

Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Астраханская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

05201450839

**Шпотин Владислав Петрович**

**Оптимизация диагностики и лечения больных  
хроническим гнойным средним отитом**

14.01.03 – болезни уха, горла и носа

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук, профессор  
Еремина Наталья Викторовна

Астрахань – 2013

|                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Оглавление.....                                                                                                                   | 2  |
| Введение.....                                                                                                                     | 4  |
| Глава 1. Современное состояние вопроса диагностики и лечения<br>больных хроническим гнойным средним отитом (обзор литературы).... | 13 |
| 1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе<br>хронического гнойного среднего отита. Классификации.....              | 13 |
| 1.2. Иммуно-биохимические аспекты патогенеза хронического<br>гнойного среднего отита.....                                         | 17 |
| 1.2.1. Ферритин – маркер воспалительной деструкции тканей                                                                         | 17 |
| 1.2.2. Клиническая ценность иммунограммы при<br>хроническом гнойном среднем отите.....                                            | 21 |
| 1.2.3. Цитокины – регуляторы защитных реакций организма<br>и его гомеостаза.....                                                  | 28 |
| 1.2.4. Роль цитохимической активности микро-макрофагов<br>периферической крови при хроническом воспалении.....                    | 33 |
| 1.3. Микробиоценоз полостей среднего уха у больных<br>хроническим гнойным средним отитом.....                                     | 36 |
| 1.4. Современные методы лечения больных хроническим<br>гнойным средним отитом.....                                                | 38 |
| 1.4.1. Нехирургические методы лечения больных<br>хроническим гнойным средним отитом.....                                          | 38 |
| 1.4.2. Хирургические методы лечения больных хроническим<br>гнойным средним отитом.....                                            | 41 |
| Глава 2. Материалы и методы исследования.....                                                                                     | 50 |
| 2.1. Общая характеристика обследованных больных.....                                                                              | 50 |
| 2.2. Клинические методы исследования.....                                                                                         | 56 |
| 2.2.1. Общеклинические методы.....                                                                                                | 57 |
| 2.2.2. Лабораторные методы.....                                                                                                   | 58 |
| 2.2.3. Инструментальные и рентгенологические методы.....                                                                          | 63 |
| 2.2.4. Бактериологические методы.....                                                                                             | 63 |

|                                                                                                                                             |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.3. Статистические методы исследования.....                                                                                                | 64  |
| Глава 3. Клинико-иммунологическая характеристика больных мезотимпанитом.....                                                                | 66  |
| Глава 4. Клинико-иммунологическая характеристика больных неосложненным эптитимпанитом.....                                                  | 75  |
| Глава 5. Клинико-иммунологическая характеристика больных осложненным эптитимпанитом.....                                                    | 85  |
| Глава 6. Роль ферритина в диагностике воспалительной деструкции височной кости у больных хроническим гнойным средним отитом.....            | 103 |
| Глава 7. Имунофан в реабилитации больных хроническим гнойным средним отитом после санирующей операции.....                                  | 118 |
| 7.1. Влияние имунофана на динамику иммунологических показателей у больных хроническим гнойным средним отитом после санирующей операции..... | 118 |
| 7.2. Микробиологическая эффективность применения имунофана после санирующей операции на ухе.....                                            | 129 |
| Глава 8. Хирургические способы реабилитации больных хроническим гнойным средним отитом.....                                                 | 134 |
| 8.1. Анализ проявлений рецидива хронического гнойного среднего отита после санирующих операций на ухе.....                                  | 134 |
| 8.2. Авторские способы хирургического лечения больных хроническим гнойным средним отитом.....                                               | 138 |
| 8.3. Клинико-морфологическая и функциональная эффективность хирургического лечения больных хроническим гнойным средним отитом.....          | 143 |
| Обсуждение результатов исследования (заключение).....                                                                                       | 152 |
| Выводы.....                                                                                                                                 | 168 |
| Практические рекомендации.....                                                                                                              | 170 |
| Список сокращений.....                                                                                                                      | 171 |
| Список литературы.....                                                                                                                      | 173 |

## Введение

### Актуальность темы

Распространенность ХГСО не имеет заметной тенденции к снижению и достигает в настоящее время 1% (В. Н. Яковлев и соавт., 2010; L. Monasta et al., 2012; M. M. Shaheen et al., 2012), из них от 24 до 63% составляют его холестеатомные и деструктивные формы (И. П. Енин, 1999; А. А. Миронов, 2002; Ю. П. Ульянов и соавт., 2007; S. Moriniere et al., 2002; S. Agrawai et al., 2005). Нередко деструктивные процессы в височной кости протекают латентно и выявляются при уже развившихся осложнениях (В. М. Бобров, 2003; Л. А. Лучихин, А. А. Миронов, И. А. Горбушева, 2005; О. В. Стратиева и соавт., 2007; R. L. Abada et al., 2009), побуждая к поиску новых эффективных диагностических тестов.

В патогенезе ХГСО существенное место занимают как иммунопатологические реакции (Г. В. Власова и соавт., 2005; С. Д. Полякова и соавт., 2010; А. В. Земсков и соавт., 2010; S. J. Verhaegh et al., 2012), так и бактериальный фактор, которые во многом определяют течение заболевания и клинической ремиссии (А. В. Гуров, А. Л. Гусева, 2007; Н. В. Еремина и соавт., 2008; Н. Н. Белоглазова и соавт., 2010; M. S. Attalah, 2000; A. Heslop, 2006; A. Sattar et al., 2012; M. Daniel et al., 2012). Исследование показателей клеточного звена иммунитета, гуморальных факторов и цитокинового статуса дает представление о степени напряженности защитных сил организма и прогнозе заболевания (А. А. Тотолян, И. С. Фрейдлин, 2000; Е. Г. Завгородняя, 2008; M. Szczepański et al., 2006; J. Kuczkowski et al., 2011). Не меньшее значение имеет и анализ цитохимической активности ферментов иммуноцитов периферической крови (А. А. Славинский, 2008; K. Theilgaard-Mönch et al., 2006; N. Borregaard, O. E. Sorensen, 2007).

Лечение любого больного ХГСО требует комплексного подхода, при этом наибольшую трудность для лечения представляют больные эптитимпанитом. Основным методом лечения таких больных является хирургический (Н. С. Дмитриев, 2002; Ш. В. Джапаридзе и соавт., 2005; А. И. Крюков и соавт.,



2011; N. Arsovic et al., 2004; T. Kitahara et al., 2012). Эффективность лечения также связана с иммунологическим и бактерицидным действием выбранного лекарственного препарата (Л. С. Бакулина, 2002; С. Я. Косяков и соавт., 2006; С. Р. Петросов и соавт., 2008; С. Jaya et al., 2003; R. Indudharan et al., 2005; O. Jinnouchi et al., 2011).

Выбор способа санирующей операции у больных ХГСО зависит от множества факторов и должен быть направлен на радикальное удаление патологического субстрата с максимальным сохранением неповрежденных анатомических структур (В. А. Быстренин, Л. В. Быстренина, 1999; Е. В. Гаров и соавт., 2006; И. Д. Дубинец и соавт., 2007; З. З. Камалова, 2009).

Несмотря на успешное решение многих вопросов хирургического лечения больных ХГСО продолжают дискуссии относительно выбора того или иного метода санирующей операции (К. В. Еремеева и соавт., 2009; А. Ю. Ивойлов, 2009; O. L. Cruz et al., 2003; D. Marchioni et al., 2010). Многими авторами доказана клинико-морфологическая и функциональная эффективность «закрытых» способов операций (О. Н. Борисенко, 2001; И. Т. Мухамедов, 2009; Н. Takahashi et al., 2007). В то же время «открытые» операции не потеряли своей актуальности и продолжают быть востребованными (В. И. Самбулов, 2004; В. Ф. Семенов, Т. В. Банашек-Мещерякова, 2010; J. L. Pules, 2004; S. Kamegari et al., 2010). Указание в литературе на почти одинаковую частоту послеоперационных холестеатом, реперфораций и функциональных нарушений при «открытых» и «закрытых» методиках санирующих операций на ухе усиливают интерес к этому вопросу (В. Ф. Семенов, 2005; M. Khujadze et al., 2008; A. Ramakrishnan et al., 2011; T. Kitahara et al., 2012).

Проведение санирующей операции больному ХГСО не устраняет дефектов иммунной системы (Т. И. Гришина, 2000; E. Lin et al., 2000). Более того, сама операционная травма способствует повышению вирулентности бактерий и понижению местной резистентности тканей (В. С. Погосов, С. Д. Полякова, 1997; И. П. Назаров и соавт., 2003; C. D. Heidecke et al., 2000; M. Horst et al., 2001). Кроме того, назначение антибиотиков в послеоперационном периоде

приводит к освобождению полостей среднего уха не только от патогенной, но и от сапрофитирующей микрофлоры, вегетирующей на коже наружного слухового прохода в норме (Р. А. Забиров, Р. Р. Рахматулин, 2001; Г. Н. Никифорова и соавт., 2005). Санированные полости среднего отдела уха при отсутствии конкурирующих взаимодействий с сапрофитами и угнетении местного иммунитета на фоне хронического воспаления вновь обсеменяются агрессивными патогенами, что ведет к рецидиву ХГСО и формированию «болезни трепанационной полости» (Н. А. Дайхес и соавт., 2005; Ю. К. Янов и соавт., 2005; Т. Н. Буркутбаева, 2009; С. В. Астащенко, И. А. Аникин, 2011; E. Vartiainen, J. Vartiainen, 1996), которая выявляется, по данным разных авторов у 13-35% оперированных больных (И. А. Волошина, А. А. Миронов, 2004; И. А. Аникин и соавт., 2007; Т. А. Бокучава, 2011; S. Berçin et al., 2009).

Таким образом, разработка новых диагностических тестов, основанных на выявлении биомаркеров воспаления при ХГСО, является в настоящее время актуальной. В диагностике многих деструктивных состояний хорошо себя зарекомендовало определение содержания ферритина в биосубстратах (Д. Б. Сумная и соавт., 2002; М. С. Савенков, 2006; О. В. Петрова, 2008; B. Frauscher et al., 2009). Однако эта методика пока мало востребована в отиатрии. Продолжает оставаться актуальным поиск новых хирургических способов лечения больных ХГСО, способствующих уменьшению частоты рецидивов, облегчающих контроль за послеоперационной полостью и улучшающих слух. Не менее важна своевременная оценка иммунологических и микробиологических факторов при ХГСО, их коррекция, облегчающая течение хронического процесса и способствующая улучшению результатов сделанных операций. В связи с изложенным сформулированы цель и задачи исследования.

### **Цель исследования**

Повышение эффективности диагностики и лечения больных ХГСО за счет разработки новых методических подходов в диагностике и терапии заболевания, усовершенствования хирургических вмешательств на ухе.

### **Задачи исследования**

1. Изучить содержание ферритина в сыворотке крови, экссудате и удаленных во время saniрующей операции тканях у больных ХГСО в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса.
2. Разработать способ диагностики воспалительной деструкции уха у больных ХГСО на основе исследования ферритина в сыворотке крови и удаленных во время операции тканях.
3. Изучить показатели клеточного и гуморального иммунитета, уровни цитокинов и цитохимической активности ферментов фагоцитов периферической крови у больных ХГСО при разной степени выраженности воспалительного процесса.
4. Исследовать влияние включения в схему лечения больных ХГСО имунофана.
5. Исследовать микрофлору полостей среднего уха при ХГСО в зависимости от степени выраженности воспалительных изменений.
6. Дать сравнительную характеристику патоморфологических изменений при рецидиве ХГСО после различных вариантов saniрующих операций на среднем ухе.
7. Предложить усовершенствованный способ «открытой» операции на ухе, позволяющий снизить частоту формирования «болезни трепанационной полости».
8. Разработать способ мастоидопластики, заключающийся в использовании в качестве трансплантата лоскута на питающей ножке из височной мышцы.
9. Провести сравнительную клинко-морфологическую и функциональную оценку эффективности усовершенствованных операций «открытого» и «закрытого» типов.

### **Научная новизна**

Предложен новый способ диагностики воспалительной деструкции височной кости у больных ХГСО по высокой концентрации ферритина в биосубстратах (Патент РФ 2361220 от 10.07.09 г.).

Впервые комплексно изучены звенья иммунного ответа на хроническое воспаление среднего уха в зависимости от степени его выраженности. На основании этого предложено включение в схему лечения имунофана, доказана его эффективность.

Разработан и реализован в клинической практике новый усовершенствованный способ операции по «открытому» типу у больных ХГСО (Патент РФ 2316269 от 10.02.08 г.).

Разработан новый способ мастоидопластики, заключающийся в использовании при хирургическом лечении больных ХГСО мышечного лоскута на питающей ножке, сформированного из височной мышцы (Патент РФ 2355369 20.05.09 г.).

### **Практическая значимость работы**

Апробированный новый способ выявления воспалительной деструкции височной кости у больных ХГСО по высокой концентрации ферритина в биосубстратах позволяет повысить эффективность диагностики ХГСО, в том числе его клинически латентных форм, дифференцированно подходить к показаниям для хирургического лечения.

Включение в схему обследования больных ХГСО иммунограммы, исследования цитохимической активности иммуноцитов периферической крови, титров цитокинов улучшает качество диагностики и контроля лечения заболевания.

Применение имунофана в лечении больных ХГСО позволяет восстановить метаболическую активность ферментов иммуноцитов периферической крови, устранить иммунодефицит и цитокиновый дисбаланс, что клинически проявляется улучшением течения послеоперационного периода, сокращением сроков реабилитации, снижением частоты обострений.

Усовершенствованные способы хирургического лечения позволяют добиться стойкой ремиссии ХГСО, получить хорошие клинико-морфологические и функциональные результаты, в том числе и в отдаленном послеоперационном периоде.

### **Внедрение в практику**

Предложенные методы диагностики и лечения больных ХГСО внедрены в практику отоларингологических отделений г. Астрахани (АФ ФГБУ «НКЦ оториноларингологии ФМБА России», ГБУЗ АО АМОКБ, ГБУЗ АО ОДКБ им. Н. Н. Силищевой), г. Самары, г. Элисты (Республиканская больница), г. Железноводска (Городская больница), г. Атырау (Казахстан). Материалы работы используются при проведении научно-практических конференций для работников здравоохранения, при обучении врачей Астраханской области на рабочих местах, в лекциях для работников практического здравоохранения и факультетов последипломной подготовки и усовершенствования врачей, обучении студентов и проведении практических занятий и семинаров с клиническими ординаторами Астраханской государственной медицинской академии и Самарского государственного медицинского университета.

### **Апробация работы**

Материалы диссертации представлены на Всероссийской конференции «Проблема реабилитации в оториноларингологии» (Самара, 2003); научно-практической конференции с международным участием «Современные вопросы диагностики и реабилитации больных с тугоухостью и глухотой» (Суздаль, 2006); XVII съезда оториноларингологов РФ (Н.Новгород, 2006); Всероссийской конференции «Актуальные вопросы современной хирургии» (Астрахань, 2006); II-й научно-практической конференции оториноларингологов ЮФО (Сочи, 2006); V Всероссийской научно-практической конференции «Наука и практика в оториноларингологии» (Москва, 2006); VI региональной научно-практической конференции «Лекарство и здоровье человека» (Астрахань, 2007); Юбилейной конференции «Актуальные вопросы патологии уха и верхних дыхательных путей» (Санкт-Петербург, 2007); VI Всероссийской научно-практической конференции «Наука и практика в оториноларингологии» (Москва, 2007); Всероссийской научно-практической конференции «100 лет Российской оториноларингологии: достижения и перспективы» (Санкт-Петербург, 2008); 6-ой Международной научно-практической конференции «Достижения

фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины» (Астрахань, 2008); VII Всероссийской научно-практической конференции «Наука и практика в оториноларингологии» (Москва, 2008); III научно-практической конференции оториноларингологов Центрального федерального округа Российской Федерации «Актуальное в оториноларингологии» (Москва, 2009); VIII Всероссийском конгрессе оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии» (Москва, 2009); 8-й научно-практической конференции врачей Карачаево-Черкесской Республики «Актуальные вопросы практического здравоохранения», (Черкесск, 2010); научно-практической конференции с международным участием «Передовые технологии диагностики и лечения в оториноларингологии» (Томск 2011); 10-й научно-практической конференции врачей Карачаево-Черкесской Республики «Актуальные вопросы практического здравоохранения» (Черкесск, 2012); ежегодных научно-практических конференциях сотрудников АГМА (Астрахань, 2006, 2007, 2008, 2009, 2013); заседаниях областного научно-медицинского общества оториноларингологов (2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010).

Апробация диссертации состоялась на расширенном межкафедральном заседании ГБОУ ВПО АГМА 13 декабря 2012 г. Отчет о завершенной докторской диссертации доложен на заседании Ученого совета ФГБУ «НКЦ оториноларингологии» ФМБА России 9 апреля 2013 г.

### **Публикации**

По материалам исследования опубликовано 48 печатных работ, в том числе 11 публикаций в изданиях, рекомендуемых ВАК Минобразования и науки Российской Федерации. Получено 3 патента Российской Федерации на изобретения (№2316269 от 10.02.08 г., №2355369 от 20.05.09 г., №2361220 от 10.07.09 г.).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 218 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы, освещающей материалы и методы исследования, 6 глав, посвященных собственным исследованиям, заключения,

выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка цитируемой литературы, включающего 236 отечественных и 182 зарубежных источников и списка сокращений. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 13 рисунками и 8 выписками из историй болезни.

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

1. Содержание ферритина в сыворотке крови и в удаленных во время санлирующей операции тканях у больных ХГСО отражает степень выраженности воспалительного процесса, что позволяет уточнять диагноз и прогнозировать осложнения.
2. У больных ХГСО глубина иммунных нарушений отражает степень выраженности воспалительного процесса. Операционная травма значительно усугубляет эти нарушения, что обосновывает использование в схеме лечения таких больных иммунокорригирующих препаратов.
3. Стойкая ремиссия ХГСО после санлирующих операций обеспечивается вегетацией в среднем ухе только сапрофитирующей микрофлоры. Лечение эпимпанита, направленное на санацию среднего уха от патогенных микроорганизмов и сохранение сапрофитов позволяет добиться стойкой клинической ремиссии.
4. Рецидив ХГСО после санлирующей операции у больных, оперированных по «открытым» методикам, наиболее часто (64,5%) проявляется неполной эпидермизацией трепанационной полости. Для ускорения эпидермизации трепанационной полости и профилактики «болезни оперированного уха» предложен новый способ хирургического лечения ХГСО, основанный на использовании лоскута на питающей ножке, выкроенного из кожи заушной области.
5. При рецидиве ХГСО после «закрытых» санлирующих операций чаще выявляются холестеатома (64,2%) и деструктивные изменения (64,2%) на фоне несанированных клеток сосцевидного отростка. Минимизации таких изменений при выполнении операций по «закрытому» типу может служить разработанный способ мастоидопластики с использованием в качестве мате-

риала, заполняющего трепанационную полость, лоскута на питающей ножке, сформированного из височной мышцы.

Работа выполнена на кафедре оториноларингологии и офтальмологии ГБОУ ВПО «АГМА Минздрава России» (ректор – Заслуженный врач РФ, профессор, д.м.н. Х. М. Галимзянов), на базе отоларингологического отделения ГБУЗ АО АМОКБ (главный врач – к.м.н., В. Г. Акишкин), Астраханского филиала ФГБУ «Научно - клинический центр оториноларингологии ФМБА России» (директор - профессор, д.м.н. Н. А. Дайхес).

Автор выражает особую признательность Заслуженному врачу РФ, профессору Х. М. Галимзянову и Заслуженному врачу РФ, профессору А. И. Проскурину за всестороннюю помощь и поддержку, оказанную при планировании диссертационной работы и проведении научно-клинического исследования, за предоставленные ими детальные методологические, научные и организационные рекомендации, доброжелательное и внимательное отношение.



## **Глава 1. Современное состояние вопроса диагностики и лечения больных хроническим гнойным средним отитом (обзор литературы)**

### **1.1. Современные представления об этиологии и патогенезе хронического гнойного среднего отита. Классификации**

Исторически сложилось, что знания о хроническом воспалении среднего уха развивались в основном вокруг ХГСО, который, угрожая внутричерепными осложнениями, требовал неотложной помощи и углубленного изучения, в первую очередь, для выработки и принятия эффективных мер лечения и защиты. По данным Е. Н. Малютина [108], ХГСО еще в 1910 году признавался одним из самых распространенных заболеваний уха, и эта тенденция сохраняется до настоящего времени [63, 142, 259].

В патогенезе ХГСО особую значимость составляют факторы, способствующие персистенции гнойного воспаления в целом организме и факторы, непосредственно влияющие на течение острого гнойного процесса в среднем ухе [28, 205, 210]. Среди этих факторов П. А. Мингболатова и С. Я. Косяков (2008) выделяют две большие группы [119].

В первую группу входят антропогенные загрязнения внешней среды [202, 120], профессиональные вредности [143], стрессы, алиментарная недостаточность и авитаминозы, алкогольная интоксикация [357, 380], сахарный диабет [235], злокачественные опухоли, гипоксия, эндогенные интоксикации и другая патология, при которой острое гнойное воспаление склонно принимать хроническое течение [127, 214].

Ко второй группе относят анатомические особенности строения (в том числе и возрастные) и топографические отношения среднего уха и органов носоглотки, индивидуальные особенности строения и функционирования лимфоэпителиального барьера среднего уха, генетическая предрасположенность, иммунодефицитные состояния [13, 28, 55, 68, 204, 284, 317, 412].

Существенную роль в развитии ХГСО играет патологическое состояние верхних дыхательных путей, например аденоиды, искривление перегородки

носа, хронический синусит, гипертрофический ринит. Наблюдаемое при этом нарушение дренажной и вентиляционной функций слуховой трубы ведет к затруднению эвакуации содержимого барабанной полости и нарушению аэрации полостей среднего уха. В свою очередь это препятствует нормальному заживлению перфорации барабанной перепонки после перенесенного острого гнойного среднего отита, что ведет к формированию стойкой перфорации [55, 118, 209, 266, 317].

Существует мнение, что формирование ХГСО чаще происходит в детстве после перенесенных инфекционных заболеваний: кори, скарлатины, гриппа [30, 34, 55, 195, 380]. На эти причины возникновения болезни указывают почти 75-80% пациентов [195]. По данным Ю. П. Ульянова и соавторов [210], наиболее частой причиной развития ХГСО были простудные заболевания, перенесенные в детском возрасте, выявленные в 34% случаев, после кори ХГСО развился в 9%, после скарлатины – в 7,7%, после травмы и других заболеваний в детском возрасте – в 1,7%. По данным В. Ф. Ундрица [211], чаще всего ХГСО является следствием неблагоприятного течения острого среднего отита, развивающимся преимущественно в раннем детском возрасте. Установлено, что более 70% людей болеют острым средним отитом именно в этот возрастной период [17, 141, 264, 288].

По наблюдениям зарубежных исследователей ХГСО встречается у детей почти в два раза чаще – в 0,9%, чем у взрослых – в 0,5% [45, 264, 318, 380]. В настоящее время, среди пациентов с поражениями среднего уха, требующих стационарного лечения, ХГСО встречается более чем в 20%, из них взрослые составляют большинство – 82% [45, 63, 195].

Очевидно, что более частое выявление агрессивных форм ХГСО у взрослых указывает на его недостаточно эффективное лечение, что с годами приводит к увеличению количества таких пациентов и способствует развитию у них внутричерепных осложнений [35, 37, 297, 389, 391].

Поэтому в научной литературе все чаще высказывается мнение, что механизмы формирования очага хронического гнойного воспаления в среднем ухе

изучены не в полной мере и это предопределяет недостаточную эффективность лечения ХГСО [7, 62, 99, 180, 205].

В результате, несмотря на достижения современной отохирургии и медикаментозной терапии, распространенность ХГСО остается достаточно высокой и достигает в России 1% [63, 120], при этом, сохраняется высокий риск развития внутричерепных осложнений, с летальностью до 30% и более [33, 37, 180, 237].

Более того, поскольку, заболеваемость острым средним отитом продолжает нарастать [63, 141, 264], следует ожидать увеличения количества и хронических средних отитов. Такая тенденция уже повсеместно проявляется. Например, в Узбекистане заболеваемость ХГСО в 1997 году возросла в 1,4 раза, а в детских возрастных группах - более чем в 2 раза [224]. По данным А. А. Миронова (2003) [120], заболеваемость ХГСО в центральном округе г. Москвы возросла в 2,2 раза. Авторы объясняют это выраженным ухудшением экологии, что приводит к развитию респираторных аллергозов, хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и неизбежно ведет к формированию ХГСО. В связи с чем проблема изучения ХГСО остается одной из актуальных в оториноларингологии.

Многие авторы признают воспаление в среднем ухе хроническим при его продолжительности более трех месяцев, и рассматривают его как следствие неблагоприятного варианта развития острого среднего отита [70, 210, 369].

Доказано, что длительно существующие патологические состояния в носоглотке способствуют нарушению дренажной и защитной функций слуховой трубы, что создает благоприятные условия для проникновения воспаления в полости среднего уха, с развитием в них патогенной микрофлоры [39, 88, 89, 179, 209, 266].

С давних пор основным механизмом развития ХГСО и причиной упорного его течения признают очаги гнойной инфекции, которые формируются в отдаленных отделах среднего уха и не поддаются непосредственному лечению в результате их топографо-анатомической недоступности [317, 378].

В результате американские отохирурги, как и отохирурги других стран, среди ХГСО (*Chronic suppurative otitis media*) выделяют хронический туботимпа-

нальный гнойный средний отит (Tubotympanic chronic suppurative otitis media), который характеризуется как доброкачественная форма и хронический аттико-антральный гнойный средний отит (Atticoantral chronic suppurative otitis media), для которого типичным считают присутствие холестеатомы [318, 376, 400].

Такое деление ХГСО приобретает все более широкое распространение и, начиная со второго тысячелетия, уже присутствует в Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ – 10).

По данным И. П. Енина [58], среди 4200 пациентов с поражениями среднего уха, требующих стационарного лечения, эптитимпанит встречается значительно реже – в 14,8%, чем мезотимпанит, выявляемый в 68,6%, при этом эпимезотимпанит, который встречается 16,6%, и часто рассматривается в группе эптитимпанитов, не изменяет статистического преобладания мезотимпанитов.

Хронический туботимпанальный гнойный средний отит признается как наиболее доброкачественная форма воспаления, к более агрессивной форме хронического отита относят хронический гнойный аттико-антрит. Считается, что у этих форм ХГСО разные патогенетические основы, что требуют разного лечения. Сегодня общепризнанным стало мнение, что и механизмы формирования очага хронического воспаления в среднем ухе изучены недостаточно [7, 99, 179, 180, 378].

Более того, ряд авторов расценивает упорное воспаление в клеточной системе среднего уха, как остеомиелит, в том числе и протекающий латентно [69, 103, 125].

Поэтому углубленный клинико-иммунологический анализ ХГСО становится необходимым, поскольку только с его помощью можно разобраться в сложностях хронического воспалительного процесса, развивающегося в среднем ухе. Такой анализ может оказать помощь в изучении особенностей хронического воспалительного процесса в среднем ухе на разных этапах его развития, что позволит более обоснованно установить зависимость клинических проявлений заболевания от происходящих патоиммунологических процессов.

## **1.2. Иммуно-биохимические аспекты патогенеза хронического гнойного среднего отита**

### **1.2.1. Ферритин – маркер воспалительной деструкции тканей**

Диагностика ХГСО, особенно эптитимпанита сложна и не всегда точна. Она основывается на тщательном сборе анамнеза, объективных физикальных данных, лабораторных тестах, рентгенологического и компьютерного томографического исследования. Однако ни одна из этих позиций не дает надежного диагностического результата. Точность только анамнестических и объективных данных при диагностике деструктивных состояний не превышает 60% [210]. Кроме того, нередко деструктивные процессы в височной кости протекают латентно и диагностируются при уже развившихся осложнениях [48, 105, 125].

Стандартные лабораторные тесты позволяют диагностировать эптитимпанит не более чем у 35 - 45% больных. Рентгенологическое исследование височных костей в укладках по Шюллеру и Майеру указывает на деструкцию не более чем у 31,3% пациентов [44, 177]. В настоящий момент наиболее достоверной диагностической методикой в выявлении деструктивных состояний является спиральная компьютерная томография, которая позволяет установить деструктивный гнойный средний отит в 93,8% [54, 66, 67, 137].

Основными недостатками компьютерных томографических методик диагностики являются:

- нежелательная лучевая нагрузка на пациента
- трудоемкость процесса обработки результатов
- громоздкость и высокая стоимость оборудования и, как следствие, дороговизна исследования
- отсутствие оборудования в некоторых клиниках и стационарах, куда госпитализируются больные с деструктивными поражениями височной кости
- затруднен поиск ранних признаков костных деструктивных изменений среднего уха.

Труднодоступность компьютерной томографии в лечебных учреждениях районного и городского подчинения, дороговизна исследования и нежелание больного подвергаться лучевой нагрузке побуждают многих пациентов отказываться от такого обследования, а исследователей искать другие достоверные диагностические тесты.

Так, за последнее время был оформлен и внедрен ряд методик для диагностики воспалительной деструкции височной кости [3, 151]. Но, для реализации этих диагностических тестов нужны либо определенные лабораторные условия, либо оригинальные технические средства и аппаратура.

Известен способ диагностики патологических состояний у детей с ХГСО [140] заключающиеся в определении цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО) в экссудате (смыве) и сыворотке крови. Патологическое состояние диагностировалось авторами при пропорциональном соотношении изучаемых цитокинов отдельно в экссудате и сыворотке крови. Однако практическую значимость имеют соотношения показателей цитокинов, а не их абсолютное значение, уровень которых зависит от возраста, пола, соматического статуса и колебаний, связанных с приемом пищи, временем суток, эмоциональным статусом [193, 260, 298, 360, 399]. Кроме того, более информативен комплексный анализ всех показателей, чем оценка каждого из них в отдельности, что диктует необходимость исследования нескольких цитокинов, повышая экономические затраты на обследование больного [218, 268, 325, 402].

