	Потеря слуха	0	1	2	3	4	5
2.	Речь звучит приглушенно и неразборчиво	0	1	2	3	4	5
3.	Мне трудно определить направление, откуда идёт звук	0	1	2	3	4	5
4.	Мне с трудом удастся понимать человека на расстоянии	0	1	2	3	4	5
5.	Я недостаточно хорошо слышу телефон и будильник	0	1	2	3	4	5
6.	Мне трудно понимать что-либо в шумной обстановке	0	1	2	3	4	5
7.	Мне сложно понимать, если одновременно говорит сразу несколько человек	0	1	2	3	4	5
8.	Я испытываю трудности с пониманием во время разговора по телефону	0	1	2	3	4	5
9.	Я испытываю трудности во время прослушивания музыки, просмотра телепередач	0	1	2	3	4	5
10.	Мне сложно общаться с людьми, которые не знают о моих проблемах со слухом	0	1	2	3	4	5
11.	Шум в ушах (свист, шуршание)	0	1	2	3	4	5
12.	Из-за шума в ушах я испытываю трудности с пониманием других	0	1	2	3	4	5
13.	Шум в ушах мешает мне в повседневных ситуациях, когда присутствуют посторонние шумы	0	1	2	3	4	5
14.	Мои проблемы со слухом делают меня инертным / снижают мою мотивацию	0	1	2	3	4	5
15.	Из-за потери слуха я испытываю страх, что неправильно пойму окружающих	0	1	2	3	4	5
16.	Из-за потери слуха возникают ситуации, в которых я чувствую себя неловко	0	1	2	3	4	5
17.	Я обеспокоен тем, что в будущем мои проблемы со слухом будут усугубляться	0	1	2	3	4	5
18.	Ношение слухового аппарата приводит к тому, что мой недуг становится заметным для окружающих	0	1	2	3	4	5
19.	Я испытываю страх перед самой операцией или повторной операцией	0	1	2	3	4	5
20.	По причине проблем со слухом я веду себя сдержанно во время новых знакомств/ установления дружеских отношений	0	1	2	3	4	5
21.	Из-за проблем с ушами у меня проблемы в профессиональной деятельности и/или в бытовых ситуациях в обществе (поход в учреждения, покупки и т.д.)	0	1	2	3	4	5
22.	Из-за плохого слуха я чувствую себя очень напряжённым	0	1	2	3	4	5
23.	Ограничение профессиональной трудоспособности	0	1	2	3	4	5
24.	Ношение слухового аппарата мне мешает или ограничит мои возможности (на работе, дома, во время занятий спортом)	0	1	2	3	4	5
25.	Общая оценка снижения качества жизни из-за заболеваний ушей	0	1	2	3	4	5