Исследования хронических гнойных заболеваний ушей свидетельствуют о том, что гуморальные механизмы занимают важное место в их регуляции [7, 140]. Успехи иммунохимии в изучении сывороточных белков в онтогенезе и при некоторых заболеваниях позволили обозначить и выделить в качестве биомаркеров воспаления большой перечень протеинов с различной биологической специфичностью [38, 159, 220]. Установлено, что между процессами эмбрионального, опухолевого и репаративного гистогенеза имеются тесные корреляции, выражающиеся, в частности, в усилении синтеза белков – маркеров воспа-

ления [230, 397, 413]. К иммунохимическим маркерам деструкции тканей в настоящее время относят ферритин [139, 182].

Ферритин – белок, депонирующий железо (до 4500 атомов железа в виде фосфатов гидроокиси), впервые был описан в 1937 году. Гибридная молекула ферритина имеет сферическую форму и состоит из 24 субъединиц двух типов (тяжелой и легкой) с общей молекулярной массой до 450000 дальтон [278, 281, 338].

Различают тканевой и сывороточный ферритин. Тканевые ферритины синтезируются клетками различных органов. Биосинтез стимулируется поступлением в клетку атомов железа и при распаде эритроцитов [215, 278]. Большая часть ферритина в организме человека и животных содержится внутриклеточно, и лишь малое количество находится в сыворотке крови. Сывороточный ферритин секретируется клетками печени. С помощью меченых аминокислот *in vitro* и *in vivo* показано, что 75% ферритина печени крыс синтезируется на свободных рибосомах, а 25% - на мембранных полисомах, которые осуществляют биосинтез секреторных протеинов [371, 379]. Считается, что у человека источником сывороточного ферритина в норме является клетки печени ретикулоэндотелиальной системы [281, 371].

Концентрация сывороточного ферритина у новорожденных составляет 300 мкг/л и постепенно снижается в первые 6 месяцев жизни до уровней взрослого без половых различий [215, 358, 379]. Лишь с наступлением полового созревания уровни сывороточного ферритина у мужчин становятся выше, чем у женщин. Эти половые различия в содержании белка связывают с потерями железа у женщин во время менструаций, беременности. С наступлением менопаузы содержание сывороточного ферритина у женщин возрастает до значений, имеющих место у мужчин. Установлено, что пожилые мужчины и женщины имеют более высокие уровни сывороточного ферритина, чем молодые [159, 309].

На сегодняшний день ферритин относится к белкам острой фазы и его определение в сыворотке крови имеет диагностическое значение при заболеваниях, сопровождающихся воспалительно-деструктивными, некротическими про-

цессами, а также при онкопатологии [122, 203, 373]. Динамика колебаний ферритина в крови помогает решать вопросы диагностики рецидива, генерализации опухолевого заболевания [154, 203, 373].

При патологических состояниях ферритин определяется не только в сыворотке крови, но и в других биожидкостях (плевральная, синовиальная жидкость, мокрота). Ряд авторов считает, что ферритин является не только показателем тканевой деструкции при воспалении, но и объективно отражает состояние воспалительных процессов в организме [150, 182, 257, 397]. При этом ферритину отводится иммуносупрессивная роль [122, 257, 371, 379]. Однако не ясно, является ли этот белок наряду с другими острофазовыми протеинами лишь временным компенсаторным фактором, «латающим» возникающие «поломки» в иммунной системе, или он - постоянное регулирующее звено в этой системе.

Источник ферритина в серозных полостях остается неизвестным. Молекула ферритина не способна проходить через плевру, брюшину, в то время как концентрация этого белка в выпоте, независимо от этиологии плеврита, перитонита всегда выше, чем в крови [139, 152, 182, 203, 280, 283]. Вероятнее всего, как полагают, продукция белка осуществляется *in situ*. Причиной повышения уровня ферритина в экссудатах может быть даже небольшое внутриполостное кровотечение, которое стимулирует синтез ферритина в макрофагах [200, 203, 283].

Ферритин хорошо себя зарекомендовал при диагностике многих деструктивных состояний и, по мнению многих исследователей, считается показателем деструкции тканей [159, 182]. Исследование содержания ферритина внедрено при диагностике деструктивных состояний в травматологии и ортопедии [149], при диагностике черепно-мозговой травмы [152], туберкулеза [148], заболеваний печени [150, 371], щитовидной железы [154].

При всем том, что известно значительное число публикаций, посвященных изучению сывороточного ферритина при различной патологии, в литературе крайне ограничены сведения о значении исследований уровней ферритина в других биосубстратах, в том числе при ХГСО. Это и определяет перспективу научного поиска в отиатрии, связанную с его изучением.



### **1.2.2. Клиническая ценность иммунограммы при хроническом гнойном среднем отите**

Иммунологические изменения в организме играют существенную роль в патогенезе ХГСО и оказывают влияние на течение заболевания. Современные данные литературы указывают на изменения отдельных механизмов иммунной защиты у больных ХГСО. По мере развития и совершенствования методов исследования иммунной системы человека в литературе накапливаются сведения об участии в возникновении и развитии осложненных форм ХГСО иммунокомпетентных клеток [64, 68, 99, 171, 272, 284].

Многочисленные публикации указывают, что при воздействии умеренной интенсивности стресса происходит перераспределение Т- и В-лимфоцитов с усиленной миграцией Т-лимфоцитов в костный мозг с формированием лимфопении в периферической крови, преимущественно за счет Т-лимфоцитов [43, 330]. При стрессовых воздействиях концентрация кортикостероидов может достигать величин, вызывающих депрессию продукции лимфоцитов и значительную лимфопению, причем как Т-лимфоцитов, так и В-клеток. При этом отмечается нарушение соотношения различных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО и др. [43, 350, 408]. В результате этих событий снижается синтез антител и фагоцитарная активность нейтрофилов [72, 123, 161, 217].

По материалам ВОЗ травмы и хирургические операции относят к факторам стресса для организма, приводящим к транзиторному снижению его иммунореактивности [43, 276, 300]. Определяющая роль в возникновении и/или усугублении предшествующей иммунологической недостаточности отводится хирургическому вмешательству, операционному воздействию, травме, которые приводят к заметному иммунодефициту [100, 307].

По современным представлениям любое хирургическое вмешательство, которое сопровождается повышением в крови биологически активных веществ и гормонов (простагландины, катехоламины, кортикостероиды), приводит к из-

менению функционального состояния иммунной системы в сторону снижения иммунологической реактивности организма [43, 199, 247, 307].

В современной литературе приводится множество данных о сопряженности развития хирургической инфекции с выраженными изменениями в иммунной системе, которые относят к разряду вторичных иммунодефицитных состояний [85, 229, 332]. В частности: функционального угнетения костного мозга и существенного нарушения механизмов иммунологической защиты [43]. Зарегистрированы абсолютная лимфопения, моноцитоз и резкое сокращение Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Заметно снижается экспрессия рецепторов к ИЛ-2 на поверхности лимфоцитов [330]. Важную роль в механизме посттравматической иммуносупрессии отводят подавлению функциональной активности цитотоксических Т-клеток на фоне повышенного либо неизменного их содержания [329, 333, 344, 396]. Нарушенное соотношение Т-хелперов к цитотоксическим Т-клеткам регистрируют в течение трех недель после травмы [72, 90, 95].

По мнению Т. И. Гришиной [43], при всех хирургических вмешательствах страдают все основные компоненты иммунитета:

- Т-лимфоциты;
- фагоцитарные клетки;
- содержание и соотношение антител;
- система цитокинов.

Наиболее ярким событием первых суток после операции является уменьшение в крови содержания общего числа Т-лимфоцитов (CD3+). Важно отметить, что соотношение CD3+/CD4+ и CD3+/CD8+ субпопуляций Т-клеток чаще всего не изменяется. Сходные данные получены в эксперименте и в клинике [43, 52, 72]. У больных уже в первые сутки после хирургической операции, как правило, уменьшается число Т-лимфоцитов с одновременным снижением и их функциональной активности, лимфоциты теряют способность к пролиферации и синтезу ряда цитокинов [43, 72, 276, 344]. Это состояние сохраняется до 9-14 дней [43, 186, 247].

Синтез цитокинов так же претерпевает изменения после тяжелых механических повреждений. По мнению А. В. Чечеткина [230] и Г. Н. Цыбулькина [228], в наибольшей степени нарушается синтез ИЛ-2. Угнетение его продукции иммунокомпетентными клетками наступает сразу после травмы и продолжается долгое время. Одновременно подавляется синтез ИЛ-3, интерферона- $\gamma$  (ИФ- $\gamma$ ), снижается экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости, что особенно выражено при угрозе септической инфекции [239].

В механизмах послеоперационной иммуносупрессии выделяют нарушение клеточного иммунитета – снижается количество Т-хелперов и подавляется их функция, активируются Т-цитотоксические клетки [234, 255]; угнетается синтез антител, нарушается функция макрофагов и гранулоцитов; уменьшается число нейтрофилов с Fc-рецепторами; резко снижается способность к продукции ИЛ-2; подавляется функция естественных киллеров [230, 258].

Изменения в системе фагоцитарных клеток носят как качественный, так и количественный характер. При этом в литературе описаны чаще всего наблюдения за снижением содержания нейтрофилов и моноцитов [228, 234].

Отрицательное влияние хирургических травм на систему В-лимфоцитов сказывается по линии угнетения дифференцирования В-клеток и синтеза IgM [242].

В послеоперационном периоде достаточно часто встречаются различные нарушения соотношения основных классов иммуноглобулинов, а в ряде случаев происходит содружественное снижение всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG) [201, 267, 290].

В послеоперационном периоде так же следует отметить нарушение соотношения цитокинов, синтезируемых соответственно макрофагами (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1) и CD4 $^{+}$  лимфоцитами (ИЛ-2). При этом две субпопуляции хелперов Th1 и Th2 контролируют посредством цитокинов соответственно клеточный (ИФ- $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-2) и гуморальный (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и др.) иммунитет [43, 258, 282, 286, 364, 365]. Цитокины Th-1 ингибируют Th-2 и наоборот, что является проявлением саморегуляции иммунной системы. Нарушения в этой системе

лежат в основе многих проблем послеоперационного периода. Так, при развитии сепсиса хорошо известны две фазы функционального состояния фагоцитов (моноциты, макрофаги, нейтрофилы): первая - фаза гиперактивации, совпадающая с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИФ- $\beta$ ), и вторая - резкое снижение фагоцитарной активности этих клеток и Т-лимфоцитов, называемая рядом авторов "иммунологическим параличом" [43, 267, 283, 310, 330]. Уже с первых часов послеоперационного периода страдает функция как клеточного, так и гуморального иммунитета: выявляются снижение уровня комплемента, нарушение фагоцитарной активности нейтрофилов, фагоцитарного числа, уменьшение процентного содержания Т-лимфоцитов (CD3+ клеток), а также их субпопуляций Т-хелперов/индукторов (CD4+ клеток), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+ клеток), снижение или увеличение В-лимфоцитов [43, 252].

Продолжительность послеоперационного иммунного дисбаланса, по данным разных авторов сохраняется от 2-3 дней до 1 месяца (скрытая иммунологическая недостаточность) и, как правило, в это время развивается послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения [43, 91, 252]. Несмотря на усиление асептических мер, как показывают статистические данные, снизить такого рода осложнения не удастся [72, 90, 117].

Иммуносупрессия проявляется как местно, так и во всем организме больного, что обуславливает увеличение восприимчивости к инфекциям [43, 306, 311].

По мнению Х. З. Аслановой [8] в динамике послеоперационного периода количество Т-хелперов значительно меньше, и даже на 10-сутки количество CD4+ не восстанавливается до уровня нормы. При этом коэффициент CD4+/CD8+ уменьшается от исходного на 30-35% и только на 10-е сутки достигает нижней границы нормы [304].

На фоне резко сниженной сопротивляемости организма активизируется условно-патогенная флора, что создает предпосылки к развитию инфекционного процесса [306, 404, 411].

Так, у 75% больных из группы инфекционного риска по развитию послеоперационной инфекции выявляются существенные изменения в показателях иммунограммы [254, 330]. При этом в наибольшей степени страдает Т-система иммунитета (снижение количественных и качественных показателей Т-лимфоцитов) [293, 311].

Общепринятой мерой профилактики инфекционных осложнений до настоящего времени остается антибиотикотерапия, которая вносит определенную негативную лепту в иммуносупрессию фагоцитарного звена и обуславливает подавление активности ряда клеточных звеньев иммунитета [176, 199]. Известно, что полусинтетические пенициллины и цефалоспорины нарушают взаимодействие Т- и В-лимфоцитов, уменьшают их число, угнетают дифференцированные стволовые клетки [247, 359], в результате чего антибактериальная терапия в ряде случаев оказывается неэффективной.

Возникновение и течение ХГСО, особенно его осложненных форм в значительной мере определяется состоянием и изменением клеточного и гуморального звеньев иммунитета, которые остаются не до конца изученными [7, 64, 68, 272]. Имеются сообщения, что значительные иммунологические сдвиги происходят в послеоперационном периоде у больных ХГСО [99, 140, 171].

Активация иммунной системы у пациентов после санирующей операции на ухе является одним из важных мер защиты организма от возможных осложнений [163, 171]. Однако применение различных методов иммунокоррекции не дало однозначных результатов и не решило полностью проблемы восстановления иммунологических показателей у этих больных [7, 68, 163]. Это приводит к необходимости поиска новых подходов к иммунокорригирующей терапии.

Помимо осуществления общих принципов хирургического вмешательства и ведения больных в послеоперационном периоде особое значение приобретают мероприятия по восстановлению иммунного гомеостаза [8, 43, 60, 61, 73, 84, 199, 293, 344].

Особое значение имеет иммунокорригирующее воздействие и при ХГСО, так как именно динамикой взаимодействия защитных сил и микробной агрес-

сии определяются исход и течение гнойно-воспалительного процесса [68, 84, 94, 163, 284].

Р. М. Хаитов с соавторами [220, 222] в своей работе, посвященной иммунодиагностике и иммунотерапии, выделяет три группы лекарственных средств, оказывающих действие на иммунную систему.

#### I. Экзогенного происхождения.

##### 1. Микробные

- бактериальные (бронхомунал, рибомунал, биостим);
- грибковые;

#### II. Эндогенного происхождения.

##### 1. Иммунорегуляторные пептиды:

- естественные (миелопид, Т-активин, тиактивид, тималин);
- химически синтезированные (тимоген);

##### 2. Цитокины (беталейкины, ронколейкин, роферон, реальдирон и другие интерфероны);

#### III. Химические чистые и синтезированные

1. Вещества, полученные с помощью направленного химического синтеза (полиоксидоний);
2. Известные лечебные препараты, обладающие иммуномодулирующими свойствами (левамизол, метилурацил);
3. Аналоги иммуномодуляторов эндогенного происхождения (ликопид, имунофан, тимоген);

В отиатрии для воздействия на различные звенья иммунитета используется широкий круг препаратов [64, 68].

По данным Б. С. Брискина и соавторов [24], иммуотропные препараты разделяются на фармакологические препараты и медиаторы иммунной системы (Рисунок 1).

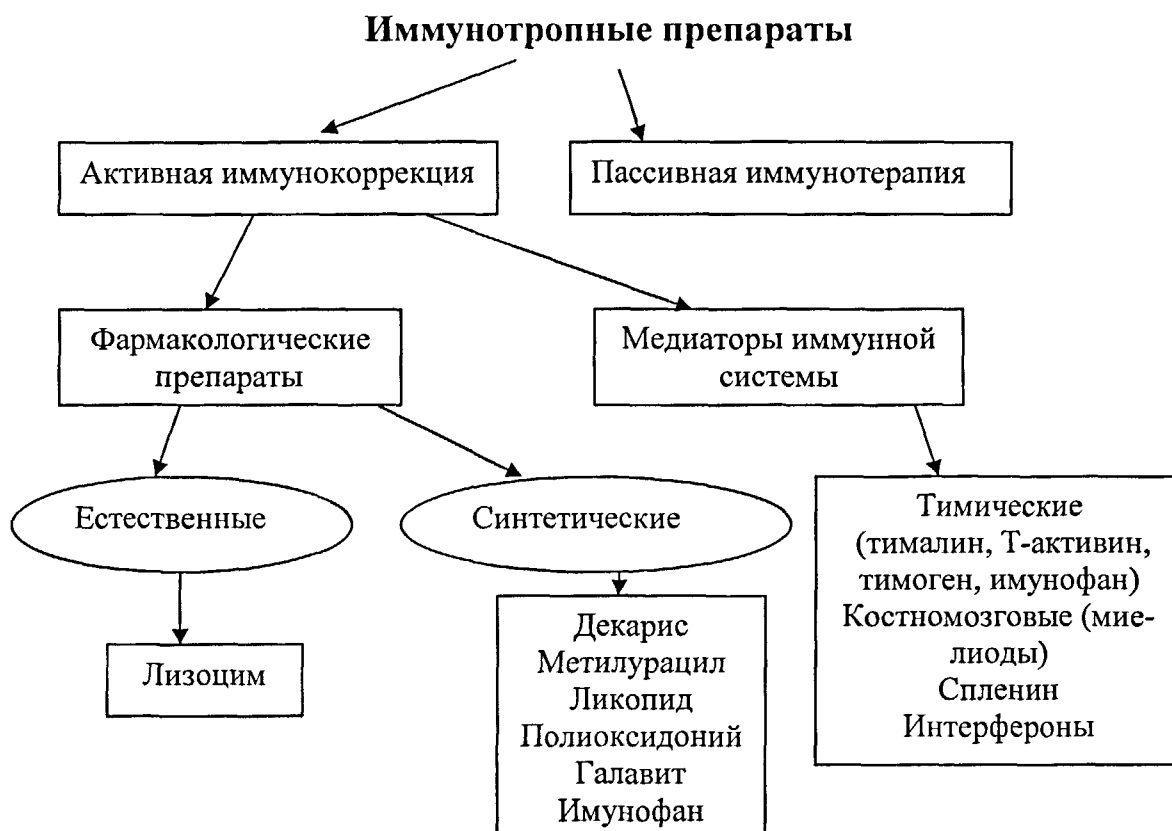


Рисунок 1. Иммуотропные препараты по Брискину Б. С. и соавторов (2004)

Однако у большинства существующих средств для коррекции иммунной системы распознаны те или иные побочные эффекты и противопоказания. С появлением отечественного синтетического иммуномодулятора имунофана могут открыться новые возможности в отиатрии.

**Имунофан** - синтетический регуляторный гексапептид структурной формулы аргинил-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин, являющийся иммуноактивным производным фрагментом молекулы тимопоэтина, обладает свойством восстанавливать две важнейшие системы защиты организма: иммунную и антиоксидантную. Его иммунорегулирующее действие основано на возможности стимулировать продукцию других пептидных гормонов иммунитета и лимфокинов, в частности - тималина, ИЛ-2, ФНО, повышать уровень иммуноглобулинов, оказывать адьювантное воздействие на иммуногенность вакцин.

Имунофан обладает иммунорегулирующим, детоксикационным, гепатопротективным действием и вызывает инактивацию свободнорадикальных и пе-

рекисных соединений, повышает антибактериальную и противовирусную резистентность. Он усиливает продукцию белков-антиоксидантов, уменьшает перекисидацию липидов, восстанавливает клеточный и гуморальный иммунитет [74, 186].

Хотя необходимость и эффективность применения различных иммунных препаратов в отиатрии не вызывает сомнений, к сожалению, до настоящего времени иммунокорригирующие воздействия не являются обязательными в программе лечения и подчас зависят от возможностей клиники.

Таким образом, отсутствие единой оценки изменений иммунореактивности организма при ХГСО пока не дает возможности проанализировать сведения о значении иммунных механизмов в патогенезе заболевания. Не изучены изменения факторов клеточной и гуморальной защиты в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса, недостаточно разработаны меры профилактики и коррекции вторичного иммунодефицита у больных ХГСО, в том числе и как следствие хирургического лечения. Поэтому эти вопросы положены в основу исследования и являются одной из задач научной работы.

### **1.2.3. Цитокины – регуляторы защитных реакций организма и его гомеостаза**

В развитии хронического воспаления и индукции специфического иммунного ответа важнейшая регуляторная роль отводится популяциям и субпопуляциям Т-лимфоцитов. Установлено, что незрелые Т-клетки могут дифференцироваться в Т-хелперы (Th0, Th1, Th2, Th3), цитотоксические Т-лимфоциты и Т-супрессоры / регуляторы [274, 319, 323, 345, 417, 418]. Именно Т-лимфоциты являются основными продуцентами про- и противовоспалительных цитокинов, опосредующих и регулирующих большинство иммунных реакций [29, 79, 316, 366].

Цитокинам отводится связующая роль между лейкоцитами различных классов [38, 71, 233, 287]. Образование и высвобождение цитокинов происхо-



дит кратковременно и жестко регулируется. Диагностически значимой считается степень изменения их тканевых или сывороточных концентраций на фоне воспаления [80, 212, 218, 325]. Именно на основании динамики цитокинов выделяют три основных патогенетических этапа системного воспаления [107, 181, 193, 260, 399]:

1-й этап: локальная продукция цитокинов в ответ на действие микроорганизмов (действие в очаге воспаления и на территории реагирующих лимфоидных органов);

2-й этап: выброс малого количества цитокинов в системный кровоток (поддержание гомеостаза осуществляется за счет баланса между про- и противовоспалительными медиаторами, что в нормальных условиях создается предпосылки для заживления и уничтожения патогенных микроорганизмов);

3-й этап: генерализация воспалительной реакции (проникновение цитокинов в системную циркуляцию, их накопление и доминирование их деструктивных влияний на сосудистую стенку запускает процесс тканевой и органной недостаточности).

Воспалительный ответ в месте проникновения патогена характеризуется появлением локального инфильтрата, покраснением, болью, повышением температуры. Все эти патологические нарушения связаны с ФНО $\alpha$ , являющимся пирогеном. Он играет важную роль в патогенезе септического шока, вызванного бактериями [131, 262, 401]. Действие ФНО $\alpha$  резко увеличивает образование макрофагами и нейтрофилами перекиси водорода и других свободных радикалов. При хроническом воспалении этот медиатор активирует катаболические процессы, тем самым способствует развитию симптомов многих хронических заболеваний [81, 253, 408].

Под влиянием ФНО $\alpha$  увеличивается диаметр сосудов в очаге инфекции, что приводит к локальному усилению кровотока, усиливается проницаемость сосудов, влекущая за собой локальное накопление жидкости. Увеличение проницаемости сосудов и локальное накопление жидкости обеспечивает концентрацию иммуноглобулинов, комплемента и других функционально значимых

белков в очаге проникновения инфекции [295, 408]. Кроме того, ФНО $\alpha$  провоцирует экспрессию адгезивных молекул на эндотелиальные клетки, в результате чего усиливается приток фагоцитов в очаг воспаления, что крайне важно для локализации инфекции [265, 269, 407, 409].

Существенную роль в формировании антибактериальной защиты играет и ИЛ-6, продуцируемый активированными макрофагами. ИЛ-6 относится к числу наиболее известных и хорошо изученных воспалительных цитокинов. Он синтезируется активированными моноцитами, меньше фибробластами, эндотелиальными клетками при воспалении, травмах, гипоксии, воздействии бактериальных эндотоксинов [241, 348]. Биологическая роль ИЛ-6, в первую очередь, заключается в индукции восстановительных механизмов и активации иммунной защиты (активация и дифференцировка Т-клеток, вызревание В-клеток, синтез С-реактивного белка в печени, усиление гемопоэза) [328, 361].

Полученные в последние годы данные показали, что наряду с участием в регуляции иммуно-воспалительных реакций, ИЛ-6 является активным компонентом регуляции метаболических процессов, контролирует энергетический баланс организма и канализирует потоки энергетических субстратов [147, 233, 279, 315]. Он способствует воспалительной защитной реакции при иммунном стрессе, однако способен так же угнетать секрецию провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО $\alpha$  [193, 385, 388]. Есть основания полагать, что ИЛ-6 так же является ключевым фактором регуляции обеспечения энергией иммунокомпетентных клеток при воспалительных процессах [353, 386].

Некоторые эффекты, вызываемые ИЛ-6, аналогичны наблюдаемым при действии ФНО. Однако основное действие ИЛ-6 связано с его участием в качестве кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании и преобразовании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины [217, 361, 362]. Помимо этого ИЛ-6 способствует экспрессии рецептора ИЛ-2 на активированных иммунocyтах, а также индуцирует производство ИЛ-2 Т-клетками [82, 193].

ИЛ-2 является важным провоспалительным цитокином, который стимулирует пролиферацию и дифференцировку активированных Т-лимфоцитов в эффекторные Th-лимфоциты или цитотоксические Т-клетки. Он был одним из первых обнаруженных цитокинов из группы гемопоетинов. ИЛ-2 может стимулировать крупные гранулярные лимфоциты, макрофаги и В-клетки. Цитокин секретируется Т-лимфоцитами CD4+, а также Т-клетками некоторых других субпопуляций лимфоцитов [193, 268].

На синтез ИЛ-2 в этих клетках влияют не только антигены или митогены, но и ряд других биологически активных соединений. Так, определенные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ИФ), продуцируемые другими классами клеток, стимулируют продукцию ИЛ-2 у преактивированных антигеном Т-клеток [71, 80, 286]. Гормоны тимуса (тимозин, сывороточный фактор тимуса) обеспечивают дифференцировку незрелых тимоцитов в клетки-продуценты ИЛ-2 [178, 268].

Мишенями регуляторного действия ИЛ-2 являются различные субпопуляции Т-клеток, В-клетки, натуральные киллерные клетки, макрофаги [71, 83].

Все эти клетки имеют соответствующий рецептор для восприятия сигнала от ИЛ-2. Рецепторы ИЛ-2 найдены на Т-клетках, В-клетках, Nk-клетках [302]. ИЛ-2 усиливает В-клеточный рост и синтез иммуноглобулинов [314], интерферона [292], модулирует экспрессию рецептора ИЛ-2 [217, 286].

Встреча организма с антигеном требует быстрого формирования гуморального или клеточного ответа. В результате двухсигнальной активации клона наивных Т-клеток начинаются синтез и секреция этого цитокина и одновременная экспрессия на клеточной поверхности его рецептора. ИЛ-2, взаимодействуя с собственным рецептором, обеспечивает быстрое размножение и последующую дифференцировку наивных Т-клеток до зрелых эффекторов [79, 208, 286].

Таким образом, динамический контроль сывороточных концентраций цитокинов позволяет проследивать этапность развития системной воспалительной реакции, в том числе у больных ХГСО [268, 295, 402].

Соотношение цитокинов варьирует в зависимости от множества факторов, в том числе от характера антигенного воздействия и фазы течения воспалительного процесса [2, 80, 83, 298, 360].

Патологическим изменениям иммунологических показателей посвящено большое число исследований, результаты которых весьма разнородны. Большинство авторов отмечает принципиальные различия, характерные для двух типов ответной реакции организма – острого и хронического воспаления. Так, при острой гнойной патологии, обнаружена активация Т-клеточного звена иммунитета в виде повышения уровня Т-хелперов, Т-супрессоров, активации фагоцитоза, а также показателя фагоцитарного числа [102, 206, 208, 286, 287]. При повышенной реактивности макроорганизма активизируется гранулоцитопоз и хемотаксис нейтрофилов, отмечается гиперпродукция антител класса IgM, усиление образования иммунных комплексов; низкая резистентность сопровождается угнетением всех вышеуказанных функций [7, 341].

У больных ХГСО большинством авторов констатированы изменения, свойственные вторичной функциональной недостаточности системного клеточного и гуморального иммунитета (снижение уровня Т-хелперов, Т-супрессоров, сывороточных IgM и IgA) [140, 402, 407]. В. С. Погосов [163] и С. Д. Полякова [168] сообщают о зависимости уровня сывороточных иммуноглобулинов от тяжести течения ХГСО и группы крови больного.

По данным К. А. Лебедева [101] и других авторов ценными диагностическими признаками купирования воспалительного процесса, а также перехода его в латентную или хроническую форму являются не только соотношения субпопуляций Th-лимфоцитов, но и изменения уровня Т- и В- лимфоцитов, а также нулевых клеток [71, 99, 178].

Таким образом, диагностическая значимость динамики сывороточных цитокинов у больных ХГСО требует дальнейшего изучения и может быть использована в качестве объективного прогностического показателя.

#### **1.2.4. Роль цитохимической активности микро-макрофагов периферической крови при хроническом воспалении**

Не менее важна в формировании неспецифического иммунитета ферментативная активность микро-макрофагальной системы периферической крови, которая при ХГСО неизменно нарушается [42, 99, 140, 171].

Известно, что полноценность фагоцитарных реакций, реализуемых при воспалении главным образом моноцитами (макрофагами) и полиморфно-ядерными лейкоцитами (микрофагами), зависит от комплекса гуморальных факторов - хемоаттрактантов, опсонинов, различных медиаторов, которые повышают порог раздражимости, настраивают их на взаимодействие с эндотелиальными клетками и соединительнотканым матриксом [23, 208, 221]. Наряду с тучными клетками, ведущая роль в "сети" гуморально-клеточных и межклеточных взаимодействий отводится макрофагам, которые в числе первых воспринимают и реагируют на нарушения структурной гармонии, за что получили название "клеток тревоги" [106, 216, 219, 277, 415].

Установлено, что одноядерные макрофаги (моноциты), являясь опережающим источником ключевых флогогенных цитокинов, осуществляют фагоцитоз микроорганизмов и клеточных фрагментов, нефагоцитарную элиминацию отдельных клеток, регуляцию иммунного ответа посредством взаимодействия с антигеном, кооперацию Т- и В-лимфоцитов при синтезе антител, а также другие функции, имеющие отношение к той ткани, в которой локализуются моноциты [146, 217, 393].

Наибольшей способностью к фагоцитозу среди полиморфно-ядерных лейкоцитов обладают нейтрофилы, гранулы которых при воздействии хемотаксического раздражителя продуцируют компоненты интралейкоцитарной микробицидной системы нейтрофила, а именно неферментные катионные белки, миелопероксидазу, лизоцим и лактоферрин, которые вместе с внутриклеточной окисью азота реализуют свои киллерные эффекты в отношении попавших в ор-

ганизм возбудителей (бактерий, вирусов, риккетсий, гельминтов) [23, 208, 219, 220, 261, 349].

Популяция нейтрофильных лейкоцитов – основное звено противoinфекционной защиты организма. В очаге воспаления эти клетки осуществляют лизис омертвевших тканей, превращают их в гнойный экссудат, очищающий поврежденный участок от нежизнеспособных тканей и бактерий [91, 146, 296, 349]. Вместе с тем, есть данные, указывающие на способность активированных нейтрофилов вызывать повреждение тканей и оказывать отрицательное влияние на развитие патологических процессов [308, 393].

Функциональные возможности нейтрофилов зависят от состояния антибактериальных систем, компоненты которых (миелопероксидаза, нафтол-AS-D-хлорацетат эстераза, щелочная фосфатаза, НАДФН-оксидаза, неферментные катионные белки) содержатся в цитоплазматической зернистости [219, 261, 372, 395]. Для оценки функциональных возможностей нейтрофильных лейкоцитов представление о внутриклеточном распределении антибактериальных компонентов должно иметь количественное выражение, основанное на определении геометрических и оптических параметров гранул и интергранулярной цитоплазмы, выявляемых иммуноцитохимической техникой [130, 144, 197, 292].

Так, например, микробицидные функции полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов-макрофагов в значительной степени связаны с НАДФН-оксимидазозависимой наработкой активных форм кислорода. К повышению чувствительности к инфекции (стафилококкам, кишечным палочкам, клебсиеллам) и затяжному течению гнойного воспаления ведет врожденная недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в гранулоцитах [312, 372, 398].

Наиболее освещены в литературе лизосомальные ферменты лейкоцитов, в частности кислая и щелочная фосфатазы. Экспериментальные работы показали, что у морских свинок в ранние сроки инфицирования кишечной палочкой происходит в основном стимуляция функциональной активности нейтрофилов: активность катионных ферментов и щелочной фосфатазы повышалась уже через 15 минут, миелопероксидазы - через 1 час после инокуляции и их высокий уро-

вень оставался таким же и через 3 часа; а уровни неферментного катионного белка были сниженными [130, 216].

В последние годы заметно усилился интерес к цитохимическим основам в иммунопатогенезе инфекционных заболеваний. Описаны нарушения функциональной активности нейтрофилов как при острых инфекциях, например Астраханской риккетсиозной лихорадке [124], бруцеллезе [25], роже [98], стрептококковых ангинах [164], так и при хронических заболеваниях, в том числе при бронхиальной астме [126, 227], одонтогенном периостите [20], панкреатите [196], пиелонефрите [41]. Однако, в большинстве работ, посвященных этой проблеме, только в одном типе клеток проводилось тестирование отдельных энзимов или определялся небольшой набор ферментов, не позволявший достаточно объективно оценить степень нарушений окислительно-восстановительных процессов в иммунocyтах.

В настоящее время наблюдается тенденция к более тяжелому течению ХГСО с развитием опасных гнойных осложнений [48, 105, 125, 192, 273, 297, 381]. Одним из объяснений неблагоприятного течения заболевания является несостоятельность иммунных реакций организма, в частности, нарушение фагоцитарной функции лейкоцитов [42, 99, 144, 162, 198, 398]. Однако четких морфологических признаков, определяющих функциональное состояние клеточной популяции нейтрофилов у больных ХГСО до настоящего времени не существует.

При развитии гнойной инфекции в височной кости клинические признаки не всегда адекватно отображают глубину воспалительного процесса [163, 210, 236]. Вот почему актуально количественное цитохимическое исследование нейтрофилов и моноцитов крови у больных ХГСО с различной степенью выраженности воспалительного процесса. Выявление закономерностей распределения в цитоплазме компонентов антибактериальных систем будет способствовать установлению тех особенностей нейтрофильных лейкоцитов, которые обусловлены их функционированием в очаге воспаления височной кости и позволит контролировать лечение, в том числе с применением иммунокорректоров.

### 1.3. Микробиоценоз полостей среднего уха у больных хроническим гнойным средним отитом

Изменение видового состава микрофлоры, наблюдавшееся в последние годы при многих воспалительных заболеваниях, диктует необходимость изучения ее и при ХГСО с целью уточнения микробиологической характеристики процесса и проведения на этом основании рационального лечения.

Хорошо известно, что воспаление в среднем ухе обычно развивается при сочетании вирулентности инфекционного агента со сниженной общей неспецифической резистентностью и дисфункцией слуховой трубы [93, 136, 210, 273, 289, 404]. Многие микробы, обнаруживаемые в полостях среднего уха, обладают патогенными свойствами [46, 51, 55, 145, 249, 305].

Широкое применение антибиотиков обуславливает ряд особенностей в течение ХГСО. Во-первых, возникновение болезни могут провоцировать условно-патогенные микроорганизмы (как аэробы, так и анаэробы, вегетирующие на коже здорового человека) [55, 404, 411]. Во-вторых, увеличивается удельный вес антибиотикоустойчивых микроорганизмов [92, 145, 294, 343, 370], что указывает на необходимость поиска новых лекарственных препаратов, пролонгирующих и усиливающих действие антибиотиков.

По мнению большинства авторов, главным этиологическим фактором в развитии гнойного среднего отита является бактериальная и грибковая обсеменение полостей среднего уха [115], а при ХГСО с холестеатомой наблюдается высокий процент анаэробной микрофлоры [96, 109, 248, 299].

Широко распространено мнение, что стафилококк является наиболее частым возбудителем ХГСО. По данным литературы [321, 346, 411] «микробный пейзаж» при ХГСО в основном представлен золотистым стафилококком в монокультуре, либо в ассоциациях с грамотрицательной флорой (кишечная и синегнойная палочки, протей и другие) [116, 232, 251, 305, 327] и анаэробами - *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium* [11, 44, 77, 263]. В исследовании А. В. Гурова и А. Л. Гусевой [46] было показано, что у 46% больных хроническим гнойным эпитимпанитом высевается в монокультуре стафилококк, у 45% - грамотрицательные бактерии (протей, синегнойная палочка, ки-



шечная палочка), у 9% - ассоциации стафилококка и энтерококка (исследования проводились в аэробных условиях).

Последние годы в литературе подчеркивается преобладание грамотрицательной флоры, в частности *P. aeruginosa*, высеваемой в основном при эпителимпанитах [170, 205, 248, 251, 294]. Среди всех возбудителей именно *P. aeruginosa* отличается наибольшим деструктивным действием на структуры среднего уха и полости сосцевидного отростка, за счет действия токсинов и ферментов [44, 246, 263, 335, 343].

Роль вирусной инфекции в развитии ХГСО незначительна, в отделяемом из среднего уха вирусы обнаруживаются лишь в 4% случаев [30, 342].

Огромный интерес в настоящее время вызывает проблема микотического поражения ЛОР-органов, в частности, у пациентов с ХГСО. Возможно, это связано с бессистемным использованием антибиотиков. Частота высеваемых дрожжеподобных и плесневых грибов из среднего уха по данным литературы колеблется от 2 до 20 % всех выделяемых культур как изолированно, так и в ассоциациях с бактериями [75, 96, 109, 134, 135].

Отомикоз диагностируется у 31,6% больных ХГСО [96], причем у 20% определено грибковое поражение послеоперационной полости среднего уха [5, 26, 62, 343]. Среди грибковых агентов наиболее часто встречаются плесневые грибы - *Aspergillus* (60-74%), *Candida* (20-40%), *Penicillium* (4%), *Mucor* (2%) [96, 248].

Стерильность отделяемого при ХГСО вызывает сомнение, так как под влиянием терапии исчезает, как правило, только аэробная флора [145, 188, 250, 263]. Последняя, по данным литературы [46, 88], определяется в этих условиях у 40% больных. Если раньше анаэробы составляли 1% микрофлоры, высеваемой при ХГСО, то в настоящее время, по данным литературы, этот показатель достигает 30% [109, 187, 248]. Среди анаэробов обычно высеваются *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus intermedius*, *Propionolacterium acnes* [77, 305]. Анаэробная микрофлора чаще наблюдается при холестеатоме [248] и у больных с «болезнью трепанационной полости» [62, 343]. Так, М. S. Attalah [248] при холестеатомном процессе выделил смешанную флору в 50% наблюдений, аэробы – в 33% и анаэробы – 26,7%.

## **1.4. Современные методы лечения больных хроническим гнойным средним отитом**

### **1.4.1. Нехирургические методы лечения больных хроническим гнойным средним отитом**

Вопросы лечебной тактики при ХГСО дискутируются на протяжении многих лет и составляют один из трудных разделов отиатрии [134, 135, 170, 175, 245, 369, 370, 394, 403].

Арсенал антибиотиков для местного применения у больных ХГСО велик. Целый ряд из них имеет широкий спектр антибактериальной активности и до сих пор не утратил свою эффективность [11, 92, 135, 251, 303, 370]. Однако применение ряда из них ограничено из-за их возможного ототоксического действия (анауран, дексон, полидекса, софрадекс, горазон) [160, 187]. В экспериментах по изучению проницаемости мембран улитки внутреннего уха на животных доказано ототоксическое воздействие аминогликозидов на внутреннее ухо при транстимпанальном введении [238]. По этой причине применение капель, содержащих аминогликозиды, при ХГСО недопустимо. Ушные капли, содержащие рифампицина натриевую соль, норфлоксацин или ципрофлоксацин, являются на сегодняшний день единственными ушными каплями, которые можно безопасно применять при перфорации барабанной перепонки [89, 271, 334].

Капли с ципрофлоксацином и офлоксацином имеют несколько преимуществ перед аминогликозидами [78, 327]. Кокрановский систематический обзор, посвященный оценке различных методов лечения ХГСО, показал, что капли с фторхинолонами эффективнее других местных препаратов (оценивалась и клиническая, и микробиологическая эффективность, то есть эрадикация возбудителя). Кроме того, доказано, что местное применение антибиотиков при неосложненных формах ХГСО более эффективно, чем назначение системных антибактериальных препаратов [369]. Результаты исследований у человека и животных не выявили у местных фторхинолонов ототоксических свойств [240].

Местная терапия антибиотиками или антисептиками, совместно с тщательным туалетом, оказалась более эффективной в разрешении симптома отореи по сравнению с отсутствием терапии или только туалетом уха. Не было выявлено различий в эффективности местных антибиотиков и антисептиков. Частота возникновения нежелательных реакций была низкой и значительно не отличалась при использовании всех режимов терапии [240, 327].

В проспективном рандомизированном исследовании, проведенном С. Жауа и соавторами [294], 40 пациентов с ХГСО получали 5% повидон-йод местно или 0,3 % цiproфлоксацин (ушные капли) в течение 10 дней. Клиническое улучшение было отмечено у 88% пациентов, получавших повидон-йод, и у 90%, получавших цiproфлоксацин. У пациентов обеих групп, у которых терапия цiproфлоксацином оказалась неэффективной, были выделены резистентные штаммы. Клинически местная терапия повидон-йодом не уступала по эффективности терапии цiproфлоксацином.

Среди фторхинолонов наиболее высокой активностью против синегнойной палочки и золотистого стафилококка обладает цiproфлоксацин. Раньше считалось, что применение системных фторхинолонов противопоказано у детей из-за торможения развития хрящевой ткани. Результаты последних исследований показали безопасность применения местных фторхинолонов в педиатрии при лечении ХГСО [291, 324, 370, 403].

Существенным моментом в лечении больных ХГСО является местное антибактериальное и противовоспалительное лечение, которое помогает избежать системного метаболизма лекарственного средства за счет низкой абсорбции препарата [1, 118, 129, 134, 245, 246]. Преимуществами местного лечения являются непосредственное воздействие антибиотика на очаг, создание оптимальной концентрации препарата в очаге, меньший риск селекции резистентных штаммов [136, 187, 369].

При лечении больных ХГСО так же обоснованно местное использование кортикостероидных препаратов. С хорошими клиническими результатами В. А. Stuck и соавторы [387] местно использовали аналог естественных глюко-

кортикоидов - триамцинолон. Местное применение кортикостероидных препаратов не подавляет функцию коры надпочечников, так как дозы, применяемые при местном лечении, значительно меньше, чем при общей кортикостероидной терапии [346]. Наилучший результат достигается при применении гормонов в комплексе с другими средствами (антибиотиками, антигистаминными препаратами, витаминами) в зависимости от характера и течения процесса [75, 129, 313].

В консервативной терапии ХГСО широкое применение получили ферментные препараты, которые обладают некролитическим, противовоспалительным и рассасывающим свойствами [65, 110]. Они эффективны при наличии большого количества некротических масс, продуктов распада, начинающегося фиброза, но применять их рекомендуется в тех случаях, когда ниша окна улитки отделена от общей полости, так как известно ототоксическое действие некоторых из них (химотрипсина, трипсина) [158].

Поскольку основным местом приложения воздействия патологического процесса в ухе является слизистая оболочка, то воздействие на нее лекарственных препаратов небезразлично. Следует учитывать, что эффект от применения спиртовых и водных растворов антисептиков, используемых при местном лечении ХГСО не всегда оправдывает ожидания [118]. Водные растворы мало всасываются, особенно это выражено при гипертрофии слизистой оболочки и грануляциях, а также при частичной эпидермизации полости. Водные растворы антисептиков так же мацерируют кожу наружного слухового прохода. Длительное применение спиртовых растворов приводит к грубым рубцовым изменениям в барабанной полости, анкилозу косточек, склерозированию подэпителиального слоя [34, 118].

В лечении ХГСО применяются и биологические жидкости человека: плазма [155], в том числе обогащенная тромбоцитами [188], аутоыворотка [153].

Тем не менее, несмотря на достаточно широкий арсенал современных медикаментозных препаратов, основой терапии ХГСО, в том числе после прове-

дения санирующей операции, до настоящего времени, является системная и местная антибиотикотерапия [46, 78, 92, 179]. В результате такого лечения полости среднего уха освобождаются не только от патогенной, но, к сожалению, и от сапрофитирующей микрофлоры, вегетирующей на коже наружного слухового прохода в норме. Санитарованные полости среднего уха при отсутствии конкурирующих взаимодействий с сапрофитами и угнетении местного иммунитета на фоне хронического воспаления вновь обсеменяются агрессивными патогенами, что ведет к рецидиву ХГСО и формированию «болезней оперированного уха» [1, 191, 232, 411]. Многочисленными исследованиями показано, что стойкая ремиссия ХГСО предполагает вегетирование в полостях среднего уха непатогенной сапрофитирующей микрофлоры [1, 145, 185, 205, 346].

Таким образом, изучение структуры микрофлоры среднего уха с учетом региональных особенностей, ее динамика в послеоперационном периоде в зависимости от применяемых схем терапии является важной составляющей в оптимизации лечения больных ХГСО.

#### **1.4.2. Хирургические методы лечения больных хроническим гнойным средним отитом**

Современные способы санирующих хирургических вмешательств на ухе отражают тенденции развития отохирургии по пути максимально щадящих операций с сохранением нормальных анатомических структур среднего уха. Все хирургические вмешательства на ухе можно разделить на группы. Наиболее распространенные из них: операции на среднем ухе, выполняемые по «открытому» способу – радикальная [104, 173], консервативно-радикальная, радикальная с тимпанопластикой и др. [21, 340, 347], и выполняемые по «закрытому» способу - интактная канальная мастоидэктомия [10], раздельная аттикоантромия и др. [47, 128, 157, 165, 244].

Основой развития радикальных операций послужила простая трепанация сосцевидного отростка, которую потом дополнили удалением задней стенки

наружного слухового прохода и стенки аттика, в результате чего барабанная и мастоидальные полости объединяются в одну. Основная цель радикальной операции – ликвидация очага инфекции в среднем ухе с целью предупреждения развития внутричерепных осложнений. В этом плане она не потеряла свою актуальность и сегодня [27, 48, 50, 297, 389].

При «открытых» способах хирургического лечения ХГСО максимально сохраняют неповрежденные участки звукопроводящей системы, иногда «мостик» или высокую «шпору» [340]. Тимпаноластику чаще выполняют вторым этапом [36, 189].

К недостаткам радикальной и «открытых» операций следует отнести:

- наличие открытой мастоидальной полости, за которой требуется систематический постоянный уход
- часто наблюдаемая «болезнь трепанационной полости», связанная в основном с неполной эпидермизацией, сопровождающаяся отореей и рецидивом холестеатомы
- повторные функциональные хирургические вмешательства
- возникновение затруднений при формировании звукопроводящей системы

Отрицательные свойства больших трепанационных полостей [207, 340] побудили отохирургов к разработке "закрытых" saniрующих операций с эндауральным и заушным подходом, сохранением задней костной стенки наружного слухового прохода [87, 165, 244]. При «закрытых» операциях мастоидальная полость или облитерируется, или дренируется через адитус в барабанную полость [21, 47, 128, 256]. Один из вариантов тимпаноластики выполняется первым или вторым этапом.

К недостаткам «закрытых» saniрующих операций на ухе относят:

- невозможный визуальный контроль за мастоидальной полостью после операции
- трудность санации всех клеток сосцевидного отростка, особенно при пневматическом типе строения
- высокая частота рецидивов холестеатомы

- часто развивающийся блок адитуса приводит к разобщению мастоидальной и барабанной полостей, нарушению дренирования, способствует деструкции и отогенным осложнениям

В настоящее время все больше отохирургов склоняется к совмещению saniрующего и реконструктивного этапов [244], в том числе и при проведении реопераций [59]. Однако единого мнения по данному вопросу до сих пор нет [165].

Практический опыт показал, что в плохо дренируемой мастоидальной части полости рецидивировует воспалительный процесс [27, 322]. Кроме того, при первичной тимпанопластике без уменьшения мастоидальной полости при закрытых операциях высокие функциональные и морфологические результаты сохраняются лишь в ближайшее время после операции. Спустя же 10-12 месяцев у 1/5 больных вследствие атрофии мягких тканей задней стенки наружного слухового прохода и неотимпанального лоскута начинают образовываться ретракционные карманы. Они зависят от размеров включенной в воздухоносную неотимпанальную систему костной полости сосцевидного отростка, формирующейся в результате кариозного процесса и мероприятий по его устранению [114, 377].

Желание уменьшить объем трепанационной раны повлекло хирургов к выполнению мастоидопластики, с заполнением полости костными [16, 223], хрящевыми [111, 112, 174, 256, 337], жировыми [326], мышечными тканями [49, 354, 355], биокomпозитными материалами [56, 59, 270].

Однако практика показала, что мягкотканые материалы мало пригодны для мастоидопластики, поскольку они сморщиваются, истончаются и в конечном итоге атрофируются, в результате чего образуются большие полости. Чужеродные ткани так же малоэффективны для мастоидопластики из-за их частого отторжения [416]. Наиболее пригодной оказалась аллогенная хрящевая и костная ткань, которые стимулируют местный остеогенез [112, 256, 337]. Для того чтобы мастоидопластика, которую выполняют в конце saniрующей операции или в отдаленном периоде после нее, оказалась успешной необходимо выпол-

нение следующих условий: тщательное удаление холестеатомы, эпидермиса, кариозной кости, вскрытие всех мелких клеток сосцевидного отростка с удалением слизистой оболочки, плотная подгонка пластического материала с прикрытием его кожными лоскутами [112, 113, 416]. М. П. Николаев [132, 133] на основании экспериментальных данных и большого клинического материала, предлагает производить реконструктивно-пластические операции (мастоидопластику) с использованием полимерных, металлокерамических материалов и биокерамики (гидроксиапатит, колапол). Автор отмечает, что идеальной для мастоидопластики, безусловно, является аутокость. Однако, на основе экспериментальных данных, он установил, что гидроксиапатит значительно ускоряет регенерацию костной ткани и препятствует развитию деструктивных процессов в кости. Кроме того, М. П. Николаев считает, что после радикальной операции нарушается механизм самоочищения, то есть способность слухенного эпидермиса смещаться в направлении выхода наружу из послеоперационной полости и наружного слухового прохода. На основании этого делается вывод о том, что основной принцип выполнения «открытых» операций на височной кости заключается в том, что размер послеоперационной полости не должен превышать размеры наружного слухового прохода. С этим согласны и другие исследователи [49, 59].

Полиморфизм патоморфологических проявлений, разнообразные сочетания форм воспаления при ХГСО часто затрудняют выбор методики операций. Особенно труден выбор методики операций при сочетании кариозно-грануляционного процесса или холестеатомы в аттико-антральной области и мукозита в мезотимпануме [14, 57, 104]. Выбор методики операции в данной ситуации может зависеть от нескольких причин: квалификации отохирурга, возраста больного, сопутствующих заболеваний, анатомических особенностей строения среднего уха, в том числе сосцевидного отростка и т. д. [31, 165, 184, 189, 204, 378].

Выбор типа хирургического вмешательства основан на оценке нескольких анатомических и функциональных показателей:



- степень пневматизации сосцевидного отростка и размер пещеры
- сохранность функции слуховой трубы
- наличие и распространенность холестеатомы
- сохранность слизистой оболочки в антруме и адитусе
- характер и степень нарушения слуха (резерв улитки)

Как правило, хорошая функция слуховой трубы, отсутствие или ограниченное распространение холестеатомы, достаточный объем пещеры и наличие резерва улитки рассматриваются хирургом как аргументы в пользу выбора «закрытого» типа операции. Небольшой размер антрума, кариес его стенок, наличие грануляций и холестеатомы, требующих выскабливания стенок пещеры, создают опасность рубцевания в послеоперационном периоде с последующим исключением ретротимпанального воздушного резервуара, что может привести к образованию ретракционного кармана неотимпанальной мембраны и рецидивной холестеатомы. В этих случаях целесообразно остановить свой выбор на операции по «открытому» типу.

Для получения хорошего морфологического результата при хирургическом лечении больных ХГСО необходимо соблюдение ряда правил. Залогом выздоровления при выполнении saniрующих операций «открытого» типа помимо удаления всех патологически измененных тканей является создание условий для самоочищения и аэрации трепанационной полости [377]. Последнее достигается путем максимального удаления задней костной стенки наружного слухового прохода до уровня канала лицевого нерва. Далее необходимо создать плавный переход к мастоидальной части полости. При слабо выраженной пневматизации височной кости для этого достаточно тщательного сглаживания костных выступов с помощью бормашины [184, 191, 243].

При выраженной пневматизации нередко прибегают к мастоидопластике или резекции верхушки сосцевидного отростка. Завершают операцию формированием широкого входа в наружный слуховой проход [184, 204].

Несмотря на успешное решение многих вопросов хирургического лечения больных ХГСО, продолжаются дискуссии относительно выбора того или

инного метода saniрующей операции [9, 275, 378]. Многими авторами доказана клинико-морфологическая и функциональная эффективность «закрытых» способов операций [22, 128, 339]. В то же время «открытые» операции не потеряли своей актуальности и продолжают быть востребованными [151, 243, 367]. Указание в литературе на одинаковую частоту послеоперационных холестеатом, реперфораций и функциональных нарушений при «открытых» и «закрытых» методиках saniрующих операций на ухе усиливают интерес к этому вопросу [167, 190, 191, 322, 368, 383].

В результате внедрения щадящих saniрующих операций отохирурги нередко сохраняли пораженные участки костной ткани и слизистой оболочки, недостаточно сглаживали поверхность костной полости, оставляли невоскрытыми мелкие клетки сосцевидного отростка, сохраняли участки матрикса холестеатомы. Все это, по данным разных авторов, приводило к снижению saniрующего эффекта у 7-50% больных [5, 6, 191, 194]. При разработке и внедрении щадящих saniрующих операций по «закрытому» типу увеличилась частота рецидивирующих холестеатом, по сравнению с операциями по «открытому» типу [374]. В настоящее время, частота рецидивов холестеатомы при обоих типах операции выравнивалась в результате дифференцированного подхода к выбору операции и тщательного ее выполнения [166, 169, 191, 368, 384].

Рецидивы холестеатомы могут быть резидуальными, вследствие оставления части матрикса и рекуррентными, вследствие сохранения или создания условий для образования эпидермальных карманов. Рецидивирующие холестеатомы одинаково часто наблюдаются как после «открытых» (13%), так и после «закрытых» (17%) операций. Резидуальные же холестеатомы наиболее часто встречаются после операций по «закрытому» типу (13%), по сравнению с «открытыми» (6%) [322, 383, 384].

У 20-30% оперированных больных не удается обеспечить стойкую ремиссию хронического воспаления. У таких пациентов сохраняется периодическое или постоянное гноетечение из уха, снижается слух, продолжают беспо-

коить головная боль, шум в ушах, отмечаются вестибулярные расстройства [1, 4, 19, 32, 175, 194], могут возникать внутричерепные осложнения [231, 410].

В идеале трепанационная полость после saniрующей операции на ухе покрывается тонким слоем грануляционной ткани, а затем эпидермисом. Однако нередко, несмотря на проводимое после операции консервативное лечение, полной эпидермизации раневой поверхности не наступает. Такое состояние часто именуется как «болезнь трепанационной полости» («болезнь оперированного уха») и проявляется целым рядом симптомов [6, 19, 194, 225, 340, 374].

По данным различных авторов, в 13-35% случаев наблюдается плохое заживление послеоперационной полости, с развитием длительного, вялотекущего гнойного процесса, образованием грануляций, кист, рубцовых мембран и т.п. [32, 53, 175, 340, 374]. Среди причин, способствующих хроническому воспалению трепанационной полости, многие отохирурги называют погрешности техники хирургического вмешательства. К последним можно отнести неполное удаление патологически измененных тканей из среднего уха, а также создание анатомических препятствий для самоочищения полости или условий, способствующих ее инфицированию [6, 9, 243].

По мнению ряда отохирургов поддержанию воспалительного процесса в среднем ухе способствует так же сохраненная в барабанной полости слизистая оболочка и функционирующая слуховая труба. Застой слизи в барабанной полости, оптимальная температура способствуют росту микрофлоры, которая может попадать как через наружный слуховой проход, так и через слуховую трубу из носоглотки [1, 26, 32, 184]. Для предупреждения указанного осложнения при всякой возможности одновременно с санацией среднего уха выполняют тимпаноластику. Если последняя невозможна или с функциональной точки зрения нецелесообразна даже в отдаленном периоде, то, некоторые отохирурги, удаляют из барабанной полости всю слизистую оболочку и закрывают стенки полости, а также вход в слуховую трубу фасцией височной мышцы или иным аутоотрансплантатом [5, 6, 18].

Гноетечение приносит, пожалуй, наибольшее неудобство пациентам и вызывает наибольшее беспокойство у врача-оториноларинголога [175, 207, 275, 322, 405]. Известно, что у каждого третьего пациента, подвергнутого мастоидэктомии, обнаруживается гноетечение из послеоперационной полости [190, 191, 374, 375, 377]. Выяснению причин послеоперационной отореи посвящено много работ отечественных и зарубежных авторов [32, 86, 169, 213, 406]. В них анализируются результаты иммунологических, гистологических, отомикроскопических исследований у пациентов, перенесших в основном радикальную операцию уха, а также обсуждаются способы уменьшения размера послеоперационной полости.

В связи с этим местная антибактериальная терапия в послеоперационном периоде при ХГСО справедливо остается наиболее адекватным способом консервативной профилактики и лечения инфекционно-воспалительных послеоперационных процессов в среднем ухе [250]. Литературные данные свидетельствуют, что в борьбе с продолжающимся воспалением в оперированном ухе большее внимание уделяется консервативным методам воздействия [86, 175, 225, 405, 406]. Лечение «болезни трепанационной полости» предусматривает механическое удаление патологического содержимого, промывание растворами антисептиков, местное использование антибиотиков, противогрибковых, гормональных препаратов [26, 245, 249]. При избыточном росте грануляций, образовании рубцовых мембран, кист их удаляют кюреткой, микроложкой, тушируют растворами азотнокислого серебра, трихлоруксусной кислотой [156, 225, 331].

Считается, что реоперация на среднем ухе при хроническом его воспалении может быть выполнена в крайнем случае, когда все остальные способы терапевтического воздействия (коррекция иммунитета, местной гемодинамики, микробного спектра уха) исчерпаны [15, 156, 171, 249, 250]. По данным литературы к показаниям для реоперации на среднем ухе относят упорную оторею, головокружение, не поддающееся консервативной терапии, признаки повреждения лицевого нерва, послеоперационную атрезию наружного слухового про-

хода, неудачи при реконструктивных вмешательствах [4, 6, 40, 48, 390, 391, 410].

Вероятно, многие причины неудач saniрующих вмешательств кроются в невозможности проконтролировать и воздействовать на патологические процессы в различных отделах среднего уха. В этом аспекте лечения послеоперационного воспаления среднего уха было сосредоточено внимание В. И. Федосеева и соавторов [213]. В своей работе авторы оценили состояние уха у 15 больных, подвергнутых ранее saniрующей операции, и сравнили находки с находками при реоперации. Показанием к реоперации у всех пациентов была упорная оторрея. При реоперации грануляции в аттике и адитусе обнаружены у 8 пациентов, кариозный процесс в адитусе – у 5, холестеатома во всех отделах среднего уха – у 5, холестеатома в аттике – у 3, гнойное отделяемое в области верхушки сосцевидного отростка под эпидермальной выстилкой – у 1, изменения в ретрофациальных и ретро-лабиринтных клетках – у 2, остатки наковальни, стремени, молоточка – у 3, фистула лабиринта (горизонтального полукружного канала) – у 2, грануляции в области шпоры – у 1, антрум не вскрыт, оставлен "мостик" – у 1, полип в аттике – у 2.

Похожие причины неудач у пациентов, перенесших ранее saniрующие операции на ухе, получили и другие авторы [6, 59, 191, 374, 384].

Таким образом, поиск новых способов хирургического лечения больных ХГСО на основе анализа причин рецидива эптитимпанита после saniрующих операций является востребованным. Внедрение новых операций может повысить результаты хирургического лечения, ускорить морфологическую и функциональную реабилитацию, улучшить качество жизни больных ХГСО.

## Глава 2. Материалы и методы исследования

### 2.1. Общая характеристика обследованных больных

Исследование выполнено в форме проспективного контролируемого наблюдения с 2004 г. по 2011 г., в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, определенных Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 – 2000 гг.), после регистрации предварительного информированного согласия на участие в исследованиях каждого из пациентов.

Основной этап исследования: Проведено клинико-лабораторное обследование 339 больных ХГСО в возрасте от 18 до 68 лет (в среднем  $39,3 \pm 1,47$  года). Распределение больных по возрастным группам и полу представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение больных ХГСО по возрасту и полу в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса

| Показатели            | Всего | 1-я группа |      | 2-я группа |      | 3-я группа |      |
|-----------------------|-------|------------|------|------------|------|------------|------|
|                       |       | п          | %    | п          | %    | п          | %    |
| Возраст до 26 лет     | 113   | 50         | 14,7 | 43         | 12,7 | 20         | 5,9  |
| Возраст 26-45 лет     | 121   | 43         | 12,7 | 37         | 10,9 | 41         | 12,1 |
| Возраст старше 45 лет | 105   | 59         | 17,4 | 25         | 7,3  | 21         | 6,3  |
| Итого:                | 339   | 152        | 44,8 | 105        | 30,9 | 82         | 24,3 |
| Мужчины               | 188   | 84         | 24,8 | 57         | 16,8 | 47         | 13,8 |
| Женщины               | 151   | 68         | 20,0 | 48         | 14,1 | 35         | 10,5 |

Диагноз ХГСО выставляли в соответствии Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10 пересмотра (МКБ-10), согласно которой выделяют две формы заболевания:

- туботимпанальный гнойный средний отит - мезотимпанит (код Н66.1)
- эптитимпано-антральный гнойный средний отит – эптитимпанит (код Н66.2)

Основной объем больных ХГСО составили безработные (35,1%), рабочие (24,4%) и служащие (20,9%); реже болели учащиеся (10,6%) и пенсионеры (9,1%).

Сопутствующие хронические соматические заболевания имелись у 40,1% пациентов, у 82,5% диагностированы хронические ЛОР заболевания. Наиболее часто отмечалась фоновая ЛОР патология, патогенетически связанная в различной степени с ХГСО – искривление носовой перегородки (63,4%), гипертрофический ринит (38,6%), хронический катаральный ринит (31,6%), полипозный риносинусит (22,7%), гипертрофия глоточной миндалины (12,3%), нарушение проходимости слуховой трубы (11,7%), хронический гнойный риносинусит (8,8%), а также хронический тонзиллит, хронический фарингит (26,8%).

У большинства курируемых больных (58,7%) не было полной санации полости рта, среднее число кариозно-измененных зубов -  $2,7 \pm 0,3$ .

Заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы констатированы у 48 (14,1%) пациентов, из них доминировали гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, ревматическая болезнь сердца, атеросклероз, варикозная болезнь. Заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка, гастрит, холецистит) имелись у 40 (11,7%) больных, дыхательной системы (бронхиты, бронхиальная астма) - у 31 (9,1%). Сахарным диабетом страдали 54 (15,9%) пациентов, железодефицитной анемией 19 (5,6%), четыре пациентки (1,1%) указали на наличие фибромы матки. В ряде случаев страдал неврологический статус: астеноневротический синдром, вертеброгенная цервикоалгия, эпилепсия. Более 10 сигарет в день выкуривали 83 (24,5%) пациента, злоупотребляли алкоголем – 21 (6,2%) пациент.

Изучение анамнеза заболевания показало, что 98% больных ранее были эпизоды острого отита. Длительность заболевания в среднем составила  $6,7 \pm 0,56$  года. До настоящей госпитализации у 301 (87,7%) пациента обострение ХГСО возникало как минимум три раза. По анамнестическим данным у 308 (90,8%) пациентов первый эпизод гнойного отита предположительно имел ринотубарное происхождение. Причем 261 (76,9%) больных в тот момент за медицинской

помощью не обращались, а самостоятельно принимали антибактериальные средства, противовоспалительные капли в ухо и тепловые процедуры на области сосцевидных отростков, в том числе и тогда, когда появлялись гнойные выделения из наружного слухового прохода.

Критерии включения и исключения больных в исследование сформулированы на основании жалоб, данных анамнеза заболевания, результатов отоскопии, исхода заболевания (Таблица 2).

Таблица 2

Критерии включения и исключения больных ХГСО в исследование

| Признак               | Критерии                                                          |                                                                                                                      |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       | Включения                                                         | Исключения                                                                                                           |
| Диагноз<br>Основной   | Хронический гнойный средний отит                                  | Специфическое деструктивное поражение среднего уха                                                                   |
| Осложнение            | Внутричерепные, септические, парез лицевого нерва                 | Лабиринтит                                                                                                           |
| Сопутствующий         | Компенсированные или субкомпенсированные соматические заболевания | Декомпенсированные соматические состояния, злокачественные новообразования любой локализации, специфические инфекции |
| Лекарственный анамнез | -                                                                 | Полиэтиологическая лекарственная непереносимость                                                                     |
| Исход заболевания     | -                                                                 | Летальный исход                                                                                                      |

Лечение всех больных проводили в соответствии со стандартизированной схемой оказания медицинской помощи при хроническом гнойном среднем отите (Приказ Минздравсоцразвития РФ № 212 от 28.03.07 г.):

- антибактериальная (ципрофлоксацин, цефтриаксон, линкомицин, амоксиклав), десенсибилизирующая (димедрол, тавегил), антикоагулянтная терапия, нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак, кеторалак);



- дезинтоксикационная инфузионная терапия (изотонический раствор натрия хлорида, кальция хлорид, калия хлорид, глюкозы 5%, электролитные моно- и поликомпонентные растворы, аскорбиновая кислота);
- ежедневный туалет уха с введением в него лекарственных препаратов, перевязки при операциях на органе слуха (A15.25.001);
- оперативное пособие в первые дни госпитализации - мастоидотомия (A16.25.013); ревизия барабанной полости (A16.25.016), радикальная операция на ухе (A16.25.018), санирующая операция на среднем ухе с реконструкцией (A16.25.026), тимпанопластика (A16.25.014) (Таблица 3).

Таблица 3

## Операции, выполненные больным эптитимпанитом

| Операция                                 | 2-я группа | 3-я группа |
|------------------------------------------|------------|------------|
| «Закрытая» операция без мастоидопластики | 32         | 2          |
| «Закрытая» операция с мастоидопластикой  | 16         | 3          |
| «Открытые» операции с тимпанопластикой   | 11         | 19         |
| Модифицированная «открытая» операция     | 43         | 16         |
| «Открытые» операции без тимпанопластики  | 3          | 13         |
| Расширенная радикальная операция         | 0          | 29         |
| Всего:                                   | 105        | 82         |

Эффективность оперативного лечения оценивали по клинимо-морфологическим и функциональным результатам. Первичные результаты рассматривали через 2 месяца, отдаленные – через год и более после проведенного лечения. Клинимо-морфологические результаты трактовали как хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные. К функциональным показателям относили изменение слуха в сравнении с исходными данными тональной аудиометрии и уменьшение костно-воздушного интервала.

Результаты лечения оценивали, как хорошие, если в оперированном ухе отсутствовали клинические признаки воспаления, заболевание не рецидивиро-

вало. Тимпанопластический лоскут имел вид целостной подвижной мембраны. Пациенты отмечали заметное улучшение слуха.

В группу с удовлетворительными результатами относили больных с признаками воспаления среднего уха по типу мукозита, не требующими реоперации с saniрующей целью. Неотимпанальная мембрана была ограниченно подвижной или имела "сухую" центральную перфорацию. Прирост слуха был незначительным и не ухудшался в отдаленном послеоперационном периоде.

Неудовлетворительными считали результаты, когда возникал рецидив заболевания и была необходимость в повторном хирургическом вмешательстве для достижения санации. Отмечалось ухудшение слуха по сравнению с дооперационным.

Состав исследуемых групп: Для анализа полученных результатов из обследованных больных сформированы три клинические группы по степени выраженности воспалительного процесса.

Первую группу составили 152 больных мезотимпанитом. Средний возраст больных в этой группе составил  $43,5 \pm 2,9$  лет, с длительностью заболевания  $4,6 \pm 0,83$  лет. Распределение больных в этой группе по возрасту было следующим: 50 (14,7%) человек в возрасте до 26 лет, 43 (12,7%) в возрасте от 26 до 45 лет и 59 (17,4%) – старше 45 лет. Мезотимпанит у них протекал с классическими клиническими признаками заболевания. Все пациенты госпитализированы с обострением ХГСО и предъявляли жалобы на локальную боль в ухе, слизисто-гнойные, чаще без запаха, выделения из него, понижение слуха, повышение температуры тела до субфебрильных цифр в течение 1-2 дней.

Во вторую группу вошли 105 больных неосложненным эптитимпанитом, у которых патологические изменения не выходили за пределы височной кости. Группа преимущественно была представлена пациентами молодого возраста, в среднем -  $32,3 \pm 2,69$  лет, с длительностью заболевания  $5,9 \pm 0,93$  лет. Из них у 43 (12,7%) пациентов возраст был до 26 лет, у 37 (10,9%) – возраст от 26 до 45 лет, 25 (7,3%) больных были старше 45 лет. Повышенная температура тела до фебрильных цифр определялась у 30 (28,5%) больных в течение первых 2-3 дней

лечения. Клинически заболевание проявлялось периодическим гнойными выделениями из уха, иногда с гнилостным запахом, наличием небольших размеров дефекта барабанной перепонки, отсутствием распространенной холестеатомы, рентгенологическими признаками воспалительной деструкции только клеток сосцевидного отростка, при относительной сохранности звукопроводящей системы. Это позволило большей части пациентов второй группы одновременно выполнить санную и функциональную операции на среднем ухе.

Третья группа представлена 82 больными осложненным эптитимпанитом с распространенными за пределы височной кости деструктивными изменениями и вовлечением в воспалительный процесс окружающих топографических областей. Группа в основном (62,1%) была представлена пациентами старше 35 лет (средний возраст –  $37,2 \pm 2,23$  лет), с более чем 10-летним анамнезом заболевания (средняя длительность –  $9,8 \pm 2,1$  лет), 35 (42,6%) из них - из социальных групп риска. Эти больные поступали в стационар с манифестными симптомами эптитимпанита, выраженной интоксикацией, фебрильной температурой тела в течение 4-7 дней (100% больных). В силу обширности патологических изменений (значительный объем деструктивных разрушений, большая холестеатома, суб- и эпидуральные абсцессы, парез лицевого нерва) им выполнена только санная операция. Во время санной операции у всех больных были обнаружены остеомиелитические изменения, секвестрация и холестеатома. Гистологическое заключение соответствовало визуальным характеристикам удаленных тканей. У 49 человек (59,7%) этой группы диагностированы различные сочетания отогенных осложнений, потребовавшие срочного хирургического лечения: у 31 констатированы внутричерепные осложнения, у 16 парез лицевого нерва, у 11 тромбоз сигмовидного синуса, у 9 сепсис.

В третью группу, в том числе вошли 45 больных с рецидивом ХГСО после санных операций. Всем больным в силу продолжающегося воспалительного процесса или развития осложнений выполнены санные реоперации на ухе. Продолжительность времени от последней санной операции до настоящей (реоперации) колебалась от 4-х месяцев до 34 лет, и в среднем

составила –  $14,2 \pm 7,1$  лет. 31 пациент ранее перенес санирующую операцию на среднем ухе по «открытому» типу, 14 – по «закрытому» типу.

Кроме того, материалами исследования служили 15 практически здоровых людей (8 мужчин и 7 женщин) без патологии дыхательных путей, в возрасте от 18 до 45 лет, и 17 секционных объектов.

Критерии исключения из контрольной группы: острые вирусные, бактериальные, специфические заболевания и травмы в течение 6 месяцев; хронические заболевания внутренних органов; отягощенный аллергологический анамнез.

## 2.2. Клинические методы исследования

### I. Общеклинические

(сбор жалоб, анамнеза, объективное исследование)

### II. Лабораторные:

#### Исследования крови:

1. Общий анализ периферической крови; расчет лейкоцитарного индекса интоксикации.
2. Биохимические исследования крови.
3. Иммунограмма.
4. Определение концентрации интерлейкина-2, интерлейкина-6, фактора некроза опухолей  $\alpha$  и ферритина.
5. Определение цитохимической активности ферментов в нейтрофилах и моноцитах: сукцинатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, НАД-диафразы, НАДФ-диафразы, альфанафтилацетатэстеразы, альфанафтилбутиратэстеразы и неферментных катионных белков.

#### Исследования мочи:

1. Общий анализ мочи

#### Исследование острофазовых белков в экссудате и патологически измененных тканях

### III. Инструментальные, рентгенологические:

1. Электрокардиография;
2. Флюорография органов грудной клетки;
3. Рентгенография височных костей по Шюллеру и Майеру;
4. КТ височных костей
5. Аудиометрия
6. Тимпанометрия

#### IV. Бактериологические:

1. Посев из уха для выяснения характера микробной обсемененности полостей среднего уха.
2. Определение антибиотикочувствительности выделенной микрофлоры.

### **2.2.1. Общеклинические методы**

Клинические методы исследования включали сбор жалоб и анамнеза заболевания. Физикальный осмотр больных ХГСО проводили с момента их поступления в стационар по общепринятой врачебной схеме.

При отоскопии оценивали состояние наружного слухового прохода, отечность и инфильтрацию кожи наружного слухового прохода, наличие и характер экссудата в нем. Для среднего уха оценивали состояние барабанной перепонки, размеры и локализацию перфорации, продуктивные элементы в барабанной полости, наличие холестеатомы, наличие и характер экссудата в среднем ухе, проходимость слуховой трубы. Кроме того, при пальпации заушной области и верхней трети боковой поверхности шеи определяли консистенцию, размеры, болезненность регионарных лимфатических узлов, состояние околоушных тканей и мягких тканей заушной области.

Для наружного слухового прохода регистрировали следующие варианты инфильтрации и отека: незначительный – сужение просвета на 1/3 наружного слухового прохода, умеренный – сужение просвета на 2/3, выраженный – почти или полное закрытие наружного слухового прохода.

При отоскопии определяли характер отделяемого (слизистое, слизистогнойное или гнойное) и его количество (незначительно, умеренное, выраженное). При этом оценивалась его консистенция и запах.

Для барабанной перепонки регистрировали варианты окраски: бледная, серая (нормальная), розовая (легкая гиперемия), красная (умеренная), багровая (выраженная).

За точечную перфорацию барабанной перепонки принимали дефекты, размерами 1 мм, за небольшую перфорацию принимали дефект, не более 1/3 от площади барабанной перепонки, за субтотальную перфорацию - дефект не более 2/3 от площади барабанной перепонки, за тотальную перфорацию – дефект более 2/3 от площади барабанной перепонки или полное ее разрушение. Оценивалась локализация перфорации (центральная, краевая) и состояние фиброзного кольца.

Проходимость слуховой трубы оценивали по общепринятым нормам.

При отомикроскопии обращали внимание на наличие продуктивных изменений в среднем ухе (полипы, гипертрофия слизистой оболочки, грануляции, кисты) и холестеатомы, рубцовых и тимпаносклеротических изменений, сохранность и функциональную активность слуховых косточек.

У больных с рецидивом ХГСО после saniрующих операций оценивали степень эпидермизации послеоперационной полости, наличие продуктивных элементов, патологическое рубцевание с разобщением послеоперационной полости, формирование холестеатомы и деструктивных изменений. Чаще всего у больных диагностировались сочетания патоморфологических изменений, в связи с чем, их суммарное количество превысило число обследованных больных.

### 2.2.2. Лабораторные методы

Общий анализ крови в динамике (в первые сутки госпитализации и перед выпиской из стационара) проводили всем больным. Расчет лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) проводился по формуле Кальф-Калифа (1941) [76]:

$$\text{ЛИИ} = \frac{(4\text{миел} + 3\text{юн} + 2\text{пал} + 1\text{сегм}) \times (\text{пл} + 1)}{(\text{мон} + \text{лимф}) \times (\text{эоз} + 1)}, \text{ где}$$

миел - миелоциты, юн - юные, пал - палочкоядерные, сегм - сегментоядерные, пл - плазматические клетки, лимф - лимфоциты, мон - моноциты, эоз – эозинофилы.

За норму принято значение ЛИИ от 0,3 до 1,5. При его повышении до 3,0 и выше 3,0 показатель трактовался, как признак умеренной и значительной эндогенной интоксикации соответственно [97].

Биохимические исследования крови. Больным, оперированным под наркозом, осуществляли необходимые для такого вмешательства исследования: коагулограмма, глюкоза крови, печеночные пробы, креатинин и мочевины крови.

Исследование иммунограммы проведено у 93 больных ХГСО (39 мезотимпанитом и 54 эптитимпанитом). Исследование проводили на базе клинико-иммунологической лаборатории Астраханского центра по профилактике и борьбе со СПИДом. В иммунограмме определялось абсолютное количество лейкоцитов и лимфоцитов, относительное и абсолютное число общих Т- и В-лимфоцитов. Для постановки комплекса методов розеткообразования использовали гепаринизированную венозную кровь. Лейкоцитарную взвесь выделяли путем осаждения эритроцитов, розеткообразующую способность оценивали методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана и мыши. Определение фагоцитарной активности нейтрофилов осуществляли путем расчета процента фагоцитоза, фагоцитарного числа и количества активных фагоцитов (КАФ). Определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов А, G, М осуществляли по G. Mancini [336]. Содержание циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови определяли методом иммунодиффузии в агаре.

Иммунограмма исследовалась дважды: в первые сутки госпитализации и перед выпиской. Из 54 больных эптитимпанитом сформированы две группы. В

контрольную группу вошли 26 пациентов, которым в послеоперационном периоде проводилась стандартная терапия (антибиотики, гипосенсибилизирующие препараты, симптоматическая и местная терапия), в основную – 28 больных, которым стандартное послеоперационное лечение было усилено внутримышечным введением имунофана по 1 мл через день в течение 10 дней (5 инъекций).

Определение концентрации сывороточных ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО $\alpha$  и ферритина выполнено у 80 больных (20 мезотимпанитом и 60 эптитимпанитом). Забор крови проводили в день поступления, в первые сутки после операции и перед выпиской. Подготовку образцов сыворотки крови осуществляли по общепринятой методике [172]. Тестирование проводили с помощью тестовых систем ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург) и ЗАО «БиоХимМак» (Москва, МГУ, Химический факультет, Кафедра химической энзимологии). Кроме того, изучены уровни ферритина у 50 больных эптитимпанитом в патологически измененных тканях, удаленных во время санирующей операции на ухе.

По изменениям уровней цитокинов оценивали эффективность лечения имунофаном больных ХГСО. Контрольную (стандартная терапия) и основную (стандартная терапия + имунофан) группы составили по 30 больных.

Содержание ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  определяли с использованием «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Для реализации этого варианта использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ . Одно из них иммобилизировано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с пероксидазой (ИЛ-2 и ИЛ-6) или с биотином (ФНО $\alpha$ ). На первой стадии анализа интерлейкины, содержащиеся в калибровочных и исследуемых пробах, связываются с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованные интерлейкины взаимодействуют с конъюгатом антител – пероксидазой (ИЛ-2 и ИЛ-6) или с меченым биотином (ФНО $\alpha$ ). Количество связавшегося конъюгата прямо пропор-



ционально количеству интерлейкинов в исследуемом образце. На последней стадии в лунки вносили конъюгат стрептавидин-пероксидаза.

Во время инкубации с субстратной смесью происходило окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывали концентрацию ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в определяемых образцах.

Для определения ферритина в сыворотке или плазме был предпочтителен матрикс образца. Пациенты не воздерживались от приема пищи, никаких специальных приготовлений не требовалось. Собирали кровь обычной венепункцией в вакутейнеры и отделяли сыворотку или плазму от клеток центрифугированием после образования сгустка. Образцы с предполагаемой высокой концентрацией ферритина разбавляли перед анализом буфером для образцов. Степень разбавления учитывалась при расчете.

Использован принцип непрямого твердофазного ИФА (ELISA). Он разработан для количественного измерения ферритина в образцах человеческой сыворотки или плазмы. Микроячейки покрыты высокоочищенными антителами к ферритину.

Исследование острофазовых белков в экссудате и патологически измененных тканях. Тканевой ферритин получали по методу S. Granick [301], основанным на относительной устойчивости ферритина к нагреванию. Для выделения белка использовали плацентарную ткань.

Препаративный электрофорез в агаровом геле применяли как промежуточный метод выделения ферритина из экстрактов тканей и органов. В работе пользовались камерой, сконструированной по принципу Б. П. Суринова и соавторов [138]. Условия электрофореза: 150-200 V, сила тока 45-50 mA, длительность разделения - 36-48 часов. "Свидетелями" электрофореза служили пиронин и синька Эванса.

Для идентификации ферритина использовали метод O. Ouchterlony [351] в модификации Н. И. Храмковой и Г. И. Абелева [226]. В ее основе - применение

стандартной тест-системы, то есть эквивалентного соотношения известного антигена соответствующих ему антител. Необходимым условием стандартной тест-системы являлось предельное разведение обоих компонентов, что давало возможность установить для нее максимально низкий порог чувствительности.

Определение цитохимической активности ферментов в нейтрофилах и моноцитах. У 118 больных ХГСО (76 мезотимпанитом и 42 эптитимпанитом) изучен цитохимический ферментативный статус нейтрофилов (мазки из цельной крови) и моноцитов (мазки из клеточного центрифугата) на фиколл-паке по методу И. С. Фрейдлин [216] с определением диафоразной и дегидрогеназной активности по Р. П. Нарциссову [130]; показателей НСТ-теста по В. Park [356]; активности эстераз по М. Wachstein, G. Wolf [414].

В выборку преимущественно включали больных ХГСО, без фоновых соматических и сопутствующих ЛОР заболеваний. Цитохимическую характеристику микро-макрофагального звена иммунитета изучали по количественному изменению ферментов в нейтрофилах и моноцитах: сукцинатдегидрогеназы (СДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), НАД-диафоразы (НАД), НАДФ-диафоразы (НАДФ), альфанафтил-ацетатэстеразы (АЭ), альфанафтилбутиратэстеразы (БЭ) и неферментных катионных белков (КБ). Результаты реакций оценивали методом L. Kaplow [320], в основе которого лежит распределение всех клеточных элементов по группам в зависимости от интенсивности окраски и количества выявляемого в клетке цитохимически активного вещества.

К нулевой группе относили клетки без гранул. В первую группу включали клетки низкой степени активности, содержащие единичные гранулы, или же клетки, в которых площадь окраски занимала до 25% цитоплазмы (степень “а” реакции по Каплоу). Ко второй группе относили клетки средней степени активности, то есть те, цитоплазма которых была заполнена гранулами на 30-70% (степень “б” реакции по Каплоу). К третьей группе относили клетки высокой степени активности, заполненные гранулами на 70-100% независимо от того, контролировалось ядро или нет (степень “в” реакции по Каплоу). Для опреде-

ления среднего цитохимического показателя (СЦП) по каждому внутриклеточному метаболиту в мазке подсчитывали 100 клеток (нейтрофилов или моноцитов). При этом число клеток каждой из степеней умножали на номер степени, то есть средний цитохимический показатель определяли по формуле:  $СЦП = a + 2b + 3v$ . Средний цитохимический показатель, доля положительно реагирующих клеток и количество клеток степени "а", при отсутствии клеток степени "б" и "в", были равны.

Цитохимическую активность изучали до начала лечения и после проведенного лечения. Все пациенты разделены на две группы: в одну группу вошли больные, получившие стандартную терапию (антибиотики, гипосенсибилизирующие препараты, симптоматическая и местная терапия), в другую – больные, получившие стандартную терапию в сочетании с имунофаном.

### 2.2.3. Инструментальные методы

Рентгенологическому исследованию височных костей подверглись все пациенты клинической выборки, у большинства больных применялась компьютерная томография височных костей. У пациентов с болезнью оперированного уха рентгенологическое и КТ исследование по показаниям проводили несколько раз, что позволяло оценить рентгенологическую динамику воспалительного процесса.

### 2.2.4. Бактериологические методы

Бактериологическое исследование производили в бактериологической лаборатории ГБУЗ АО АМОКБ. Материал для исследования забирали из наружного слухового прохода, а также из полостей среднего уха при saniрующих операциях. Доставку материала в лабораторию осуществляли в течение получаса после забора, где его сеяли на питательные среды (5% кровяной агар, желточно-солевой агар, среда Эндо, среда Сабуро) и культивировали при темпера-

туре 37,0° С в течение 24-48 часов. Количественный и качественный состав микробного пейзажа оценивали по степени роста колоний, полиморфизму и характеру флоры. Определение чувствительности выделенной микрофлоры к антибиотикам производили отдельно для каждого микроорганизма по стандартной методике – методом диффузии в агаре с бумажными дисками.

Для изучения значимости микробного фактора в формировании рецидива и ремиссии ХГСО после saniрующих операций исследована микрофлора среднего уха у 70 больных, микробиологическое исследование которым проводилось в динамике: при поступлении, перед выпиской, через 3 недели после выписки, через 1,5 и 3 месяца после выписки. Всем этим больным не менее чем за три года до госпитализации выполнены saniрующие операции на среднем ухе. Из них 27 человек, ранее перенесших saniрующие операции, госпитализированы по поводу других отоларингологических заболеваний, в состоянии стойкой клинической ремиссии ХГСО.

Микробиологическая эффективность иммунокоррекции исследована у 80 больных второй и третьей клинической групп. Сформированы две группы по 40 человек: в одной группе больным в послеоперационном периоде проводилась стандартная терапия (антибиотики, гипосенсибилизирующие препараты, симптоматическая и местная терапия), в другой - стандартное послеоперационное лечение было усилено имунофаном. Контроль микробиоценоза полостей среднего уха проводили при поступлении, перед выпиской, через 3 недели после выписки, через 1,5 и 3 месяца после выписки.

### 2.3. Статистические методы исследования

Материал обработан с использованием набора параметров описательной статистики, реализованного в пакете анализа Microsoft Excel для Windows Vista. Различия относительных и абсолютных величин определяли при помощи критических значений критерия Стьюдента ( $t$ ). Статистически значимыми считали различия при  $t > t_{кр.ум}$ , соответствующее уровню значимости  $p \leq 0,05$ .

Для определения корреляционной связи между показателями использовали метод квадратов Пирсона. Связь считалась прямой при  $r(+)$ , обратной при  $r(-)$ . При  $r = 0$  - отсутствующей, 0,1 - 0,3 - слабой, 0,4 - 0,6 - средней, 0,7 - 0,9 - сильной, 1 - полной.

Нормальность распределения показателей определяли графическим методом, с расчетом накопленной частотности  $W(i)$ , квантилей стандартного нормального распределения  $z_i$ , а также методом расчета показателей асимметрии ( $A$ ), эксцесса ( $E$ ) и их дисперсий  $D(A)$ ,  $D(E)$ .

### Глава 3. Клинико-иммунологическая характеристика больных мезотимпанитом

Все выявленные, имевшие периодический характер жалобы у больных ХГСО были подразделены на общеинтоксикационные (головная боль, слабость, озноб) и локальные (боль в ухе, оторрея, понижение слуха, гнилостный запах из уха, шум в ушах) (Таблица 4).

Таблица 4

Жалобы больных ХГСО в зависимости  
от степени выраженности воспалительного процесса

| Жалобы                  |                | 1-я группа<br>(n=152) |      | 2-я группа<br>(n=105) |      | 3-я группа<br>(n=82) |      | t критерий<br>Стьюдента |      |       |
|-------------------------|----------------|-----------------------|------|-----------------------|------|----------------------|------|-------------------------|------|-------|
|                         |                | n                     | %    | n                     | %    | n                    | %    | 1 к 2                   | 1к 3 | 2 к 3 |
| Голов-<br>ная<br>боль   | незначительная | 36                    | 23,7 | 12                    | 11,4 | 19                   | 23,2 | 2,65                    | 0,09 | 2,11  |
|                         | Умеренная      | 88                    | 57,6 | 65                    | 61,9 | 48                   | 58,5 | 0,69                    | 0,13 | 0,47  |
|                         | Выраженная     | 22                    | 14,5 | 26                    | 24,8 | 13                   | 15,9 | 2,02                    | 0,28 | 1,52  |
| Сла-<br>бость           | незначительная | 79                    | 52   | 31                    | 29,5 | 21                   | 25,6 | 3,74                    | 4,19 | 0,59  |
|                         | Умеренная      | 41                    | 27   | 49                    | 46,7 | 36                   | 43,9 | 3,25                    | 2,58 | 0,38  |
|                         | Выраженная     | 19                    | 12,5 | 17                    | 16,2 | 25                   | 30,5 | 0,82                    | 3,13 | 2,30  |
| Озноб                   | Первичный      | 15                    | 9,9  | 27                    | 25,7 | 27                   | 32,9 | 3,22                    | 4,02 | 1,07  |
|                         | Повторный      | 84                    | 55,3 | 64                    | 61   | 47                   | 57,3 | 0,91                    | 0,29 | 0,51  |
| Ло-<br>кальная<br>боль  | незначительная | 48                    | 31,5 | 38                    | 36,1 | 28                   | 34,1 | 0,76                    | 0,40 | 0,28  |
|                         | Умеренная      | 61                    | 40,1 | 47                    | 44,7 | 49                   | 69,7 | 0,73                    | 4,59 | 3,56  |
|                         | Выраженная     | 40                    | 26,3 | 20                    | 19   | 5                    | 6,1  | 1,39                    | 4,55 | 2,77  |
| Оторрея                 | незначительная | 66                    | 43,4 | 15                    | 14,3 | 15                   | 18,3 | 5,52                    | 4,28 | 0,73  |
|                         | Умеренная      | 44                    | 28,9 | 69                    | 65,7 | 42                   | 51,2 | 6,22                    | 3,36 | 2,01  |
|                         | Выраженная     | 42                    | 27,6 | 8                     | 7,6  | 13                   | 15,9 | 4,49                    | 2,16 | 1,73  |
| Запах<br>из уха         | незначительный | 45                    | 29,6 | 22                    | 21   | 9                    | 11   | 1,58                    | 3,67 | 1,90  |
|                         | Умеренный      | 21                    | 13,8 | 31                    | 29,5 | 30                   | 36,6 | 2,99                    | 3,79 | 1,02  |
|                         | Выраженный     | 3                     | 2    | 23                    | 21,9 | 31                   | 37,8 | 4,75                    | 6,54 | 2,37  |
| Пони-<br>жение<br>слуха | незначительное | 29                    | 19,1 | 28                    | 26,7 | 28                   | 34,1 | 1,42                    | 2,45 | 1,09  |
|                         | Умеренное      | 44                    | 28,9 | 24                    | 22,9 | 31                   | 37,8 | 1,09                    | 1,37 | 2,21  |
|                         | Выраженное     | 31                    | 20,4 | 27                    | 25,7 | 22                   | 26,8 | 0,99                    | 1,09 | 0,17  |
| Шум в<br>ушах           | незначительный | 16                    | 10,5 | 23                    | 21,9 | 21                   | 30,4 | 2,40                    | 3,52 | 1,31  |
|                         | Умеренный      | 12                    | 7,8  | 18                    | 17,1 | 11                   | 13,4 | 2,18                    | 1,29 | 0,70  |
|                         | Выраженный     | 4                     | 2,6  | 12                    | 11,4 | 14                   | 17,1 | 2,62                    | 3,33 | 1,10  |

Примечание: статистически значимые различия при  $p < 0,05$  выделены.

Головная боль различной степени выраженности беспокоила всех больных мезотимпанитом. Из них 77,6% пациентов не могли четко указать ее локализацию, 34 обследуемых (22,4%) расценивали данную жалобу как общую головную боль при невозможности точно определить ее месторасположение. 36 (23,7%) пациентов первой группы указали на незначительную головную боль, 94 (57,6%) – на умеренную, у 22 больных (14,4%) головная боль была круглосуточной резко выраженной и купировалась только приемом обезболивающих препаратов.

Слабость и общее недомогание отметили 139 (91,4%) больных мезотимпанитом, 79 (51,9%) человек этой группы оценивали жалобу как незначительную, 41 (26,9%) - как умеренную, остальные 19 (12,5%) - как выраженную, значительно изменяющую социальную и физиологическую активность. Однократный озноб отмечен у 9,9% больных этой группы.

Локальная боль в проекции больного уха беспокоила почти всех больных первой группы (98,0%), в незначительной степени – 31,5%, умеренной выраженности – 40,1%, выраженная локальная боль отмечалась 26,3% пациентами.

Жалобы на выделения из уха предъявляли все (100%) больные мезотимпанитом, в большинстве случаев оторрея была доминирующей жалобой и поводом для госпитализации. В первой группе большая часть пациентов (43,4%) указала на незначительный объем выделений из уха, около четверти больных - на умеренное (28,9%) и выраженное (27,6%) их количество. При этом запах из уха отметили 69 (45,3%) из них, в основном незначительный (29,6%), реже - умеренный (13,8%). На выраженный запах из уха указали 3 (1,9%) пациента из группы, в микробном пейзаже среднего уха которых доминировали микроорганизмы кишечной группы.

Понижение слуха отмечали 104 (68,4%) больных мезотимпанитом. На незначительное проявление симптома пожаловались 19,15% больных, умеренно пониженный слух отметили 28,9% пациентов, на значительное снижение слуха жаловались 20,4% больных. На периодически возникающий шум в ушах указала пятая часть пациентов (21,1%), в основном незначительной (10,5%) и умеренной степени выраженности (7,8%).

При отоскопическом исследовании в первую очередь оценивали воспалительные явления со стороны мягких тканей наружного слухового прохода. Ин-



фильтрация кожи наружного слухового прохода выявлена у 78 (51,3%) пациентов первой группы, в основном в незначительной (32,2%), реже в умеренной степени (15,8%). Отделяемое из уха оценивали как по качественным характеристикам, так и по количественным. Количественная объективная оценка оторреи соответствовала субъективной (Таблица 8). Отделяемое из уха в основном имело слизистый (67,8%), реже слизисто-гнойный характер (22,4%). Гнойное отделяемое без примеси слизи определялось у 15 больных мезотимпанитом. У больных группы одинаково часто визуализировали точечные (23,7%), небольшие (25,0%), субтотальные (20,4%) и тотальные (30,9%) центральные дефекты барабанных перепонки, с небольшим преобладанием умеренной их гиперемии над незначительной и выраженной. Продуктивные элементы воспаления были представлены рубцами (45,4%), грануляциями (30,3%) и полипами (14,5%).

Объективными методами обследования в разной степени выраженности тугоухость диагностировали у всех больных мезотимпанитом. Чаще выявлялась кондуктивная (78,3%), реже (16,4%) смешанная тугоухость, сенсоневральная тугоухость отмечена у 8 (5,3%) человек, у 2 из них – 4 степени.

При исследовании периферической крови в первые дни госпитализации анемия диагностирована у 24 (15,7%) больных мезотимпанитом, но количество эритроцитов при этом не опускалось ниже  $3,2 \times 10^{12}/л$ , а гемоглобин ниже 98 г/л. Гемоглобин ниже нормального (125 г/л) имели 38 (25,0%) больных, у некоторых из них при исходно нормальном уровне эритроцитов. В первые дни госпитализации лейкоцитоз отмечался у 7 из 152 обследованных, лейкопения у 6 при среднем уровне лейкоцитов  $5,9 \pm 0,16 \times 10^9/л$  (Таблица 5). Палочкоядерный нейтрофилез зарегистрирован у 13,1% больных первой группы, сегментоядерный нейтрофилез – у 13,8% обследуемых. По степени цитоза лидировали эозинофилы – увеличение их числа выше нормальных показателей ( $0,3 \times 10^9/л$ ) отмечено у 20,3% больных. Палочкоядерный и сегментоядерный цитоз выявлен у 8,6% и 9,2% больных соответственно, моноцитоз – у 3,9%. Средние показатели ЛПИ во всей выборке были несколько повышены ( $1,6 \pm 0,14$  единиц), у половины больных (52,6%) более 1,5 единиц, у 13 (8,6%) более 3 единиц. При средне-нормальных показателях СОЭ в группе, превышающее 20 мм/ч СОЭ отмечена у 18,4% обследованных, показатели выше 30 мм/ч зарегистрированы у 6,8%.



Соотношение отличающихся от нормальных показателей  
периферической крови у больных ХГСО в зависимости  
от степени выраженности воспалительного процесса

| Показатель            |                  |        | 1-я группа<br>(n=152) |      | 2-я группа<br>(n=105) |      | 3-я группа<br>(n=82) |      | t критерий<br>Стьюдента |       |       |
|-----------------------|------------------|--------|-----------------------|------|-----------------------|------|----------------------|------|-------------------------|-------|-------|
|                       |                  |        | n                     | %    | n                     | %    | n                    | %    | 1 к 2                   | 1 к 3 | 2 к 3 |
| В день госпитализации | Эритроциты <3,85 |        | 24                    | 15,7 | 32                    | 30,4 | 15                   | 18,2 | 1,46                    | 0,31  | 1,17  |
|                       | Гемоглобин <125  |        | 38                    | 25,0 | 39                    | 37,1 | 36                   | 43,9 | 1,14                    | 1,59  | 0,55  |
|                       | Лейкоциты        | > 8,8  | 7                     | 4,6  | 33                    | 31,4 | 5                    | 6,1  | 3,09                    | 0,44  | 2,68  |
|                       |                  | < 4,0  | 6                     | 3,9  | 0                     |      | 10                   | 12,1 |                         | 0,96  |       |
|                       | Эозинофилы       | > 0,3  | 31                    | 20,3 | 25                    | 23,8 | 6                    | 7,3  | 0,41                    | 2,01  | 2,12  |
|                       |                  | < 0,02 | 6                     | 3,9  | 0                     |      | 0                    |      |                         |       |       |
|                       | Палочкоядерные   | > 0,3  | 13                    | 8,6  | 0                     |      | 0                    |      |                         |       |       |
|                       |                  | < 0,04 | 20                    | 13,1 | 12                    | 11,4 | 0                    |      | 0,02                    |       |       |
|                       | Сегментоядерные  | > 5,3  | 14                    | 9,2  | 7                     | 6,6  | 0                    |      | 0,37                    |       |       |
|                       |                  | < 2    | 21                    | 13,8 | 0                     |      | 17                   | 20,7 |                         | 0,88  |       |
|                       | Лимфоциты        | > 3    | 0                     |      | 19                    | 18,1 | 0                    |      |                         |       |       |
|                       |                  | < 1,2  | 0                     |      | 0                     |      | 0                    |      |                         |       |       |
|                       | Моноциты         | > 0,6  | 6                     | 3,9  | 0                     |      | 0                    |      |                         |       |       |
|                       |                  | < 0,09 | 0                     |      | 0                     |      | 0                    |      |                         |       |       |
|                       | ЛЛИ              | > 1,5  | 80                    | 52,6 | 60                    | 57,1 | 63                   | 76,8 | 0,59                    | 2,56  | 1,65  |
|                       |                  | > 3    | 13                    | 8,6  | 8                     | 7,6  | 0                    |      | 0,37                    |       |       |
| Перед выпиской        | Эритроциты <3,85 |        | 17                    | 11,1 | 12                    | 11,4 | 14                   | 17,1 | 0,02                    | 0,60  | 0,59  |
|                       | Гемоглобин <125  |        | 37                    | 24,3 | 18                    | 17,1 | 9                    | 10,1 | 0,69                    | 1,16  | 0,53  |
|                       | Лейкоциты        | > 8,8  | 0                     |      | 7                     | 6,6  | 0                    |      |                         |       |       |
|                       |                  | < 4,0  | 0                     |      | 0                     |      | 0                    |      |                         |       |       |
|                       | Эозинофилы       | > 0,3  | 16                    | 10,5 | 0                     |      | 9                    | 10,1 |                         | 0,03  |       |
|                       |                  | < 0,02 | 0                     |      | 10                    | 9,5  | 0                    |      |                         |       |       |
|                       | Палочкоядерные   | > 0,3  | 10                    | 6,5  | 0                     |      | 0                    |      |                         |       |       |
|                       |                  | < 0,04 | 0                     |      | 9                     | 8,5  | 0                    |      |                         |       |       |
|                       | Сегментоядерные  | > 5,3  | 7                     | 4,6  | 11                    | 10,4 | 0                    |      | 0,87                    |       |       |
|                       |                  | < 2    | 0                     |      | 6                     | 5,7  | 14                   | 17,1 |                         |       | 1,20  |
|                       | Лимфоциты        | > 3    | 0                     |      | 10                    | 9,5  | 0                    |      |                         |       |       |
|                       |                  | < 1,2  | 0                     |      | 0                     |      | 0                    |      |                         |       |       |
|                       | Моноциты         | > 0,6  | 15                    | 9,8  | 12                    | 11,4 | 0                    |      | 0,57                    |       |       |
|                       |                  | < 0,09 | 0                     |      | 0                     |      | 0                    |      |                         |       |       |
|                       | ЛЛИ              | > 1,5  | 27                    | 17,7 | 18                    | 17,1 | 37                   | 45,1 | 0,02                    | 2,15  | 2,07  |
|                       |                  | > 3    | 0                     |      | 0                     |      | 0                    |      |                         |       |       |
|                       | СОЭ              | > 20   | 0                     |      | 0                     |      | 0                    |      |                         |       |       |
|                       |                  | > 30   | 0                     |      | 0                     |      | 0                    |      |                         |       |       |

Примечание статистически значимые различия при  $p < 0,05$  выделены.

Сравнительный анализ контрольных, перед выпиской, показателей периферической крови у больных с мезотимпанитом показал их нормализацию по большинству позиций, сохранялись лишь несколько более высокие цифры ЛИИ у 27 (17,7%) больных.

В клеточном звене иммунитета больных первой группы, хотя и отмечали снижение численности и функциональной активности фагоцитов, значимые различия в показателях иммунограммы определены лишь по количеству активных фагоцитов –  $1,7 \pm 0,17 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$  к показателям здоровых доноров). У пациентов этой группы отмечалась напряженность гуморального иммунитета, выражающаяся в увеличении количества Т- и В-лимфоцитов, особенно заметная у пациентов молодого возраста. Иммуносупрессия подтверждалась и по другим показателям гуморального иммунитета. Отмечалось снижение титра ЦИК до  $31,2 \pm 5,5$  ЕД ( $p < 0,05$  к здоровым донорам), титра IgM до  $0,6 \pm 0,04$  г/л ( $p < 0,05$  к здоровым донорам) (Таблица 10).

На высоте обострения мезотимпанита, в первые сутки госпитализации, показатели ИЛ-2 составили  $1,6 \pm 0,14$  пг/мл (Таблица 6). Колебания уровня этого цитокина во всей выборке были от 0,1 до 8,3 пг/мл, и в среднем составили  $2,6 \pm 0,21$  пг/мл. Титры ИЛ-6 соответствовали  $3,2 \pm 0,09$  пг/мл, ФНО $\alpha$  –  $3,9 \pm 0,35$  пг/мл. При этом выше среднего показателя ( $5,5 \pm 0,36$  пг/мл) цифры ФНО $\alpha$  в первые сутки лечения констатированы у 20,0% пациентов.

К окончанию курса лечения и выписке из стационара отмечено повышение концентрации ИЛ-2 до  $2,3 \pm 0,17$  пг/мл и ИЛ-6 до  $3,9 \pm 0,17$  пг/мл, содержание ФНО $\alpha$  уменьшилось до  $2,0 \pm 0,20$  пг/мл.

Изучение цитохимической активности ферментов микро- и макрофагов периферической крови у больных мезотимпанитом показало определенные особенности реакции на хроническое воспаление.

Цикл Кребса (СДГ) в нейтрофилах был в 1,3 раза активнее, чем у здоровых доноров. В моноцитах активность СДГ была ниже нормы более чем в 2 раза по сравнению с контрольными показателями. Активность анаэробного гликолиза (ЛДГ) в нейтрофилах больных первой группы была выше нормы, достигая  $45,53 \pm 0,01$ , в 2 раза превышая показатели у здоровых доноров. В мо-

ноцитах СЦП ЛДГ был заметно понижен по сравнению с нормальными показателями. Аналогично выглядела и активность пентозофосфатного шунта: в нейтрофилах показатели превышали контрольные в 2 раза, в моноцитах были понижены в 2 раза. Диафоразная активность в нейтрофилах была значительно выше показателей здоровых людей и достигала  $52,35 \pm 0,02$  ( $p < 0,05$  по сравнению с донорами,  $12,95 \pm 0,02$ ), в моноцитах же активность НАД почти в 10 раз была ниже нормы ( $p < 0,05$ ). Активность НАДФ-диафоразы была противоположна активности НАД-диафоразы: в нейтрофилах показатели определялись пониженными, а в моноцитах слегка повышенными по сравнению с нормальными. Реакция АЭ на хроническое гнойное воспаление ушей выражалась в угнетении активности фермента и снижении его уровня в нейтрофилах в 2,5 раза ( $p < 0,05$  по сравнению с донорами), в моноцитах – в 4 раза ( $p < 0,05$  по сравнению с донорами). Метаболический ответ БЭ выражался в снижении СЦП в нейтрофилах более чем в 4 раза, при показателях активности фермента в моноцитах, близкой к норме.

Таблица 6

Средние показатели цитокинов у больных ХГСО  
в зависимости от выраженности воспалительного процесса

| Клиническая группа        |             | ЛИИ            | ИЛ-2<br>(пг/мл) | ИЛ-6<br>(пг/мл) | ФНО $\alpha$<br>(пг/мл) |
|---------------------------|-------------|----------------|-----------------|-----------------|-------------------------|
| 1-я группа<br>(n=20)      | Поступление | $1,6 \pm 0,14$ | $1,6 \pm 0,14$  | $3,2 \pm 0,09$  | $3,9 \pm 0,35$          |
|                           | Выписка     |                | $2,3 \pm 0,17$  | $3,9 \pm 0,17$  | $2,0 \pm 0,20$          |
| 2-я группа<br>(n=21)      | Поступление | $1,8 \pm 0,16$ | $2,6 \pm 0,38$  | $7,9 \pm 0,79$  | $6,0 \pm 0,79$          |
|                           | Операция    |                | $4,6 \pm 0,54$  | $7,8 \pm 0,44$  | $6,4 \pm 0,54$          |
|                           | Выписка     |                | $3,4 \pm 0,40$  | $5,8 \pm 0,48$  | $3,4 \pm 0,62$          |
| 3-я группа<br>(n=39)      | Поступление | $2,2 \pm 0,11$ | $3,2 \pm 0,34$  | $8,0 \pm 0,53$  | $6,1 \pm 0,53$          |
|                           | Операция    |                | $5,8 \pm 0,42$  | $8,8 \pm 0,33$  | $7,5 \pm 0,31$          |
|                           | Выписка     |                | $4,3 \pm 0,29$  | $6,9 \pm 0,37$  | $5,1 \pm 0,42$          |
| Контрольная группа (n=15) |             | 1,5            | $1,44 \pm 0,06$ | $1,1 \pm 0,48$  | $0,61 \pm 0,2$          |

С целью изучения этиологического значения микробного фактора при ХГСО у всех больных исследована микрофлора полостей среднего уха и определена ее устойчивость к антибиотикам. Количественный и качественный состав микробного пейзажа оценивали по степени роста колоний, полиморфизму и характеру флоры (Таблица 7). В сформированных клинических группах учитывали обильный и умеренный рост, преобладание одного или двух возбудителей, смешанную микрофлору с явным преимуществом одного микроба.

Таблица 7

Степень микробной обсемененности и характер микрофлоры у больных ХГСО в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса

| Показатель                           |                       |               | 1-я группа<br>(n=152) |      | 2-я группа<br>(n=105) |      | 3-я группа<br>(n=82) |      | t критерий<br>Стьюдента |      |       |
|--------------------------------------|-----------------------|---------------|-----------------------|------|-----------------------|------|----------------------|------|-------------------------|------|-------|
|                                      |                       |               | п                     | %    | п                     | %    | п                    | %    | 1 к 2                   | 1к 3 | 2 к 3 |
| Обсе-<br>менен<br>ность              | Все наблюдения:       |               | 152                   | 100  | 105                   | 100  | 82                   | 100  |                         |      |       |
|                                      | Обил<br>ьный<br>рост  | Все наблюден. | 96                    | 63,1 | 45                    | 42,8 | 72                   | 87,8 | 2,09                    | 2,07 | 3,78  |
|                                      |                       | 1-ого микроба | 44                    | 28,9 | 21                    | 20,0 | 26                   | 31,7 | 1,12                    | 0,20 | 0,98  |
|                                      |                       | преобл одного | 38                    | 25,0 | 17                    | 16,1 | 25                   | 30,4 | 1,48                    | 0,52 | 1,48  |
|                                      |                       | 2-х микробов  | 14                    | 9,2  | 7                     | 6,6  | 21                   | 25,6 | 0,37                    | 1,86 | 2,06  |
|                                      | Ум<br>ере<br>нн<br>ый | Все наблюден. | 44                    | 28,9 | 34                    | 32,3 | 5                    | 6,1  | 0,35                    | 2,92 | 2,91  |
|                                      |                       | 1-ого микроба | 7                     | 4,6  | 12                    | 11,4 | 0                    | 0    | 1,27                    |      |       |
|                                      |                       | преобл одного | 11                    | 7,2  | 17                    | 16,1 | 1                    | 1,2  | 1,60                    | 1,79 | 2,71  |
|                                      |                       | 2-х микробов  | 26                    | 17,1 | 5                     | 4,7  | 4                    | 4,8  | 1,83                    | 1,75 | 0,03  |
| Нет роста микрофлоры                 |                       |               | 12                    | 7,8  | 26                    | 24,7 | 5                    | 6,1  | 2,12                    | 0,27 | 2,53  |
| Харак<br>тер<br>мик-<br>роф-<br>лоры | Corynebacterium spp   |               | 13                    | 8,5  | 4                     | 3,8  | 15                   | 18,3 | 0,37                    | 1,01 | 1,20  |
|                                      | Neisseria spp         |               | 14                    | 9,2  | 2                     | 1,9  | 0                    | 0    | 1,04                    |      |       |
|                                      | Грибы                 |               | 6                     | 3,9  | 6                     | 5,7  | 13                   | 15,8 | 0,39                    | 1,44 | 1,20  |
|                                      | Str.viridans          |               | 10                    | 6,5  | 11                    | 10,4 | 0                    | 0    | 0,49                    |      |       |
|                                      | Str.haemoliticus      |               | 12                    | 7,8  | 16                    | 15,2 | 2                    | 2,4  | 0,65                    | 2,16 | 2,43  |
|                                      | Klebsiella spp        |               | 9                     | 5,9  | 10                    | 9,5  | 10                   | 12,1 | 0,15                    | 0,47 | 0,35  |
|                                      | S.aureus              |               | 42                    | 27,6 | 17                    | 16,1 | 35                   | 42,6 | 1,07                    | 1,39 | 2,06  |
|                                      | Str.pneumonia         |               | 12                    | 7,8  | 23                    | 21,9 | 5                    | 6,1  | 1,61                    | 0,27 | 1,60  |
|                                      | H.influenzia          |               | 9                     | 5,9  | 6                     | 5,7  | 11                   | 13,4 | 0,01                    | 0,71 | 0,70  |
|                                      | S.epidermidis         |               | 19                    | 12,5 | 12                    | 11,4 | 3                    | 3,6  | 0,03                    | 0,99 | 0,70  |
|                                      | Enterococcus          |               | 13                    | 8,5  | 9                     | 8,5  | 5                    | 6,1  | 0,15                    | 0,27 | 0,36  |
|                                      | E.coli                |               | 14                    | 9,2  | 8                     | 7,6  | 8                    | 9,7  | 0,17                    | 0,24 | 0,59  |
|                                      | S.saprophiticus       |               | 6                     | 3,9  | 6                     | 5,7  | 0                    | 0    | 0,87                    |      |       |
|                                      | Pseudomonas aerugin.  |               | 16                    | 10,5 | 23                    | 21,9 | 30                   | 36,5 | 1,02                    | 2,09 | 1,28  |
|                                      | Str.sangius           |               | 8                     | 5,2  | 7                     | 6,6  | 0                    | 0    | 0,15                    |      |       |
|                                      | Str.mitis             |               | 5                     | 3,2  | 1                     | 0,9  | 2                    | 2,4  | 0,31                    | 0,13 | 0,24  |
|                                      | Str.salivarius        |               | 3                     | 1,9  | 2                     | 1,9  | 1                    | 1,2  | 0,03                    | 0,19 | 0,22  |

Примечание: статистически значимые различия при  $p < 0,05$  выделены.



У больных мезотимпанитом обильный рост микрофлоры на питательных средах наблюдали в 63,1% проб, умеренный – в 28,9%, отсутствие роста – в 7,8%. При обильном обсеменении подавляющий рост одного микроба имелся в 28,9%, при умеренном – в 4,6%, двух и более микробов – в 9,2% и 17,1% соответственно, симбиоз с преобладанием одного вида – в 25,0% и 7,2%.

Видовая идентификация показала, что среди патогенных микроорганизмов в посевах доминировали *S. aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, которые высеялись у 27,6% и 10,5% пациентом соответственно. Кроме того высевались *S. epidermidis* (12,5%), *E. coli* (9,2%), *Corynebacterium spp* и *Enterococcus faecalis* (по 8,5%), *Str. pneumonia* и *Str. haemoliticus* (по 7,8%), *Str. viridans* (6,5%), *Str. sangius* (5,2%), *S. saprophiticus*, плесневые и грибы рода *Candida* (по 3,9%), *Str. mitis* (3,2%), *Str. salivarius* (1,9%).

Суммирование малопатогенных и высоковирулентных штаммов показало их соотношение у больных первой группы 1,5 : 1 (Рисунок 2).

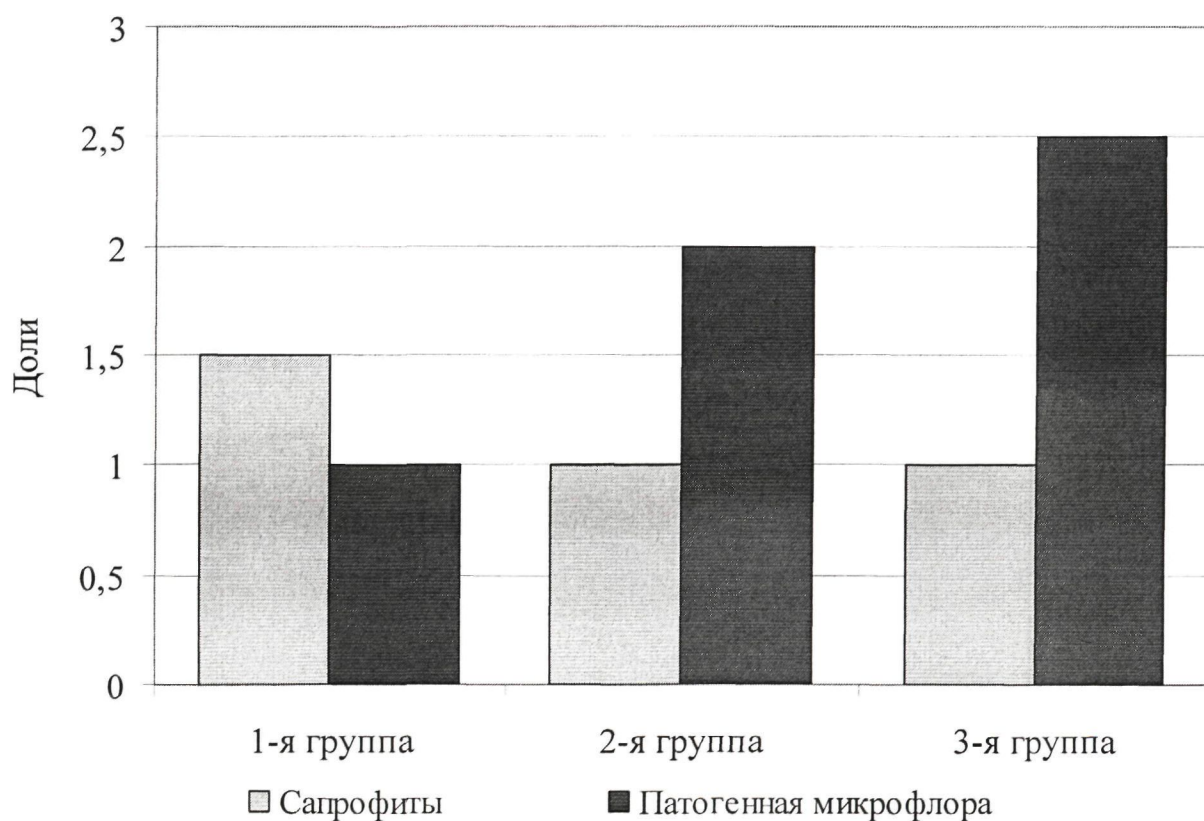


Рисунок 2. Соотношение суммарной доли сапрофитирующей и патогенной микрофлоры полостей среднего уха у больных ХГСО

Определена чувствительность выделенной микрофлоры к 17 антибиотикам. Более 2/3 высеянных штаммов были чувствительны к меропинему (89,1%), ванкомицину (85,4%), гентамицину (68,7%), канамицину (66,2%). Большая устойчивость наблюдалась к рокситромицину (64,3%), амикацину (62,7%), офлоксацину (59,0%), цефтизидиму (57,8%), цефатаксиму (54,3%), ципрофлоксацину (82,6%), цефалексиму (51,1%), линкомицину (48,3%) и цефазолину (45,6%). Резистентность флоры имела к ампициллину (40,5%), эритромицину (35,4%), тетрациклину (28,4%) и доксициклину (19,7%).

Антибиотикограммы доминирующей в мазках микрофлоры показали следующее. Высокая чувствительность *S. aureus* отмечена к меропинему, ванкомицину и антибиотикам цефалоспоринового ряда, низкая к пенициллинам, тетрациклину и аминогликозидам. Препаратами, подавляющими рост *Pseudomonas aeruginosa*, оказались: меропинем (84,2%), ванкомицин (72,5%), гентамицин (52,6%), канамицин (51,3%), амикацин (50,9%); в меньшей степени – офлоксацин (45,3%) и ципрофлоксацин (42,3%). У более чем 70% обследованных *Pseudomonas aeruginosa* была устойчива к пенициллинам, тетрациклинам, линкомицину и цефазолину. Обращает на себя внимание низкая чувствительность и других высеваемых микроорганизмов к наиболее часто применяемым в клинической практике антибиотикам – пенициллину, ампициллину, цефазолину.

#### **Глава 4. Клинико-иммунологическая характеристика больных неосложненным эптитимпанитом**

Головная боль различной степени выраженности так же беспокоила всех больных второй группы. Незначительная степень выраженности симптома была у 12 (11,4%) пациентов ( $p < 0,05$  к 1-й группе), умеренная – у 61 (61,9%), выраженная – у 26 (24,8%). Так же как и больные первой клинической группы, большинство из них (73,3%) не могли точно указать ее локализацию и расценивали данную жалобу как общую головную боль при невозможности точно определить ее месторасположение.

Больных второй группы беспокоила в основном умеренная слабость, ее отметили 46,7% обследованных ( $p < 0,05$  к 1-й группе – 27%), они редко указывали на выраженную слабость (16,2%).

Локальная боль в проекции больного уха беспокоила всех больных этой группы, в незначительной степени – 36,1%, умеренной выраженности – 44,7%, выраженная локальная боль отмечалась у 19,1% пациентов. По частоте указания на выраженность жалобы вторая и первая группа были практически идентичны.

Жалобы на выделения из уха предъявляли 98 (87,6%) больных неосложненным эптитимпанитом, как и у больных первой группы в большинстве случаев оторрея была доминирующей жалобой и поводом для госпитализации. Во второй группе большая часть пациентов (65,7%) указала на умеренный объем выделений из уха ( $p < 0,05$  к 1-й группе – 28,9%), реже указывалось на незначительный объем – 14,3% ( $p < 0,05$  к 1-й группе – 43,4%), и выраженный их объем – 7,6% ( $p < 0,05$  к 1-й группе – 27,6%). Запах из уха отметили 76 (72,4%) пациентов группы, с несущественными различиями по силе его выраженности внутри группы. Так, на незначительный запах указали 20,9% больных, на умеренный – 29,5%, на значительный – 21,9% ( $p < 0,05$  к 1-й группе).

Понижение слуха отмечали 84 (80,0%) больных неосложненным эптитимпанитом, из них 26,7% больных расценивали его как незначительное пониже-



ние, 22,9% - как умеренное, 25,7% - как значительное. Субъективный шум в ушах беспокоил половину больных (50,4%). Отмечено более частое, чем у больных первой группы, указание на сильное его проявление - 11,4% ( $p < 0,05$  к 1-й группе).

Таблица 8

Сравнительная характеристика объективных данных ХГСО в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса

| Показатель                  |                | 1-я группа<br>(n =152) |      | 2-я группа<br>(n=105) |      | 3-я группа<br>(n=82) |      | t критерий<br>Стьюдента |       |       |
|-----------------------------|----------------|------------------------|------|-----------------------|------|----------------------|------|-------------------------|-------|-------|
|                             |                | n                      | %    | n                     | %    | n                    | %    | 1 к 2                   | 1к 3  | 2 к 3 |
| Инфилт-рация слух. прохода  | незначительная | 49                     | 32,2 | 32                    | 30,4 | 21                   | 25,6 | 0,31                    | 1,08  | 0,73  |
|                             | умеренная      | 24                     | 15,8 | 21                    | 20   | 32                   | 39   | 0,86                    | 3,78  | 2,86  |
|                             | выраженная     | 5                      | 3,3  | 16                    | 15,2 | 26                   | 31,7 | 3,14                    | 5,32  | 2,65  |
| Отделяе-мое из уха          | слизистое      | 103                    | 67,8 | 13                    | 12,4 | 8                    | 9,8  | 11,15                   | 11,57 | 0,57  |
|                             | гнойное        | 15                     | 9,9  | 52                    | 49,5 | 56                   | 68,3 | 7,27                    | 10,28 | 2,65  |
|                             | слиз-гнойн.    | 34                     | 22,4 | 27                    | 25,7 | 6                    | 7,3  | 0,61                    | 3,40  | 3,58  |
|                             | нет            | 0                      | 0    | 13                    | 12,4 | 12                   | 14,6 |                         |       | 0,44  |
| Цвет бара-банной пе-репонки | бледная        | 32                     | 21,1 | 4                     | 3,8  | 3                    | 3,7  | 4,55                    | 4,45  | 0,04  |
|                             | розовая        | 41                     | 27   | 39                    | 37,1 | 23                   | 28   | 1,70                    | 0,16  | 1,33  |
|                             | красная        | 46                     | 30,3 | 42                    | 40   | 26                   | 31,7 | 1,60                    | 0,22  | 1,18  |
|                             | багровая       | 33                     | 21,7 | 20                    | 19   | 30                   | 36,6 | 0,53                    | 2,37  | 2,69  |
| Перфора-ция                 | точечная       | 36                     | 23,7 | 33                    | 31,4 | 15                   | 18,3 | 1,35                    | 0,98  | 2,10  |
|                             | небольшая      | 38                     | 25   | 37                    | 35,2 | 13                   | 15,9 | 1,75                    | 1,70  | 3,13  |
|                             | субтотальная   | 31                     | 20,4 | 30                    | 28,6 | 7                    | 8,5  | 1,49                    | 2,65  | 3,74  |
|                             | тотальная      | 47                     | 30,9 | 5                     | 4,8  | 47                   | 57,3 | 6,08                    | 3,99  | 8,98  |
| Локализ. дефекта            | центральный    | 152                    | 100  | 13                    | 12,4 | 6                    | 7,3  | 27,24                   | 32,27 | 1,18  |
|                             | краевой        | 0                      | 0    | 92                    | 87,6 | 76                   | 92,7 |                         |       | 1,18  |
| Продук-тивные элементы      | грануляции     | 46                     | 30,3 | 27                    | 25,7 | 13                   | 15,9 | 0,81                    | 2,62  | 1,67  |
|                             | полипы         | 22                     | 14,5 | 11                    | 10,5 | 9                    | 11   | 0,97                    | 0,78  | 0,11  |
|                             | холестеатома   | 0                      | 0    | 64                    | 61   | 69                   | 84,1 |                         |       | 3,70  |
|                             | рубцы          | 69                     | 45,4 | 43                    | 41   | 42                   | 51,2 | 0,70                    | 0,85  | 1,39  |
| Тугоухость                  | кондуктивная   | 119                    | 78,3 | 57                    | 54,3 | 45                   | 54,9 | 4,07                    | 3,64  | 0,08  |
|                             | сенсоневральн. | 8                      | 5,3  | 16                    | 15,2 | 13                   | 15,9 | 2,51                    | 2,39  | 0,13  |
|                             | смешанная      | 25                     | 16,4 | 32                    | 30,5 | 24                   | 29,3 | 2,61                    | 2,20  | 0,18  |
| Степень тугоухости          | 1 степень      | 44                     | 28,9 | 31                    | 29,5 | 25                   | 30,5 | 0,10                    | 0,26  | 0,15  |
|                             | 2 степень      | 75                     | 49,3 | 42                    | 40   | 29                   | 35,4 | 1,48                    | 2,09  | 0,65  |
|                             | 3 степень      | 23                     | 15,1 | 24                    | 22,9 | 24                   | 29,3 | 1,55                    | 2,45  | 0,99  |
|                             | 4 степень      | 10                     | 6,6  | 8                     | 7,6  | 4                    | 4,9  | 0,31                    | 0,54  | 0,77  |

Примечание: статистически значимые различия при  $p < 0,05$  выделены.



Во второй группе воспалительное сужение наружного слухового прохода диагностировалось чаще (65,7%), чем у больных мезотимпанитом, в том числе у 16 (15,2%) из них в выраженной степени ( $p < 0,05$  к 1-й группе). Количественная объективная оценка оторреи соответствовала субъективной. Гнойные выделения констатированы у половины (49,5%) больных группы ( $p < 0,05$  к 1-й группе), слизисто-гнойные (25,7%) и слизистые (12,4%) обнаруживали значительно реже. Реже визуализировали обширные перфорации барабанных перепонки – субтотальные (28,6%) и тотальные (4,8%) ( $p < 0,05$  к 1-й группе), чем точечные (31,4%) и небольших размеров (35,2%). Центральные дефекты имелись у 13 (12,4%) больных второй группы. В окраске барабанной перепонки доминировали розовый (37,1%) и красный (40%) цвета. У 64 (60,9%) больных диагностирована холестеатома. Другие продуктивные элементы обнаруживали почти с той же частотой что и в первой группе: грануляции – у 25,7% пациентов, полипы – у 10,5%, рубцы – у 40,9% (Таблица 8).

У больных неосложненным эптитимпанитом кондуктивная тугоухость выявлялась реже, чем в первой клинической группе. Нарушение звукопроводения диагностировано у 54,3% больных ( $p < 0,05$  к 1-й группе). Смешанную тугоухость определяли почти в 2 раза чаще, чем у больных мезотимпанитом, сенсоневральную тугоухость – в 3 раза чаще: у 30,5% ( $p < 0,05$  к 1-й группе) и у 15,2% ( $p < 0,05$  к 1-й группе) человек соответственно. Доля больных с разной степенью нарушения слуха была похожа на распределение в первой группе. Сенсоневральная тугоухость 4 степени диагностирована у 8 (7,9%) человек.

У пациентов второй группы чаще, чем у больных мезотимпанитом, выявляли уменьшение количества эритроцитов (30,4%) и гемоглобина (37,1%). В первые дни госпитализации лейкоцитоз достоверно чаще регистрировали у больных второй группы (31,4%, при  $p < 0,05$ ). Средние значения общего числа лейкоцитов и их популяций у больных неосложненным эптитимпанитом находились в пределах нормы. Палочкоядерный нейтрофилез определяли в 11,4% наблюдений. Повышение количества эозинофилов выше нормальных показателей ( $0,3 \times 10^9/\text{л}$ ) определено у 23,8% больных, сегментоядерный цитоз выявлен в 6,6%

случаев, лимфоцитоз – в 18,1% случаев. Повышенные средние показатели ЛЛИ в группе ( $1,8 \pm 0,16$  единиц) явились следствием значительной доли пациентов с показателями выше нормальных, 57,1% больных имел ЛЛИ выше 1,5 единиц, 7,6% больных - показатель выше 3 единиц. Высокая, более 20 мм/ч, СОЭ выявлена у 10,4% обследованных (Таблица 9).

Таблица 9

Показатели общего анализа крови у больных ХГСО  
в зависимости от выраженности воспалительного процесса

| Показатель            |            | Норма    | 1-я группа<br>(n =152) | 2-я группа<br>(n=105) | 3-я группа<br>(n=82) | t критерий<br>Стьюдента |       |       |
|-----------------------|------------|----------|------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------------|-------|-------|
|                       |            |          |                        |                       |                      | 1 к 2                   | 1 к 3 | 2 к 3 |
| В день госпитализации | Эритроциты | 3,7-5,1  | $4,2 \pm 0,06$         | $4,1 \pm 0,08$        | $4,1 \pm 0,08$       | 0,97                    | 1,45  | 0,38  |
|                       | Гемоглобин | 120-160  | $134 \pm 2,51$         | $131 \pm 2,79$        | $129 \pm 2,63$       | 0,72                    | 1,26  | 0,49  |
|                       | Лейкоциты  | 4-8,8    | $5,4 \pm 0,23$         | $5,8 \pm 0,24$        | $6,3 \pm 0,37$       | 1,21                    | 2,07  | 1,13  |
|                       | Эозинофилы | 0,2-0,3  | $0,1 \pm 0,01$         | $0,1 \pm 0,01$        | $0,1 \pm 0,02$       | 0,67                    | 0,19  | 0,77  |
|                       | Палочкоядр | 0,04-0,3 | $0,1 \pm 0,02$         | $0,1 \pm 0,02$        | $0,1 \pm 0,02$       | 0,20                    | 0,19  | 0,04  |
|                       | Сегментояд | 2-5,5    | $3,1 \pm 0,26$         | $2,8 \pm 0,19$        | $3,5 \pm 0,30$       | 1,06                    | 0,92  | 2,00  |
|                       | Лимфоциты  | 1,2-3,0  | $1,6 \pm 0,12$         | $1,6 \pm 0,11$        | $1,8 \pm 0,05$       | 0,01                    | 1,08  | 1,16  |
|                       | Моноциты   | 0,09-0,6 | $0,2 \pm 0,02$         | $0,2 \pm 0,02$        | $0,2 \pm 0,02$       | 0,46                    | 0,63  | 1,12  |
|                       | ЛЛИ        | 1,50     | $1,6 \pm 0,14$         | $1,8 \pm 0,16$        | $2,2 \pm 0,11$       | 0,94                    | 3,43  | 2,07  |
|                       | СОЭ        | 1-15     | $8,6 \pm 1,35$         | $12,3 \pm 0,95$       | $20,4 \pm 3,38$      | 2,24                    | 3,23  | 2,30  |
| Перед выпиской        | Эритроциты | 3,7-5,1  | $3,9 \pm 0,11$         | $4,2 \pm 0,11$        | $4,1 \pm 0,18$       | 1,79                    | 0,94  | 0,43  |
|                       | Гемоглобин | 120-160  | $123 \pm 3,91$         | $138 \pm 4,06$        | $132 \pm 6,35$       | 1,69                    | 1,21  | 0,06  |
|                       | Лейкоциты  | 4-8,8    | $5,3 \pm 0,24$         | $5,2 \pm 0,33$        | $5,2 \pm 0,11$       | 0,28                    | 0,41  | 0,01  |
|                       | Эозинофилы | 0,2-0,3  | $0,09 \pm 0,01$        | $0,1 \pm 0,02$        | $0,09 \pm 0,02$      | 1,55                    | 0,22  | 1,06  |
|                       | Палочкоядр | 0,04-0,3 | $0,1 \pm 0,01$         | $0,1 \pm 0,02$        | $0,1 \pm 0,02$       | 1,36                    | 0,49  | 0,51  |
|                       | Сегментояд | 2-5,5    | $1,3 \pm 0,23$         | $1,3 \pm 0,29$        | $1,1 \pm 0,37$       | 0,02                    | 0,56  | 0,54  |
|                       | Лимфоциты  | 1,2-3,0  | $0,9 \pm 0,14$         | $0,8 \pm 0,16$        | $0,6 \pm 0,22$       | 0,36                    | 0,88  | 0,55  |
|                       | Моноциты   | 0,09-0,6 | $0,1 \pm 0,02$         | $0,1 \pm 0,03$        | $0,1 \pm 0,02$       | 0,16                    | 1,56  | 1,16  |
|                       | ЛЛИ        | 1,50     | $1,2 \pm 0,07$         | $1,5 \pm 0,19$        | $1,7 \pm 0,17$       | 1,47                    | 2,68  | 0,78  |
|                       | СОЭ        | 1-15     | $6,2 \pm 0,93$         | $6,1 \pm 1,10$        | $10,8 \pm 1,76$      | 0,08                    | 2,34  | 2,30  |

Примечание: статистически значимые различия при  $p < 0,05$  выделены.

Перед выпиской из стационара наблюдалось уменьшение доли пациентов с низкими показателями эритроцитов и гемоглобина. Лейкоцитоз сохранялся у

6,6% больных неосложненным эпителимпанитом. У 10,4% больных было повышено количество сегментоядерных нейтрофилов, у 9,5% - лимфоцитов, у 11,4% - моноцитов, у 17,1% сохранился повышенный уровень ЛИИ. Отмечено снижение количества нейтрофилов: палочкоядерных – у 8,5%, сегментоядерных – у 5,7%.

Во второй группе угнетение клеточного иммунитета усиливается – процент фагоцитоза уменьшается до  $49,4 \pm 2,9\%$  ( $p < 0,05$  к 1-й группе), фагоцитарное число - до  $4,6 \pm 0,31$  ЕД ( $p < 0,05$  к 1-й группе), количество активных фагоцитов – до  $1,3 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$  к 1-й группе) (Таблица 10).

Таблица 10

## Средние показатели иммунограммы у больных ХГСО

в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса

| Показатель                               | Здоровые доноры | 1-я группа<br>n=27        | 2-я группа<br>n=28        | 3-я группа<br>n=38        |
|------------------------------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$        | $5,4 \pm 0,1$   | $5,4 \pm 0,23$            | $5,8 \pm 0,24$            | $6,2 \pm 0,37$            |
| Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$        | $1,7 \pm 0,01$  | $1,6 \pm 0,12$            | $1,6 \pm 0,11$            | $1,8 \pm 0,05$            |
| Т-лимфоциты отн., (%)                    | $53,9 \pm 0,3$  | $54,8 \pm 5,6$            | $68,1 \pm 3,9 \uparrow$   | $47,2 \pm 3,1$            |
| Т-лимфоциты абс., $\times 10^9/\text{л}$ | $0,95 \pm 0,04$ | $1,4 \pm 0,22$            | $1,8 \pm 0,21 \uparrow$   | $1,3 \pm 0,17$            |
| В-лимфоциты отн., (%)                    | $14,7 \pm 0,3$  | $22,9 \pm 0,9 \uparrow$   | $22,5 \pm 0,8 \uparrow$   | $15,8 \pm 0,7$            |
| В-лимфоциты абс., $\times 10^9/\text{л}$ | $0,4 \pm 0,01$  | $0,53 \pm 0,07 \uparrow$  | $0,55 \pm 0,06 \uparrow$  | $0,42 \pm 0,05$           |
| Процент фагоцитоза, (%)                  | $82,8 \pm 0,2$  | $59,3 \pm 2,5 \downarrow$ | $49,4 \pm 2,9 \downarrow$ | $38,9 \pm 3,6 \downarrow$ |
| Фагоцитарное число, (Ед.)                | $7,1 \pm 0,1$   | $6,9 \pm 0,26$            | $4,6 \pm 0,31$            | $4,1 \pm 0,45$            |
| КАФ, $\times 10^9/\text{л}$              | $2,7 \pm 0,1$   | $1,7 \pm 0,17 \downarrow$ | $1,3 \pm 0,12 \downarrow$ | $1,5 \pm 0,19 \downarrow$ |
| ЦИК, (Ед.)                               | $53,8 \pm 0,2$  | $31,2 \pm 5,5$            | $30,7 \pm 5,7$            | $21,2 \pm 4,1$            |
| IgG, г/л                                 | $9,06 \pm 0,1$  | $11,2 \pm 0,4$            | $10,7 \pm 0,4$            | $11,4 \pm 0,4$            |
| IgA, г/л                                 | $1,25 \pm 0,1$  | $1,48 \pm 0,1$            | $1,39 \pm 0,1$            | $1,27 \pm 0,1$            |
| IgM, г/л                                 | $1,14 \pm 0,1$  | $0,6 \pm 0,04 \downarrow$ | $0,7 \pm 0,05 \downarrow$ | $0,8 \pm 0,06$            |

Примечание: Цветом выделены статистически значимые различия с показателями у здоровых ( $p < 0,05$ ), стрелками отмечены показатели, выходящие за пределы референтного интервала.



У пациентов первой и второй групп отмечена напряженность гуморального иммунитета, выражающаяся в увеличении количества Т- и В-лимфоцитов, особенно заметная у пациентов молодого возраста. Нарастающая иммуносупрессия просматривается и по другим показателям гуморального иммунитета, во второй группе ЦИК уменьшились до  $30,7 \pm 5,7$  ЕД ( $p < 0,05$  к донорам), титры IgA – до  $1,39 \pm 0,1$  г/л, IgG – до  $10,7$  г/л.

До начала лечения, в первые сутки госпитализации, показатели ИЛ-2 у больных второй группы составили  $2,6 \pm 0,38$  пг/мл ( $p < 0,1$  к 1-й группе,  $1,6 \pm 0,14$ ). Внутри группы колебания уровня этого цитокина были от 0,1 до 8,3 пг/мл. Повышенные выше среднего показателя цифры ИЛ-2 констатированы у 42,8% больных неосложненным эпителимпанитом. Так же повышенными, по сравнению с группой мезотимпанита, определялись уровни ИЛ-6 -  $7,9 \pm 0,79$  пг/мл ( $p < 0,05$  к 1-й группе) и ФНО $\alpha$  -  $6,0 \pm 0,79$  пг/мл. Уровни ИЛ-6 выше средних показателей ( $6,8 \pm 0,4$  пг/мл) обнаружены у 14 больных второй группы, ФНО $\alpha$  ( $5,5 \pm 0,36$  пг/мл) - у 11 человек.

Операционная травма увеличивала концентрацию ИЛ-2, мало меняя уровни других провоспалительных цитокинов. После операции концентрация ИЛ-2 увеличивалась почти вдвое, достигая у больных второй группы  $4,6 \pm 0,54$  пг/мл ( $p < 0,05$  к дооперационным цифрам). Показатели ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в раннем послеоперационном периоде менялись незначительно и определялись у больных второй группы на уровне –  $7,8 \pm 0,44$  пг/мл и  $8,8 \pm 0,33$  пг/мл соответственно.

К окончанию курса лечения и выписке из стационара у больных неосложненным эпителимпанитом титры всех тестируемых цитокинов были заметно выше показателей в первой группе в те же сроки проведения исследования. Анализ показателей у больных группы к выписке из стационара показал, что проведенное лечение увеличило активность ИЛ-2 до  $3,4 \pm 0,40$  пг/мл. Уровни ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  оценивали как пониженные по сравнению с дооперационными цифрами -  $5,8 \pm 0,48$  пг/мл и  $3,4 \pm 0,62$  пг/мл соответственно. Кроме того, проведенное лечение в какой-то степени нивелировало цитокиновый дисбаланс вызванный хирургическим вмешательством, уровни цитокинов значительно

уменьшились по сравнению послеоперационными: ИЛ-2 и ИЛ-6 – в 1,3 раза, ФНО $\alpha$  – в 1,9 раз. Тем не менее, полной нормализации не происходило, по всем медиаторам цифры статистически значимо выше, чем у здоровых доноров ( $p<0,05$ ): ИЛ-2 – в 2,3 раза, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  – более чем в 5 раз.

Цитохимический анализ показал, что у больных неосложненным эпитимпанитом СДГ в нейтрофилах была активнее ( $38,51\pm0,01$ ) по сравнению с пациентами 1-й группы ( $26,31\pm0,01$ ), хотя и у них активность фермента превышала норму в 1,3 раза (Таблица 11). В моноцитах так же активность СДГ несколько выше, хотя и эти цифры ( $10,23\pm0,01$ ) были ниже нормы в 2 раза.

Таблица 11

Цитохимическая активность ферментов в нейтрофилах у больных ХГСО  
в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса

| Фермент | Норма          | СЦП                |                    |                    | СЦП<br>Суммарный<br>n=118 |
|---------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|
|         |                | 1-я группа<br>n=76 | 2-я группа<br>n=23 | 3-я группа<br>n=19 |                           |
| СДГ     | $15,04\pm0,02$ | $26,31\pm0,01$     | $38,51\pm0,01$     | $38,02\pm0,01$     | $34,28\pm0,01$            |
| ЛДГ     | $20,04\pm0,02$ | $45,53\pm0,01$     | $33,21\pm0,01$     | $59,8\pm0,01$      | $46,18\pm0,01$            |
| Г-6-ФДГ | $35,04\pm0,02$ | $70,67\pm0,01$     | $79,03\pm0,03$     | $72,75\pm0,05$     | $74,15\pm0,03$            |
| НАД     | $12,95\pm0,02$ | $52,35\pm0,02$     | $39,28\pm0,03^*$   | $90,53\pm0,01^*$   | $60,72\pm0,01$            |
| НАДФ    | $90,25\pm0,01$ | $61,52\pm0,01$     | $77,25\pm0,01$     | $14,59\pm0,01^*$   | $51,12\pm0,01$            |
| АЭ      | $24,85\pm0,02$ | $8,31\pm0,01$      | $5,78\pm0,02$      | $6,16\pm0,01$      | $6,75\pm0,01$             |
| БЭ      | $100,0\pm0,02$ | $23,59\pm0,01$     | $28,26\pm0,01$     | $22,85\pm0,01$     | $24,9\pm0,01$             |

Примечание: \*  $p<0,05$  при сравнении с суммарным СЦП.

Активность ЛДГ в нейтрофилах больных второй группы, так же была выше нормальных показателей, но ниже цифр в первой группе почти в 1,5 раза. В моноцитах СЦП этого фермента был понижен по сравнению с контрольными показателями, почти так же, как и в первой группе (Таблица 12).

В нейтрофилах больных неосложненным эпитимпанитом активность Г-6-ФДГ ( $79,03\pm0,03$ ) почти соответствовала уровням активности у больных мезотимпанитом ( $70,67\pm0,01$ ) и суммарному СЦП ( $74,15\pm0,03$ ), в 2 раза превышая уровни активности фермента у здоровых доноров ( $35,04\pm0,02$ ). В отличие

от этого в моноцитах активность пентозофосфатного шунта была снижена ( $12,24 \pm 0,05$ ) по сравнению с нормальными показателями ( $15,60 \pm 0,04$ ), но менее заметно, чем у больных первой группы ( $7,56 \pm 0,02$ ).

Таблица 12

Цитохимическая активность ферментов в моноцитах у больных ХГСО  
в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса

| Фермент | Норма            | СЦП                |                    |                    | СЦП<br>Суммарный<br>n=118 |
|---------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|
|         |                  | 1-я группа<br>n=76 | 2-я группа<br>n=23 | 3-я группа<br>n=19 |                           |
| СДГ     | $20,02 \pm 0,01$ | $8,81 \pm 0,01$    | $10,23 \pm 0,01$   | $8,14 \pm 0,01$    | $9,06 \pm 0,01$           |
| ЛДГ     | $15,16 \pm 0,04$ | $7,98 \pm 0,01$    | $8,48 \pm 0,02$    | $13,24 \pm 0,03$   | $9,90 \pm 0,02$           |
| Г-6-ФДГ | $15,60 \pm 0,04$ | $7,56 \pm 0,02$    | $12,24 \pm 0,05$   | $4,32 \pm 0,14$    | $8,04 \pm 0,07$           |
| НАД     | $106,2 \pm 0,02$ | $11,53 \pm 0,02$   | $8,21 \pm 0,02$    | $9,15 \pm 0,05$    | $9,63 \pm 0,03$           |
| НАДФ    | $10,20 \pm 0,21$ | $9,79 \pm 0,04^*$  | $17,84 \pm 0,05$   | $44,73 \pm 0,09^*$ | $24,12 \pm 0,06$          |
| АЭ      | $54,17 \pm 0,05$ | $11,52 \pm 0,04^*$ | $42,7 \pm 0,06^*$  | $15,47 \pm 0,11$   | $23,23 \pm 0,07$          |
| БЭ      | $10,8 \pm 0,02$  | $10,12 \pm 0,02$   | $9,86 \pm 0,03$    | $8,91 \pm 0,04$    | $9,63 \pm 0,03$           |

Примечание: \*  $p < 0,05$  при сравнении с суммарным СЦП

Активность НАД в нейтрофилах ( $39,28 \pm 0,03$ ) была более чем в три раза выше, чем в норме, тем не менее, не достигая уровней активности у больных первой группы ( $52,35 \pm 0,02$ ) и суммарного СЦП ( $60,72 \pm 0,01$ ) ( $p < 0,05$ ). В моноцитах больных второй группы активность НАД была ниже как относительно нормы – в 13 раз ( $p < 0,05$ ), так и относительно активности фермента в первой группе и суммарного СЦП.

Показатели активности НАДФ-диафоразы в нейтрофилах ( $77,25 \pm 0,01$ ) были значительно ниже нормы ( $90,25 \pm 0,01$ ), но выше чем суммарный СЦП ( $51,12 \pm 0,01$ ) и показатели в первой группе ( $61,52 \pm 0,01$ ). В моноцитах активность фермента была противоположной: более высокой, чем в норме, и более низкой по сравнению с суммарным СЦП.

У больных второй группы отмечено снижение реакции АЭ, активность фермента была низка и по сравнению с нормальными показателями (в 4 раза,  $p < 0,05$ ), и с показателями в первой группе, и суммарным СЦП. В моноцитах ак-

тивность АЭ заметно не отличалась от показателей у здоровых доноров, превышая активность фермента в первой группе в 4 раза ( $p < 0,05$ ), а суммарный СЦП почти в 2 раза.

СЦП БЭ в нейтрофилах больных второй группы сопоставим с активностью фермента у больных мезотимпанитом и суммарным СЦП, а показатели его были ниже значений в контрольной группы почти в 4 раза ( $p < 0,05$ ). В моноцитах значимых отличий активности фермента как между группами, так и между суммарным СЦП и нормальными показателями существенно не различались.

Микробиологический анализ показал, что у больных неосложненным эптитимпанитом обильный рост микрофлоры на питательных средах отмечен в 42,8% проб ( $p < 0,05$  к 1-й группе), умеренный – в 32,3%. При обильном обсеменении подавляющий рост одного микроба имелся в 20,0%, при умеренном – в 11,4%, двух и более микробов – в 6,6% и 4,7% соответственно, симбиоз с преобладанием одного вида – в 16,1% и 16,1%.

У каждого пятого пациента из второй группы не обнаруживали рост микрофлоры (24,7%), что встречалось в 3 раза реже, чем в первой группе (7,8%,  $p < 0,05$ ).

В сравнении с микробиоценозом среднего уха больных первой группы у пациентов неосложненным эптитимпанитом почти в 2 раза реже высевался *S. aureus* и *Corynebacterium* spp, остальные ассоцианты появлялись в мазках чаще, либо их доля присутствия была почти такой же. Так, у больных второй группы в 2,5 чаще идентифицировали *Str. pneumonia* (21,9%), в 2 раза чаще – *Pseudomonas aeruginosa* (21,9%,  $p < 0,05$  к 1-й группе), *Str. haemoliticus* (15,2%), в 1,5 раза чаще – *Str. viridans* (10,4%), *Klebsiella pneumoniae* (9,5%), грибы, преимущественно плесневые (5,7%). Почти с такой же частотой, как и у больных мезотимпанитом в мазках больных второй группы определялись *S. epidermidis* (11,4%), энтерококки (8,5%), *E. coli* (7,6%), *Str. sanguis* (6,6%), *S. saprophiticus* (5,7%) и *Str. salivarius* (1,9%).

Суммирование малопатогенных и высоковирулентных штаммов показало их соотношение у больных второй группы - 1 : 2.

Чувствительность выделенной микрофлоры к 17 тестируемым антибиотикам была похожей с антибиотикограммами больных первой группы. Более 2/3 высеянных штаммов были чувствительны к меропинему, ванкомицину, гентамицину, канамицину.



## **Глава 5. Клинико-иммунологическая характеристика больных осложненным эпитимпанитом**

Анализ жалоб пациентов ХГСО показал, что головная боль различной степени выраженности беспокоила больных во всех клинических группах. Из них 259 (76,4%) пациентов могли четко указать ее локализацию, 70 обследуемых (20,6%) расценивали данную жалобу как общую головную боль при невозможности точно определить ее месторасположение. У 89 больных (26,2%) головная боль была круглосуточной резко выраженной и купировалась только приемом обезболивающих препаратов. На незначительную головную боль указали 36 (23,7%) пациентов из первой группы, 12 (11,4%) – из второй, и 19 (23,2%) - из третьей. Подавляющее число больных указывали на умеренную головную боль: 57,6% из первой группы, 61,9% - из второй и 58,5% - из третьей. На выраженную цервикалгию жаловались 22 пациента первой группы (14,5%), 26 (24,8%) человек из второй группы и 13 (15,9%) человек из третьей группы.

Больные первой и второй групп редко указывали на выраженную слабость (12,5% и 16,2%), когда как треть больных из третьей группы (30,5%) предъявили такую жалобу ( $p < 0,05$ ).

Ознобы отмечены 264 (77,9%) больными, у 69 из них озноб был однократным, у 195 - повторным. В первой группе однократный озноб отмечен у 9,9% больных, когда как у больных второй группы – у 25,7%, в третьей группе - 32,9% ( $p < 0,05$ ). Частота встречаемости повторных ознобов значимо не различалась в сформированных группах.

Внутри групп незначительный локальный болевой синдром отмечался с почти постоянной частотой – от 31,5% в первой группе до 34,1% в третьей. Умеренный болевой синдром в третьей группе выявлялся в 1,5 раза чаще и отмечен у 69,7% обследованных, когда как в первой у 40,1% и у 44,7% во второй ( $p < 0,05$ ). Выраженная боль в ухе пациентами третьей группы отмечалась редко, вероятно, за счет деструкции не только тканей, но и нервных окончаний, в

первой группе же она беспокоила 26,3% больных ( $p < 0,05$ ), во второй – 19,0% ( $p < 0,05$ ).

Жалобы на выделения из уха предъявляли 85,3% больных третьей группы, в основном на умеренные (51,2%). Выраженная оторрея пациентами первой группы отмечалась значительно чаще, ее отметили у себя 26,3% пациентов мезотимпанитом, в то время как во второй группе на это жаловались 7,6% больных ( $p < 0,05$  к 1-й группе), в третьей группе - 15,9% ( $p < 0,05$  к 1-й группе). Последний факт, вероятно, явился следствием обширности патологических изменений у больных эптитимпанитом (вторая и третья группа), формирующим блок для дренирования полостей среднего уха.

На незначительный запах указали 18,3% больных третьей группы. Умеренный запах беспокоил 13,8% больных первой группы, 65,7% - второй и 51,2% - третьей. На резкий, упорный гнилостный запах из уха, явившимся одним из побуждающих мотивов для обращения в стационар, жаловались 57 пациентов ХГСО. Из них 1,9% были из первой группы, во второй группе значительный запах из уха отметили 21,9% больных ( $p < 0,05$  к 1-й группе), в третьей - 37,8% ( $p < 0,05$  к 1-й группе).

При сравнении жалобы на понижение слуха отмечено незначительное проявление симптома у 19,15% больных первой группы, 26,7% больных второй группы и 34,1% третьей группы. Умеренно пониженный слух отметили 28,9% пациентов первой группы, 22,9% - второй, 37,8% - третьей. На значительное снижение слуха жаловалась почти одинаковая доля пациентов из каждой клинической группы: 20,4%, 25,7% и 26,8% соответственно. С увеличением степени выраженности воспалительного процесса росла и доля пациентов, указывающих на тугоухость. Так, нормальный слух констатировали у себя 48 (31,5%) больных мезотимпанитом, 26 (24,7%) больных второй группы и 1 (1,2%) больной третьей группы.

На периодически возникающий шум в ушах указали около трети обследованных (38,6%) ХГСО, в основном это были больные эптитимпанитом (вторая и третья группы). Отмечено преобладание доли больных эптитимпанитом

среди больных с максимальными проявлениями симптома. Так, на сильный субъективный шум жаловались 2,6% больных мезотимпанитом, 11,4% больных второй группы ( $p < 0,05$  к 1-й группе) и 17,1% больных третьей группы ( $p < 0,05$  к 1-й группе).

В отличие от первой (51,3%) и второй групп (65,7%) у больных осложненным эпитимпанитом инфильтрация наружного слухового прохода отмечена у подавляющего числа больных (79 человек, 96,3%), в основном за счет доли пациентов с умеренным и выраженным воспалением мягких тканей. Умеренная инфильтрация кожи наружного слухового прохода обнаружена у 39% больных этой группы ( $p < 0,05$  к 1-й и 2-й группам), выраженная, вплоть до полного закрытия его просвета - у 31,7% больных ( $p < 0,01$  к 1-й группе, и  $p < 0,05$  к 2-й группе).

Отделяемое из уха у большинства (68,3%) больных третьей группы было гнойным ( $p < 0,01$  к 1-й группе). Слизистые и слизисто-гнойные выделения констатированы значительно реже. К отсутствию экссудата у 25 больных эпитимпанитом (вторая и третья группы), возможно, привело нарушение физиологического дренажа полостей среднего уха за счет их разобщения патологическим субстратом.

Тотальные дефекты барабанных перепонки констатированы у более чем половины больных третьей группы (57,3%) ( $p < 0,05$  к 1-й и 2-й группам), что явилось следствием включения в эту группу 45 больных с рецидивом ХГСО после санлирующих операций. Преимущественно визуализировались краевые перфорации барабанных перепонки. Центральные дефекты имелись у 19 больных эпитимпанитом, 13 (12,4%) из второй группы и 6 (7,3%) из третьей группы. При этом гиперемия барабанных перепонки у них оценивалась как выраженная, яркая.

Продуктивные элементы воспаления у больных третьей группы были представлены рубцами (51,2%), грануляциями (15,9%) и полипами (11%). Причем если грануляции у больных осложненным эпитимпанитом выявляли реже, чем во второй (25,7%) и первой группах (30,3%,  $p < 0,05$ ), то рубцы и полипы почти с одинаковой частотой. При отомикроскопии холестеатому верифициро-

вали только у больных эптитимпанитом: в 61% наблюдений у больных второй группы и в 84,1% у больных третьей группы ( $p < 0,05$  ко 2-й группе).

Аудиометрия показала, что у больных эптитимпанитом кондуктивная тугоухость выявлялась реже, чем в первой клинической группе. Нарушение звукопроводения диагностировано у 54,3% больных второй группы ( $p < 0,05$  к 1-й группе) и 54,9% больных третьей группы ( $p < 0,05$  к 1-й группе). Смешанную тугоухость у больных эптитимпанитом определяли в 2 раза чаще, чем у больных мезотимпанитом, сенсоневральную тугоухость – в 3 раза чаще. Так во второй группе смешанная тугоухость была у 30,5% человек ( $p < 0,05$  к 1-й группе), нарушение звуковосприятия отмечено у 15,2% ( $p < 0,05$  к 1-й группе); в третьей группе доля таких пациентов составила соответственно у 29,3% ( $p < 0,05$  к 1-й группе) и 15,9% ( $p < 0,05$  к 1-й группе). Кроме того, у пациентов третьей группы достоверно чаще регистрировали тугоухость третьей степени – 29,3% (у больных 1-й группы – 15,1%,  $p < 0,05$ ).

При поступлении в стационар анемия диагностирована у 36 (43,9%) пациентов третьей группы, но количество эритроцитов при этом не опускалось ниже  $3,2 \times 10^{12}/л$ , а гемоглобина ниже 98 г/л. Гемоглобин ниже нормального (125 г/л) несколько чаще наблюдался у больных третьей группы (43,9%), у больных первой и второй групп – 25,0% и 37,1% соответственно (Таблица 5).

В первые дни госпитализации лейкоцитоз отмечен у 5 из 82 обследованных третьей группы, лейкопения у 10, при среднем уровне лейкоцитов  $6,3 \pm 0,37 \times 10^9/л$ . Палочкоядерный нейтрофилез зарегистрирован только у 13,1% больных первой и 11,4% второй групп (в третьей группе не встречался), сегментоядерный нейтрофилез – у 13,8% обследуемых первой группы и 20,7% третьей группы. По степени цитоза лидировали эозинофилы – увеличение их числа выше нормальных показателей ( $0,3 \times 10^9/л$ ) отмечено у 20,3% больных первой группы и 23,8% больных второй группы, в третьей группе доля таких пациентов была значительно меньше – 7,3% ( $p < 0,05$ ).

Средние показатели ЛИИ при несколько повышенных цифрах во всей выборке ( $1,9 \pm 0,09$ ) существенно различались в изучаемых группах, возрастая

при увеличении степени воспалительных изменений от  $1,6 \pm 0,14$  в первой группе, до  $1,8 \pm 0,16$  - во второй и до  $2,2 \pm 0,11$  - в третьей ( $p < 0,05$  к 1-й и 2-й группам). ЛИИ выше 1,5 единиц достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) встречался у пациентов третьей группы (76,8%), в основном молодого возраста.

При средних повышенных показателях СОЭ до  $13,6 \pm 1,03$  мм/ч, статистически значимо более высокие цифры СОЭ отмечены у больных третьей группы -  $20,4 \pm 3,38$  мм/ч ( $p < 0,05$  к 1-й группе -  $8,6 \pm 1,35$  мм/ч, и 2-й группе -  $12,3 \pm 0,95$  мм/ч). Превышающая 20 мм/ч СОЭ отмечена у 19,5% обследованных из третьей группы, показатели выше 30 мм/ч зарегистрированы у 36,7% ( $p < 0,05$  к 1-й группе), большинство из которых молодого возраста.

Анализ контрольных, перед выпиской, показателей периферической крови показал их нормализацию по большинству позиций, сохранялись лишь несколько более высокие средние цифры ЛИИ у больных третьей группы по сравнению с другими группами ( $1,7 \pm 0,17$ ;  $p < 0,05$ ), хотя и они не повышались в этой группе выше 2,0.

Результаты иммунограмм во всей выборке свидетельствовали о значительных изменениях в основных звеньях как клеточного, так и гуморального иммунитета. Из 13 изученных параметров у больных ХГСО статистически значимо были изменены 6: повышено абсолютные цифры Т-лимфоцитов ( $1,5 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ ), повышены абсолютные ( $0,5 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ ) и относительные цифры В-лимфоцитов ( $20,4 \pm 0,87\%$ ), снижен процент фагоцитоза ( $49,2 \pm 3,02\%$ ), КАФ ( $1,5 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$ ), ЦИК ( $27,7 \pm 5,12$  ЕД), IgM ( $0,7 \pm 0,05$  г/л).

В целом во всей выборке ХГСО характеризовался угнетением клеточного звена иммунитета. Фагоцитарное число было снижено у 13,9% больных. Процент фагоцитоза был снижен у 86,0% больных и в среднем был ниже нормы -  $49,2 \pm 3,02\%$ . Ниже референтного интервала КАФ констатировано у 67,7% пациентов и в среднем было равно  $1,5 \pm 0,16$  ( $p < 0,05$  к здоровым донорам). Наиболее низкие показатели клеточного звена иммунитета были обнаружены у 15 больных с многолетним хроническим воспалительным процессом в сосцевидном отростке (3-я группа), у которых во время saniрующей операции обнаружены

большая холестеатома и обширные деструктивные изменения с разрушением внутренних костных стенок и обнажением оболочек мозга (Таблица 13).

Таблица 13

Средние показатели иммунограммы у больных ХГСО  
в первые сутки госпитализации

| Показатель                                     | Референтный интервал | Здоровые доноры | ХГСО n=93                  |
|------------------------------------------------|----------------------|-----------------|----------------------------|
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$              | 4 – 8,8              | $5,4 \pm 0,1$   | $5,8 \pm 0,28$             |
| Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$              | 1,2 – 3,0            | $1,7 \pm 0,01$  | $1,66 \pm 0,09$            |
| Т-лимфоциты относительные (%)                  | 47,6 – 66,4          | $53,9 \pm 0,3$  | $56,7 \pm 4,2$             |
| Т-лимфоциты абсолютные, $\times 10^9/\text{л}$ | 0,8 – 1,4            | $0,95 \pm 0,04$ | $1,5 \pm 0,2 \uparrow$     |
| В-лимфоциты относительные (%)                  | 11,9 – 15,9          | $14,7 \pm 0,3$  | $20,4 \pm 0,87 \uparrow$   |
| В-лимфоциты абсолютные, $\times 10^9/\text{л}$ | 0,09 – 0,49          | $0,4 \pm 0,01$  | $0,5 \pm 0,06 \uparrow$    |
| Процент фагоцитоза (%)                         | 65 – 95              | $82,8 \pm 0,2$  | $49,2 \pm 3,02 \downarrow$ |
| Фагоцитарное число (Ед.)                       | 4 – 10               | $7,1 \pm 0,1$   | $5,2 \pm 0,34$             |
| КАФ, $\times 10^9/\text{л}$                    | 2,5 – 2,9            | $2,7 \pm 0,1$   | $1,5 \pm 0,16 \downarrow$  |
| ЦИК (Ед.)                                      | 0 – 65               | $53,8 \pm 0,2$  | $27,7 \pm 5,12$            |
| IgG, г/л                                       | 8,6 – 14,6           | $9,06 \pm 0,1$  | $11,1 \pm 0,41$            |
| IgA, г/л                                       | 1,13 – 1,67          | $1,25 \pm 0,1$  | $1,38 \pm 0,11$            |
| IgM, г/л                                       | 0,72 – 1,26          | $1,14 \pm 0,1$  | $0,7 \pm 0,05 \downarrow$  |

Примечание: Цветом выделены статистически значимые различия с показателями у здоровых ( $p < 0,05$ ), стрелками показаны показатели, выходящие за пределы референтного интервала.

Напряженность гуморального иммунитета характеризовалась повышением количества лимфоцитов и их функциональной активности. Повышенное количество Т-лимфоцитов обнаружено у трети больных (32,2% по относительному показателю и 38,7% по абсолютному). Относительные значения В-лимфоцитов были выше нормы у подавляющего числа больных – 94,6%, абсолютные показатели были повышены у более чем половины пациентов (62,3%). Такие изменения сказались и на среднем значении лимфоцитов, которые были в

пределах нормы только в относительных цифрах Т-лимфоцитов, во всех других же показателях значительно превосходили норму.

Средние значения ЦИК были в пределах нормы и повышенными определили лишь у 13 (13,9%) больных ХГСО. Реакция иммуноглобулинов на хронический воспалительный процесс в среднем ухе была различной. Снижение средних показателей констатировано в цифрах IgM, почти у половины больных (45,1%) показатели его были ниже нижней границы референтного интервала. Средние показатели IgG и IgA мало отличались от показателей здоровых доноров. Ниже нормальных цифры IgA обнаружены у четверти больных (25,8%), подавляющее большинство из которых составили пациенты 3-й клинической группы с «болезнью трепанационной полости» и высевом синегнойной палочки. Повышенными они оказались у трети больных (33,3%), в основном молодого возраста с ярко выраженной системной воспалительной реакцией. Пониженные цифры IgG были у 11 (11,8%) пациентов, во время операции у которых выявлены выраженные деструктивные изменения и холестеатома (Таблица 14).

Таблица 14

Количество больных ХГСО с показателями иммунограммы,  
выходящими за границы референтного интервала

| Показатель                                     | Показатель<br>ниже нормы |      | Показатель<br>Выше нормы |      |
|------------------------------------------------|--------------------------|------|--------------------------|------|
|                                                | n                        | %    | n                        | %    |
| Т-лимфоциты относительные (%)                  | 20                       | 20,6 | 30                       | 32,2 |
| Т-лимфоциты абсолютные, $\times 10^9/\text{л}$ | 21                       | 22,5 | 36                       | 38,7 |
| В-лимфоциты относительные (%)                  | 0                        | 0,0  | 88                       | 94,6 |
| В-лимфоциты абсолютные, $\times 10^9/\text{л}$ | 3                        | 3,2  | 58                       | 62,3 |
| Процент фагоцитоза (%)                         | 80                       | 86,0 | 0                        | 0,0  |
| Фагоцитарное число (Ед.)                       | 13                       | 13,9 | 0                        | 0,0  |
| КАФ, $\times 10^9/\text{л}$                    | 63                       | 67,7 | 0                        | 0,0  |
| ЦИК (Ед.)                                      | 0                        | 0,0  | 13                       | 13,9 |
| IgG, г/л                                       | 11                       | 11,8 | 5                        | 5,3  |
| IgA, г/л                                       | 24                       | 25,8 | 31                       | 33,3 |
| IgM, г/л                                       | 42                       | 45,1 | 0                        | 0,0  |

В клинических группах прослеживалось нарастающее угнетение всех звеньев иммунитета при увеличении степени выраженности воспалительного процесса (Таблица 10). В клеточном звене иммунитета больных первой клинической группы, хотя и отмечалось снижение численности и функциональной активности фагоцитов, статистически значимые различия в показателях иммунограммы определены лишь по КАФ –  $1,7 \pm 0,17 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$  к показателям здоровых доноров). У пациентов второй группы угнетение клеточного иммунитета усиливалось – процент фагоцитоза уменьшался до  $49,4 \pm 2,9\%$  ( $p < 0,05$ ), фагоцитарное число – до  $4,6 \pm 0,31$  ЕД ( $p < 0,05$ ), КАФ – до  $1,3 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). В третьей клинической группе ни у одного из пациентов процент фагоцитоза и КАФ не достигали нижней границы референтного интервала, а средние цифры были значительно ниже средних значений аналогичных показателей в первой и второй клинических группах. Процент фагоцитоза в третьей группе снизился до  $38,9 \pm 3,6\%$  ( $p < 0,05$ ), фагоцитарное число – до  $4,1 \pm 0,45$  ЕД ( $p < 0,01$ ), КАФ – до  $1,5 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,01$ ). Наиболее глубокое истощение клеточного звена иммунитета обнаружено у пациентов с многолетним деструктивно-холестеатомным процессом в височной кости и рецидивом ХГСО после ранее проведенной санирующей операции.

Средние цифры лейкоцитов во всех клинических группах были в пределах допустимого референтного интервала, возрастая от первой группы к третьей, достигая в последней статистически значимых различий с показателями у здоровых доноров –  $6,2 \pm 0,37 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$ ). У пациентов первой и второй групп отмечена напряженность гуморального иммунитета, выражающаяся в увеличении количества Т- и В-лимфоцитов, особенно заметная у пациентов молодого возраста. В третьей группе адекватной иммунной реакции на хронический процесс не выявлено. Несмотря на преобладание пациентов с выраженными воспалительными изменениями в височной кости, в том числе рецидивирующими и осложненными, абсолютные и относительные цифры Т- и В-лимфоцитов были в пределах допустимых референтных цифр.



Нарастающая иммуносупрессия наблюдалась и по другим показателям гуморального иммунитета. Во всех клинических группах, как в целом, так и по всей выборке, отмечалось снижение титра ЦИК. В первой группе их цифры составили  $31,2 \pm 5,5$  ЕД, во второй уменьшились до  $30,7 \pm 5,7$  ЕД, в третьей – до  $21,2 \pm 4,1$  ЕД. Аналогично уменьшались титры IgA: от  $1,48 \pm 0,1$  г/л в первой группе, до  $1,39 \pm 0,1$  г/л во второй и  $1,27 \pm 0,1$  г/л в третьей.

При анализе полученных титров изучаемых цитокинов в первые сутки госпитализации установлено, что разброс показателей ИЛ-2 во всей выборке был от 0,1 до 8,3 пг/мл и в среднем был равен  $2,7 \pm 0,23$  пг/мл, ИЛ-6 – от 2,4 до 13,2 пг/мл (среднее –  $7,0 \pm 0,44$  пг/мл), ФНО $\alpha$  – от 0,8 до 11,3 пг/мл (среднее –  $5,8 \pm 0,37$  пг/мл).

Проведен анализ распределения цитокинов у больных ХГСО в зависимости от выраженности воспалительного процесса и их соотношение с лейкоцитарным индексом интоксикации, допуская возможность этого лабораторного маркера отражать степень воспалительных реакций.

ЛИИ у обследованных больных зависел от степени воспалительного процесса, значительно повышаясь у пациентов с ярко выраженным и осложненным деструктивным процессом. Так, у больных первой клинической группы он лишь незначительно превышал норму –  $1,6 \pm 0,14$ . У больных эпитимпанитом показатель увеличивался: во второй группе до  $1,8 \pm 0,16$ , в третьей группе – до  $2,2 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$  к норме).

До начала лечения титры всех тестируемых цитокинов, так же как и лейкоцитарный индекс интоксикации, зависели от выраженности воспалительного процесса. Так, показатели ИЛ-2 в первые сутки госпитализации у больных первой группы составили  $1,6 \pm 0,14$  пг/мл, во второй группе –  $2,6 \pm 0,38$  пг/мл, в третьей –  $3,2 \pm 0,34$  пг/мл. Повышенные выше среднего показателя цифры ИЛ-2 констатированы у 31 больного эпитимпанитом, 9 (42,8%) из них были из второй группы, 22 (56,4%) – из третьей.

Аналогичная зависимость от выраженности воспалительного процесса в первые сутки госпитализации обнаружена при исследовании ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ . В

первой группе титры ИЛ-6 соответствовали  $3,2 \pm 0,09$  пг/мл, ФНО $\alpha$  –  $3,9 \pm 0,35$  пг/мл. У больных с эпителиомой уровни цитокинов значительно повышались: во второй группе уровни ИЛ-6 повышались до  $7,9 \pm 0,79$  пг/мл ( $p < 0,05$  к 1-й группе), ФНО $\alpha$  – до  $6,0 \pm 0,79$  пг/мл; в третьей группе – до  $8,0 \pm 0,53$  пг/мл ( $p < 0,05$  к 1-й группе) и  $6,1 \pm 0,53$  пг/мл соответственно. Уровни ИЛ-6 выше средних во всей выборке ( $6,8 \pm 0,4$  пг/мл) так же обнаружены только у больных второй (14 человек) и третьей групп (27 человек). Выше среднего показателя ( $5,5 \pm 0,36$  пг/мл) цифры ФНО $\alpha$  в первые сутки лечения констатированы у 42 больных, 4 из первой группы – 20,0%, 11 из второй группы – 52,3% и 24 из третьей – 69,2%.

Операционная травма увеличивала концентрацию ИЛ-2, мало меняя уровни других провоспалительных цитокинов. После операции концентрация ИЛ-2 увеличивалась почти вдвое, достигая у больных второй группы  $4,6 \pm 0,54$  пг/мл, у больных 3-й группы –  $5,8 \pm 0,42$  пг/мл ( $p < 0,05$  к дооперационным цифрам). Показатели ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в раннем послеоперационном периоде менялись незначительно, продолжая зависеть от степени деструктивного процесса, определяясь у больных третьей группы более высокими –  $8,8 \pm 0,33$  пг/мл и  $7,5 \pm 0,31$  пг/мл.

К окончанию курса лечения и выписке из стационара во всех клинических группах констатировано повышение концентрации ИЛ-2 и уменьшение содержания в сыворотке крови ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в сравнении с цифрами на момент поступления. В эти сроки заболевания сохранялась зависимость концентрации цитокинов от степени деструктивного процесса, минимальные их цифры были у больных первой группы, максимальные – у больных третьей группы. Так в первой группе уровни ИЛ-2 к моменту выписки из стационара составили  $2,3 \pm 0,17$  пг/мл, ИЛ-6 –  $3,9 \pm 0,17$  пг/мл, ФНО $\alpha$  –  $2,0 \pm 0,2$  пг/мл ( $p < 0,05$  к цифрам при поступлении). У пациентов второй группы титры определялись более высокими –  $3,4 \pm 0,4$  пг/мл,  $5,8 \pm 0,48$  пг/мл и  $3,4 \pm 0,62$  пг/мл соответственно, увеличиваясь в третьей группе до  $4,3 \pm 0,29$  пг/мл,  $6,9 \pm 0,37$  пг/мл и  $5,1 \pm 0,42$  пг/мл, значимо отличаясь по всем тестируемым цитокинам от уровней в первой группе ( $p < 0,05$ ). Кроме того, вне зависимости от сроков тестирования уровни всех цитокинов заметно отличались от показателей в контрольной группе.

Сравнение цитохимической активности ферментов микро- и макрофагов периферической крови у больных ХГСО показало различие показателей в группах, сформированных по степени выраженности воспалительного процесса.

Цикл Кребса (СДГ) в нейтрофилах был несколько активен у больных эпителимпанитом ( $38,51 \pm 0,01$  во 2-й группе и  $38,02 \pm 0,01$  в 3-й группе) по сравнению с пациентами 1-й группы, хотя и у них активность фермента превышала норму в 1,3 раза. В моноцитах активность СДГ не зависела от степени выраженности воспалительного процесса и была ниже нормы в 2 раза по сравнению с контрольными показателями.

Активность анаэробного гликолиза (ЛДГ) в нейтрофилах во всех клинических группах была выше нормы, достигая максимальных средних величин у пациентов 3-й группы ( $59,8 \pm 0,01$ ), в 3 раза превышая контрольные цифры и в 2 раза СЦП во 2-й группе. В моноцитах СЦП во всех клинических группах был понижен по сравнению с контрольными показателями, более заметно в 1-й группе, менее заметно - в 3-й группе.

Активность пентозофосфатного шунта в нейтрофилах у больных ХГСО во всех группах была выше контрольных показателей более чем в 2 раза, почти не различаясь между клиническими группами. В отличие от этого в моноцитах показатели во всех группах были понижены: во 2-й группе - в 1,2 раза, в 1-й группе - в 2 раза, в 3-й группе - в 3,5 раза.

Анализ диафоразной активности выявил дискордантность изменений. Хотя в нейтрофилах всех клинических групп активность НАД и была значительно выше показателей, чем у здоровых людей, отмечена четкая зависимость СЦП от выраженности воспалительного процесса. У пациентов с осложненным эпителимпанитом (3-я группа) НАД была в 7 раз активнее, чем в норме ( $p < 0,05$ ). В моноцитах активность НАД не зависела от степени выраженности воспалительного процесса и была ниже нормы в 9 – 13 раз.

Активность НАДФ-диафразы в нейтрофилах была противоположна активности НАД-диафразы. В целом показатели активности этого фермента во всех клинических группах были ниже нормы. Однако у больных 3-й группы

понижение активности было наиболее выраженным –  $14,59 \pm 0,01$  ( $p < 0,02$  к показателям в контрольной группе и  $p < 0,05$  к суммарному СЦП). В моноцитах активность НАДФ так же зависела от степени выраженности воспалительных изменений: у пациентов 1-й группы она была в пределах нормы, у пациентов 2-й группы повысилась до  $17,84 \pm 0,05$  (норма –  $10,2 \pm 0,21$ ), у пациентов 3-й группы достигала  $44,73 \pm 0,09$  ( $p < 0,05$  к норме). В целом же суммарный СЦП в моноцитах был выше показателей в контрольной группе более чем в 2 раза.

Реакция АЭ в нейтрофилах на хроническое гнойное воспаление среднего уха между клиническими группами различалась несущественно. В целом же СЦП этого фермента в нейтрофилах, как в клинических группах, так и суммарно был значительно понижен (Таблица 11). В моноцитах так же констатировано снижение активности АЭ: в 1-й клинической группе почти в 5 раз ( $p < 0,05$  к норме), в 3-й группе – в 3,5 раза ( $p < 0,05$  к норме), суммарный СЦП – в 2,5 раза.

Метаболический ответ альфанафтилбутиратэстеразы на степень выраженности воспалительных изменений и в нейтрофилах, и в моноцитах заметно не различался. СЦП фермента в нейтрофилах в каждой из клинической групп, так же как и суммарный СЦП был ниже значений контрольной группы в 4 раза. В моноцитах значимых отличий СЦП фермента как между группами, так и между суммарным и нормальными показателями существенно не различались.

Таким образом, обнаружены определенные особенности реакции некоторых ферментов иммуноцитов на степень выраженности хронического гнойного воспаления среднего уха. Однако эти изменения носили дискордантный, несистемный характер, не всегда имея статистическую клиническую значимость. Это позволило при дальнейшем анализе эффективности лечения имунофаном клинические группы объединить и группировать больных ХГСО по проведенным методам лечения. То есть, сформировать более объемные группы и повысить статистическую значимость полученных результатов.

Сравнительная микробиологическая картина выглядела следующим образом: в первой и третьей клинических группах чаще отмечалось обильное обсеменение – в 63,1% и 87,8% соответственно, что статистически значимо выше,

чем во второй группе ( $p < 0,05$ ). Обильный рост одного микроба констатирован у 28,9% пациентов первой группы, 20,0% второй группы и 31,7% третьей, с преобладанием одного – 25,0%, 16,1% и 30,4% соответственно, двух и симбиозом нескольких – в 9,2%, 6,6% и 25,6%. Умеренный рост возбудителей оказался не характерным для третьей группы, он обнаружен у 5 (6,1%) больных. В то же время умеренный рост микрофлоры отмечен у трети больных первой (28,9%) и второй группы (32,3%;  $p < 0,05$  к 3-й группе), значимо не различаясь внутри групп в зависимости от преобладания одного или нескольких микроорганизмов.

Видовая идентификация показала подавляющее преимущество в посевах у больных ХГСО патогенных стрептококков и стафилококков, синегнойной палочки над другими микроорганизмами. Чаще других высевались *S. aureus* (27,7%), *Pseudomonas aeruginosa* (20,3%), *Str. pneumonia* (11,7%), реже *S. epidermidis* (10,0%), *Corynebacterium spp* (9,4%), *Str. haemoliticus* (8,8%), *E. coli* (8,8%), *Enterococcus faecalis* (7,9%), плесневые и грибы рода *Candida* (7,3%), *Str. viridans* (6,5%), *Str. sangius* (4,4%), *S. saprophiticus* (3,5%), *Str. mitis* (2,3%) и *Str. salivarius* (1,7%). В 43 (12,6%) наблюдениях роста микрофлоры не получено.

В зависимости от принадлежности к клиническим группам частота высева отдельных представителей флоры распределилась следующим образом: *S. aureus* выделен у 27,6% больных первой группы, у 16,1% больных второй группы, у 42,6% больных третьей группы ( $p < 0,05$  ко 2-й группе), *Pseudomonas aeruginosa* – 10,5%, 21,9% и 36,5% ( $p < 0,05$  к 1-й группе), *Str. pneumonia* – 7,8%, 21,9% и 6,1%, *S. epidermidis* – 12,5%, 11,4% и 3,6%, *Corynebacterium spp* – 8,5%, 3,8% и 18,3%, *Str. haemoliticus* – 7,8% ( $p < 0,05$  к 3-й группе), 15,2% ( $p < 0,05$  к 3-й группе) и 2,4%, *E. coli* – 9,2%, 7,6% и 9,7%, *Str. viridans* – 6,5%, 10,4% и 0%.

Суммирование малопатогенных и высоковирулентных штаммов показало их соотношение у больных первой группы 1,5 : 1, у больных второй группы - 1 : 2, у больных третьей группы – 1 : 2,5. В отдельных запущенных, длительно протекающих случаях, с тяжелыми внутричерепными и септическими осложнениями обнаружено значительное преобладание в посевах золотистого стафилококка и микрофлоры кишечной группы. В случаях с манифестными клиниче-

скими признаками гнойно-деструктивного воспаления в височной кости в мазках преобладали *S. aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, и характерен был рост одного микроба.

Антибиотикограммы доминирующей в мазках микрофлоры показали следующее. Высокая чувствительность *S. aureus* отмечена к меропинему, ванкомицину и антибиотикам цефалоспоринового ряда, низкая к пенициллинам, тетрациклину и аминогликозидам. Препаратами, подавляющими рост *Pseudomonas aeruginosa* оказались: меропинем (84,2%), ванкомицин (72,5%), гентамицин (52,6%), канамицин (51,3%), амикацин (50,9%); в меньшей степени – офлоксацин (45,3%) и ципрофлоксацин (42,3%). У более чем 70% обследованных *Pseudomonas aeruginosa* была устойчива к пенициллинам, тетрациклинам, линкомицину и цефазолину. Обращает на себя внимание низкая чувствительность и других высеваемых микроорганизмов к наиболее часто применяемым в клинической практике антибиотикам – пенициллину, ампициллину, цефазолину (Рисунок 3).

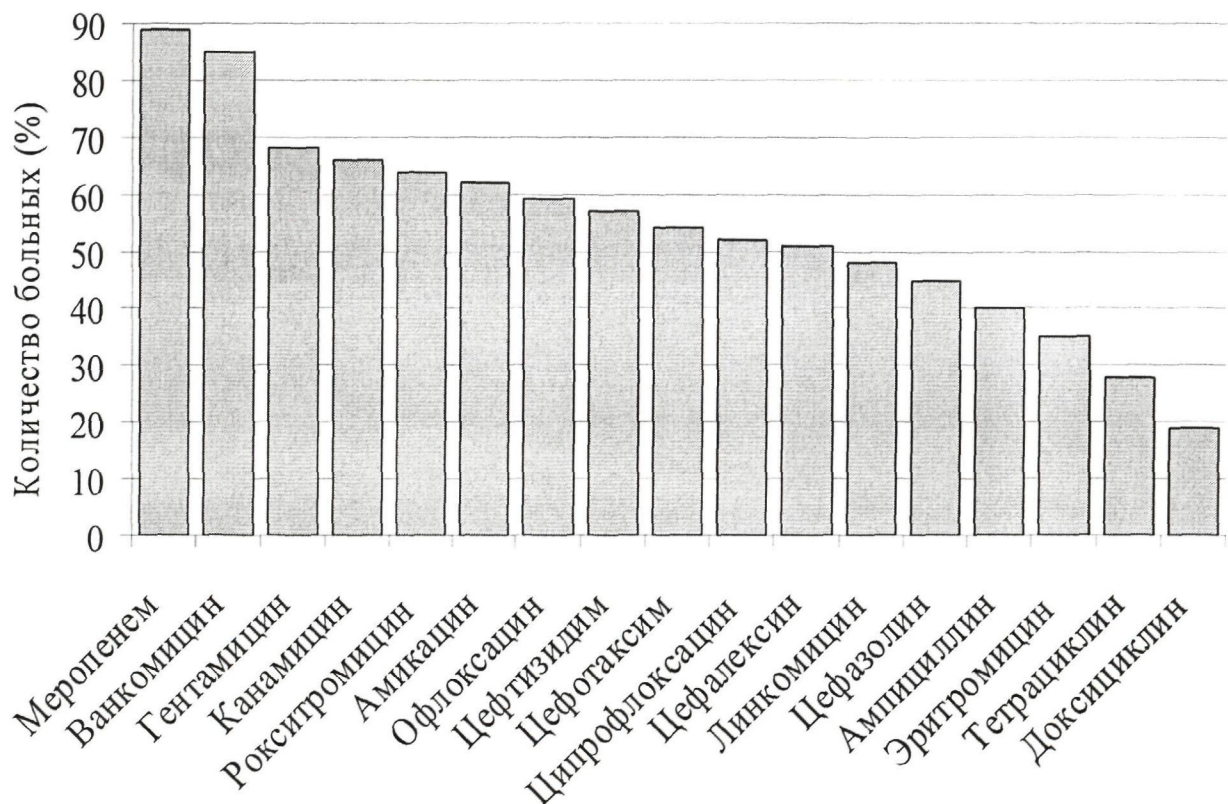


Рисунок 3. Антибиотикочувствительность микрофлоры выделенной у больных ХГСО



Для изучения значимости микробного фактора в рецидиве и ремиссии ХГСО после saniрующих операций исследована микрофлора среднего уха у 70 больных, микробиологическое исследование которым проводилось так же в динамике. Всем этим больным не менее чем за три года до госпитализации выполнены saniрующие операции на среднем ухе. Из них 27 человек, ранее перенесших saniрующие операции, были госпитализированы по поводу других отоларингологических заболеваний в состоянии стойкой клинической ремиссии ХГСО (Таблица 15).

Таблица 15

Степень микробной обсемененности у больных эпителимпанитом  
в отдаленные сроки после saniрующей операции  
при различной активности воспалительного процесса

| Степень микробной<br>обсемененности |                |                  | Рецидив<br>ХГСО |      |      | Ремиссия<br>ХГСО |      |      | р     |
|-------------------------------------|----------------|------------------|-----------------|------|------|------------------|------|------|-------|
|                                     |                |                  | п               | %    | σ    | п                | %    | σ    |       |
| Все наблюдения:                     |                |                  | 43              | 100  |      | 27               | 100  |      |       |
| Обильный<br>рост                    | все наблюдения |                  | 27              | 62,7 | 7,37 | 4                | 14,8 | 6,83 | <0,05 |
|                                     | Из<br>них:     | одного микроба   | 8               | 18,6 | 5,93 | 3                | 11,1 | 6,05 | >0,05 |
|                                     |                | двух микробов    | 14              | 32,5 | 7,14 | 0                | 0    | 0    |       |
|                                     |                | без преобладания | 5               | 11,6 | 4,88 | 1                | 3,7  | 3,63 | >0,05 |
| Умерен-<br>ный рост                 | все наблюдения |                  | 11              | 25,6 | 6,66 | 14               | 51,6 | 9,62 | <0,05 |
|                                     | Из<br>них:     | одного микроба   | 5               | 11,6 | 4,88 | 9                | 33,3 | 9,07 | <0,05 |
|                                     |                | двух микробов    | 4               | 9,3  | 4,43 | 1                | 3,7  | 3,63 | >0,05 |
|                                     |                | без преобладания | 2               | 4,7  | 3,23 | 4                | 14,8 | 6,83 | >0,05 |
| Нет роста микрофлоры                |                |                  | 5               | 11,6 | 4,88 | 9                | 33,3 | 9,07 | <0,05 |

Примечание: статистически значимые различия при  $p < 0,05$  выделены.

Анализ результатов показал, что у пациентов с болезнью трепанационной полости статистически значимо чаще, чем при ремиссии ХГСО микрофлора давала обильный рост на питательных средах, в основном за счет двух и более возбудителей. Обильный рост флоры получен у 27 (62,7%) из 43 больных с ре-

цидивом ХГСО после санирующей операции ( $p < 0,05$  к группе больных с ремиссией), умеренный – у 11 (25,6%). В то же время для ремиссии ХГСО больше был характерен умеренный рост микрофлоры, который обнаружен в 14 (51,6%) пробах ( $p < 0,05$  к группе больных с рецидивом). Подавляющий рост одного микроба обнаружен у 8 (18,6%) больных с обильным обсеменением и у 5 (11,6%) больных с умеренным, двух и более микробов – у 14 (32,5%) и 4 (9,3%) больных соответственно, симбиоз без преобладания отдельных видов выявлен – у 5 (11,6%) и у 2 (4,7%).

При видовой идентификации у 23,2% пациентов с рецидивом ХГСО верифицирована *Pseudomonas aeruginosa*, у 18,6% в мазке обнаружена грибковая флора, у 16,2% - *S. aureus*. В числе ассоциантов, кроме того, высевались: *Str. viridans* (13,9%), *Proteus vulgaris* (9,3%), *E. coli* (6,9%), *Corynebacterium spp*, *Str. haemoliticus*, *Enterococcus faecalis* (по 4,6%), *Klebsiella pneumoniae*, *Str. haemoliticus*, *Neisseria spp* и *S. saprophiticus* (по 2,3%). В пяти наблюдениях (11,6%) роста микрофлоры не получено. Перед реоперацией у 7 из 13 больных в посевах среди полиморфной микрофлоры идентифицирована *Pseudomonas aeruginosa*, у 4 - *S. aureus* и возбудители кишечной группы (*E. coli*, *Proteus vulgaris* и *Enterococcus faecalis*), у 3 - плесневые грибы и у 2 - грибы рода *Candida* (Таблица 16).

В 33,3% наблюдений ремиссии ХГСО микрофлору не верифицировали ( $p < 0,05$  к группе больных с рецидивом ХГСО), в 51,6% - наблюдали умеренный рост. Обильный рост в мазке из уха имелся у 4-х человек (14,8%) страдающих хронической патологией глотки с носительством *S. aureus*. В микробном пейзаже преобладали сапрофиты: *S. epidermidis* (33,3%), *S. saprophiticus* (25,9%), *H. influenzae* (11,1%). Значительно реже встречалось носительство патогенных видов: *S. aureus* (11,1%), *Str. viridans* и *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* (по 7,4%) –  $p < 0,05$  при соотношении суммарной доли сапрофитов и патогенных микробов. Таким образом, при рецидиве ХГСО после санирующей операции в микробиоценозе среднего уха доминируют патогенные микроорганизмы, при его ремиссии – сапрофиты.



Характер микрофлоры у больных эпителимпанитом в отдаленные сроки после санирующей операции при различной активности воспалительного процесса

| Микробные ассоцианты          | Рецидив ХГСО (n=43) |      |      | Ремиссия ХГСО (n=27) |      |      | p     |
|-------------------------------|---------------------|------|------|----------------------|------|------|-------|
|                               | n                   | %    | σ    | n                    | %    | σ    |       |
| <i>Corynebacterium</i> spp    | 2                   | 4,6  | 3,19 | 2                    | 7,4  | 5,04 | >0,05 |
| <i>Neisseria</i> spp          | 1                   | 2,3  | 2,29 | 0                    | 0    | 0    |       |
| Грибы                         | 8                   | 18,6 | 5,93 | 2                    | 7,4  | 5,04 |       |
| <i>Str. viridans</i>          | 6                   | 13,9 | 5,28 | 2                    | 7,4  | 5,04 | >0,05 |
| <i>Str. haemoliticus</i>      | 2                   | 4,6  | 3,19 | 0                    | 0    | 0    |       |
| <i>Klebsiella</i> spp         | 1                   | 2,3  | 2,29 | 0                    | 0    | 0    |       |
| <i>S. aureus</i>              | 7                   | 16,2 | 5,62 | 3                    | 11,1 | 6,05 | >0,05 |
| <i>Str. pneumonia</i>         | 2                   | 4,6  | 3,19 | 0                    | 0    | 0    |       |
| <i>H. influenza</i>           | 1                   | 2,3  | 2,29 | 3                    | 11,1 | 6,05 |       |
| <i>S. epidermidis</i>         | 7                   | 16,2 | 5,62 | 9                    | 33,3 | 9,07 | <0,05 |
| <i>Enterococcus</i>           | 2                   | 4,6  | 3,19 | 0                    | 0    | 0    | >0,05 |
| <i>E. coli</i>                | 3                   | 6,9  | 3,87 | 0                    | 0    | 0    |       |
| <i>S. saprophiticus</i>       | 1                   | 2,3  | 2,29 | 7                    | 25,9 | 8,43 |       |
| <i>Pseudomonas auriginosa</i> | 10                  | 23,2 | 6,44 | 0                    | 0    | 0    | >0,05 |
| <i>Proteus vulgaris</i>       | 4                   | 9,3  | 4,43 | 1                    | 3,7  | 3,63 |       |

Примечание: статистически значимые различия при  $p < 0,05$  выделены.

Выделенная микрофлора протестирована на чувствительность к 17 антибиотикам. В группе с рецидивом ХГСО после санирующей операции, где 85% больных перед госпитализацией самостоятельно принимали антибиотики, констатируется большая устойчивость – в среднем микрофлора положительно реагировала на 7 антибиотиков. Ассоцианты, выделенные перед санирующей операцией, отличались высокой антибиотикоустойчивостью – микрофлора была чувствительна всего к 3-4 препаратам. В группе пациентов с ремиссией ХГСО микрофлора была чувствительна ко всем тестируемым препаратам.

Таким образом, результаты сравнения показателей клеточного и гуморального иммунитета, уровней цитокинов и цитохимической активности фер-

ментов фагоцитов выявили нарастающий в зависимости от степени выраженности воспалительных изменений иммунодефицит у больных ХГСО. Операционная травма усугубляла эти изменения. Это обстоятельство определило включение в схему лечения, особенно тяжелых деструктивно-холестеатомных рецидивирующих и осложненных эпитимпанитов иммунокорригирующего препарата.

Установлено что, наиболее распространенными ассоциантами микробного пейзажа полостей среднего уха у больных ХГСО были *S. aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, которые считаются «классическими возбудителями» данного заболевания. Смешанный рост из полостей среднего уха чаще всего представлял собой симбиоз *S. aureus* или *Pseudomonas aeruginosa* с менее «агрессивной» флорой. Имелась высокая устойчивость микробных агентов к общепринятым, наиболее часто применяемым в клинической практике, антибиотикам – пенициллинам, цефалоспорином ранней поколения. Выяснено, что стойкая ремиссия ХГСО после санитизирующих операций предполагает вегетацию в среднем ухе только сапрофитизирующей микрофлоры.

## Глава 6. Роль ферритина в диагностике воспалительной деструкции височной кости у больных хроническим гнойным средним отитом

Сопоставление рентгенологического описания и операционных находок у больных эпитимпанитом, по нашим данным выявило, что точность рентгенографического исследования составила 40,1% (45,7% совпадений диагнозов во второй группе и 32,9% в третьей), КТ исследования – 71,7% (65,2% совпадений во второй группе и 79,0% в третьей). Недооценка рентгенологических данных отмечена у 44,4% пациентов, гипердиагностика – у 15,5%. Ошибочная трактовка данных КТ исследования встречалась реже: недооценка – в 20,6%, гипердиагностика – в 7,6% (Таблица 17).

Таблица 17

Соотношение рентгенологических и КТ данных с  
клиническим диагнозом у больных эпитимпанитом

| Показатель                             |                      | 2-я группа<br>(n=105) |      | 3-я группа<br>(n=82) |      | Итого<br>(n=187) |      |
|----------------------------------------|----------------------|-----------------------|------|----------------------|------|------------------|------|
|                                        |                      | n                     | %    | n                    | %    | n                | %    |
| Рентгенологическое исследование, n=187 | Совпадение диагнозов | 48                    | 45,7 | 27                   | 32,9 | 75               | 40,1 |
|                                        | Недооценка данных    | 37                    | 35,2 | 46                   | 56,1 | 83               | 44,4 |
|                                        | Гипердиагностика     | 20                    | 19,1 | 9                    | 10,1 | 29               | 15,5 |
| Показатели                             |                      | 2-я группа<br>(n=69)  |      | 3-я группа<br>(n=62) |      | Итого<br>(n=131) |      |
|                                        |                      | n                     | %    | n                    | %    | n                | %    |
| Компьютерная томография, n=131         | Совпадение диагнозов | 45                    | 65,2 | 49                   | 79,0 | 94               | 71,7 |
|                                        | Недооценка данных    | 17                    | 24,6 | 10                   | 16,1 | 27               | 20,6 |
|                                        | Гипердиагностика     | 7                     | 10,2 | 3                    | 4,8  | 10               | 7,6  |

Недостаточная точность рентгенологической диагностики и малая доступность КТ исследования височных костей послужили поводом для поиска надежных, недорогих лабораторных тестов для выявления воспалительной деструкции среднего уха у больных ХГСО.

При диагностике многих деструктивных состояний хорошо зарекомендовало себя определение ферритина, который, по мнению многих исследователей, считается показателем деструкции тканей [159, 182].

Для определения диагностической значимости ферритина при ХГСО впервые проведено определение маркера в сыворотке крови, патологически измененных тканях, удаленных во время saniрующей операции на ухе, и экссудате, полученном при промывании среднего уха. При оценке результатов учитывались количественные показатели и процент положительно реагирующих случаев. Было изучено соотношение уровней ферритина в зависимости от пола, возраста, длительности заболевания и степени выраженности воспалительных изменений. В выборку вошли 70 больных ХГСО. Уровни тканевого ферритина определены у 50 больных 2-й и 3-й групп, перенесших saniрующие операции.

Нами отмечена зависимость содержания ферритина в тканях от его уровней в сыворотке крови, чем выше его концентрация в тканях, тем выше она и в сыворотке крови. Выявлены корреляционные связи между уровнями ферритина в сыворотке крови и патологически измененных тканях, удаленных во время saniрующей операции (Таблица 18).

Таблица 18

Зависимость уровней ферритина в сыворотке крови (нг/мл)  
от уровня тканевого ферритина (мкг/мл) у больных ХГСО

| Группы по уровню<br>тканевого ферритина | n  | $M \pm m$ ,<br>нг/мл | Min – max,<br>нг/мл | Коэффициент<br>корреляции |
|-----------------------------------------|----|----------------------|---------------------|---------------------------|
| Ферритин: 0 – 0,7                       | 14 | $39,8 \pm 5,08$      | 3,15 – 70,9         | 0,45                      |
| Ферритин: 0,8 – 4,2                     | 19 | $41,7 \pm 5,92$      | 4,36 – 102,3        | 0,58                      |
| Ферритин: 4,3 – 8,0                     | 8  | $56,7 \pm 11,3$      | 14,24 – 10,8        | 0,62                      |
| Ферритин: > 8,0                         | 9  | $81,7 \pm 19,1$      | 16,77 – 152,7       | 0,79                      |

С увеличением уровня тканевого ферритина увеличивался и титр ферритина в сыворотке крови и чем выше были цифры тканевого ферритина, тем сильнее была корреляционная связь. У пациентов с низкими цифрами феррити-

на в тканях коэффициент корреляции был равен  $r=0,45$ , с повышением уровней возрастал до  $r=0,58$  и  $r=0,62$ , достигая  $r=0,79$  у больных с титром ферритина в тканях более 8,0 мкг/мл (Рисунок 4).

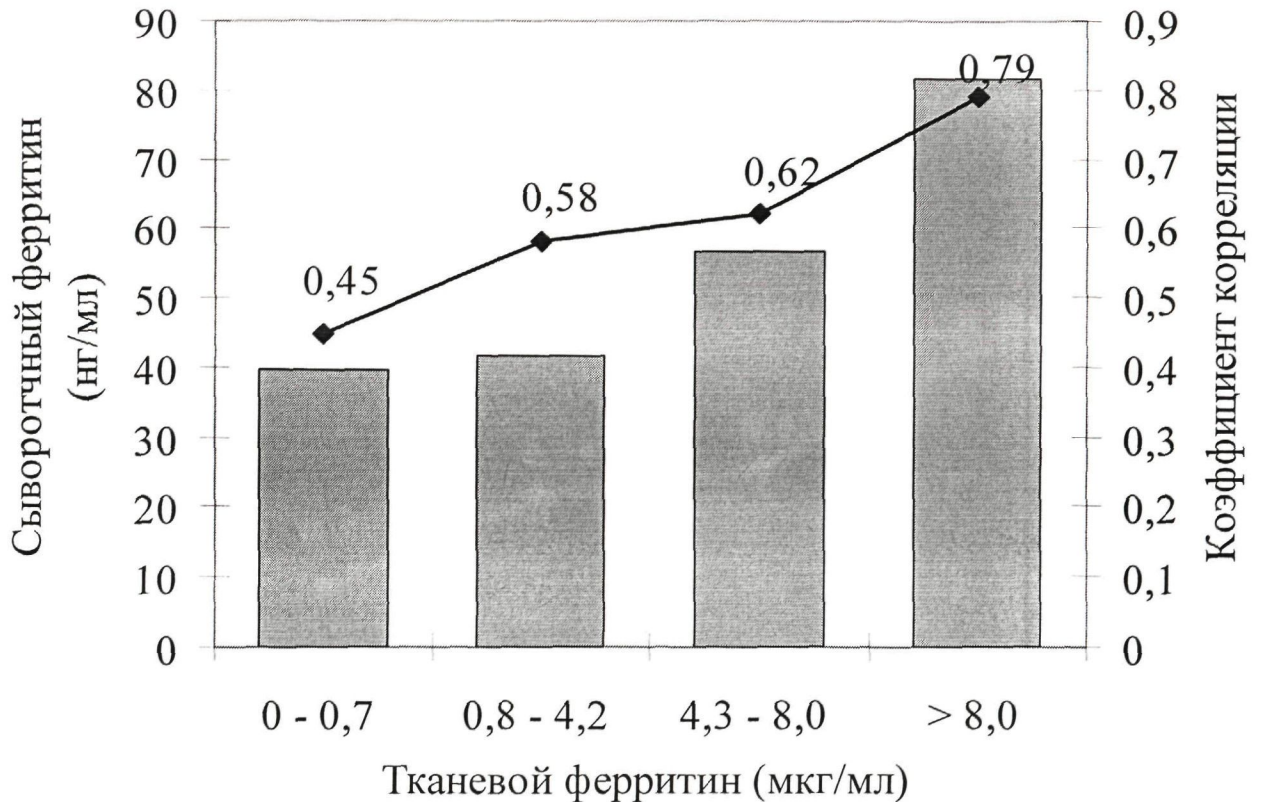


Рисунок 4. Корреляция уровней ферритина в сыворотке крови (нг/мл) и патологически измененных тканях (мкг/мл) у больных ХГСО

Анализ результатов показал, что клеточный ферритин начинал определяться при достижении его концентрации в сыворотке крови не менее 73,77 нг/мл, в экссудате – не менее 16,67 мкг/мл.

Во всей выборке средние показатели ферритина в сыворотке крови составили  $52,3 \pm 3,90$  нг/мл, в экссудате -  $3,5 \pm 0,43$  мкг/мл, в тканях –  $4,2 \pm 0,59$  мкг/мл. Процент положительно реагирующих клеток составил соответственно – 100%, 57,1% и 62,0%. В положительно реагирующих случаях уровни ферритина в экссудате варьировали от 1,37 до 12 мкг/мл, в тканях – от 0 до 26,02 мкг/мл, в сыворотке крови показатель колебался в пределах 3,15 – 152,7 нг/мл (Таблица 19).



Определение ферритина в биосубстратах у больных ХГСО  
в зависимости от пола, возраста и длительности заболевания

| Группа                   |                | n  | Биосубстрат  | Частота выявления, % | M±m       | Min – max    |
|--------------------------|----------------|----|--------------|----------------------|-----------|--------------|
| Контрольная              |                | 15 | Сыворотка    | 100                  | 22,7±4,12 | 4,36 – 70,9  |
| Пол                      | Мужской        | 40 | Ткань (n=28) | 53,5                 | 3,2±0,8   | 0 – 26       |
|                          |                |    | Экссудат     | 50,0                 | 2,5±0,43  | 0 – 12       |
|                          |                |    | Сыворотка    | 100                  | 51,4±5,56 | 3,15 – 152,7 |
|                          | Женский        | 30 | Ткань (n=22) | 72,7                 | 5,4±0,85  | 0 – 19,8     |
|                          |                |    | Экссудат     | 66,6                 | 4,8±0,76  | 0 – 12       |
|                          |                |    | Сыворотка    | 100                  | 53,4±5,36 | 3,15 – 123,3 |
| Возраст                  | До 26 лет      | 26 | Ткань (n=19) | 57,8                 | 3,81±0,8  | 0 – 19,8     |
|                          |                |    | Экссудат     | 53,8                 | 3,05±0,69 | 0 – 12       |
|                          |                |    | Сыворотка    | 100                  | 45,35±4,2 | 9,1 – 111,4  |
|                          | 26 – 45 лет    | 27 | Ткань (n=19) | 63,1                 | 3,7±0,75  | 0 – 10,1     |
|                          |                |    | Экссудат     | 59,2                 | 3,2±0,73  | 0 – 12       |
|                          |                |    | Сыворотка    | 100                  | 47,7±8,71 | 11,8 – 152,7 |
|                          | Старше 45 лет  | 17 | Ткань (n=12) | 66,6                 | 5,2±1,39  | 0 – 26       |
|                          |                |    | Экссудат     | 58,8                 | 4,4±0,83  | 0 – 12       |
|                          |                |    | Сыворотка    | 100                  | 65,6±7,6  | 3,15 – 131,9 |
| Длительность заболевания | До 3 лет       | 17 | Ткань (n=12) | 50,0                 | 4,3±0,95  | 0 – 19,7     |
|                          |                |    | Экссудат     | 47,1                 | 4,0±0,81  | 0 – 12       |
|                          |                |    | Сыворотка    | 100                  | 41,1±4,75 | 3,15 – 102,3 |
|                          | От 3 до 10 лет | 24 | Ткань (n=17) | 88,2                 | 3,0±0,4   | 0 – 26,02    |
|                          |                |    | Экссудат     | 79,1                 | 4,3±0,84  | 0 – 12       |
|                          |                |    | Сыворотка    | 100                  | 62,3±5,76 | 10,3 – 131,9 |
|                          | Больше 10 лет  | 29 | Ткань (n=21) | 47,6                 | 5,3±1,37  | 0 – 17,8     |
|                          |                |    | Экссудат     | 44,8                 | 2,4±0,58  | 0 – 8        |
|                          |                |    | Сыворотка    | 100                  | 55,9±8,88 | 3,15 – 152,7 |

Колебания показателей в экссудате были от 0 до 12,0 мкг/мл и в среднем были равны 1,7±0,43 мкг/мл. У мужчин колебания медиатора варьировали от 0 до 12,0 мкг/мл, причем уровень ферритина в экссудате увеличивался в прямой зависимости от возраста мужчины. Так, у молодых мужчин ферритин в экссудате определялся крайне редко, в среднем возрасте цифры его не превышали 4,0 мкг/мл, у пациентов старшего возраста регистрировались максимальные его

показатели. У женщин молодого возраста, до 26 лет, почти одинаково часто встречались как низкие, так и высокие показатели ферритина и зависели, скорее, от степени воспалительных изменений тканей. С наступлением периода менопаузы уровни стабилизировались и у большинства женщин не превышали 2 мкг/мл, у пациенток старшей возрастной группы цифры возрастали, достигая максимальных – 12 мкг/мл.

Процент положительно реагирующих случаев в экссудате составил 57,1%. Уровни ферритина в положительно реагирующих случаях в экссудате варьировали у мужчин от 4 до 8 мкг/мл, у женщин от 2 до 12 мкг/мл.

Разброс тканевых показателей во всей выборке был от 0 до 26,02 мкг/мл и в среднем составил  $9,1 \pm 2,23$  мкг/мл. У мужчин колебания медиатора в тканях составили от 0 до 26,02 мкг/мл, характерным было нарастание титров с увеличением возраста, наиболее высокий зафиксирован у пациента 52 лет. У женщин максимально высокие цифры тканевого ферритина выявлены в молодом возрасте, с увеличением возраста титры его понижаются.

Процент положительно реагирующих случаев в тканях составил 62,0%, при этом уровни тканевого ферритина в положительно реагирующих случаях у мужчин варьировали в пределах от 6,87 до 26,02 мкг/мл, у женщин - от 3,87 до 19,76 мкг/мл.

Констатированы несколько более высокие показатели ферритина в сыворотке крови у женщин ( $53,4 \pm 5,36$  нг/мл), чем у мужчин ( $51,4 \pm 5,56$  нг/мл). В экссудате и тканях цифры ферритина так же были выше у женщин:  $4,8 \pm 0,76$  мкг/мл в экссудате у женщин и  $2,5 \pm 0,43$  мкг/мл в экссудате у мужчин ( $p < 0,05$ ),  $5,4 \pm 0,85$  мкг/мл и  $3,2 \pm 0,80$  мкг/мл в тканях. Таким образом, прослеживается определенная связь концентрации ферритина в биосубстратах с полом пациентов.

Анализ полученных результатов в возрастном аспекте показал, что средние показатели ферритина в сыворотке крови пациентов младшей возрастной группы составили  $45,35 \pm 4,2$  нг/мл. С увеличением возраста пациентов содержание ферритина в сыворотке крови возрастало до  $47,7 \pm 8,71$  нг/мл в средней возрастной группе, и до  $65,6 \pm 7,60$  нг/мл у пациентов старше 45 лет, достоверно ( $p < 0,05$ ) различаясь с показателями медиатора в сыворотке крови доноров.

Процент положительно реагирующих случаев обнаружения ферритина в экссудате молодых пациентов составил 53,8%, в средней возрастной группе – 59,2%, в старшей возрастной группе – 58,8%. Абсолютные показатели ферритина в экссудате возрастали с увеличением возраста пациентов: у больных до 26 лет он был равен  $3,05 \pm 0,69$  мкг/мл, у пациентов среднего возраста –  $3,2 \pm 0,73$  мкг/мл, в старшей возрастной группе –  $4,4 \pm 0,83$  мкг/мл.

Показатели тканевого ферритина в зависимости от возраста распределились следующим образом. В средней возрастной группе процент положительно реагирующих случаев составил 63,1%, абсолютный показатель –  $3,7 \pm 0,75$  мкг/мл. У молодых процент положительно реагирующих случаев уменьшался до 57,8%, абсолютный показатель несколько возрастал –  $3,81 \pm 0,8$  мкг/мл; в старшей возрастной группе при сохранении процента положительно реагирующих клеток (66,6%) значительно увеличивался абсолютный показатель –  $5,2 \pm 1,39$  мкг/мл ( $p < 0,1$  к другим возрастным группам).

Результаты анализа уровней ферритина показали их зависимость от длительности заболевания, частоты и длительности обострений. Минимальные значения медиатора определялись у больных с анамнезом менее трех лет. Процент положительно реагирующих клеток в тканях и экссудате у них был почти равным – 50,0% и 47,1%, при абсолютных значениях в тканях –  $4,3 \pm 0,95$  мкг/мл, в экссудате –  $4,0 \pm 0,81$  мкг/мл. В сыворотке крови уровни медиатора достигали  $41,1 \pm 4,75$  нг/мл, почти в два раза выше, чем в донорской группе ( $p < 0,05$ ), возрастая при увеличении длительности обострения. Так, при длительности обострения менее двух недель уровни сывороточного ферритина составили –  $3,15 \pm 0,71$  нг/мл, при длительности обострения от 1 до 3 месяцев –  $52,3 \pm 3,26$  нг/мл, более 4 месяцев –  $88,6 \pm 17,26$  нг/мл. Такая же тенденция отмечена и в динамике уровней ферритина в экссудате и тканях.

Наиболее высокие показатели сывороточного ферритина констатированы у больных с длительностью заболевания от 3 до 10 лет ( $62,3 \pm 5,76$  нг/мл), вероятно, за счет преобладания пациентов из третьей клинической группы (46,4%). Кроме того, в этой анамнестической группе констатирован наибольший процент положительно реагирующих случаев в тканях (88,2%) и экссудате (79,1%), при средних абсолютных значениях  $3,0 \pm 0,4$  мкг/мл и  $4,3 \pm 0,84$  мкг/мл соответ-



ственно. Прослеживалась та же тенденция - чем длительнее обострение, тем выше уровни ферритина в биосубстратах.

У пациентов с анамнезом болезни более 10 лет, хотя и сохранялась зависимость титров медиатора от длительности обострения, отмечено снижение уровней ферритина в сыворотке крови ( $55,9 \pm 8,88$  нг/мл) и экссудате ( $2,4 \pm 0,58$  мкг/мл). Частота выявления ферритина в патологически измененных тканях снизилась до 47,6%. Причиной этого, вероятно, является преобладание среди них пациентов из первой и второй клинической групп (90,3%), с более низкими, чем в третьей группе титрами ферритина.

Установлена сильная зависимость уровней ферритина в биосубстратах и процента положительно реагирующих случаев от степени выраженности воспалительного процесса (Таблица 20).

Таблица 20

## Показатели ферритина у больных ХГСО

в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса

| Группа      | n  | Биосубстрат | Частота выявления, % | M $\pm$ m       | Min – max     |
|-------------|----|-------------|----------------------|-----------------|---------------|
| Контрольная | 15 | Сыворотка   | 100                  | 22,7 $\pm$ 4,12 | 4,36 – 70,9   |
| 1-я группа  | 20 | Экссудат    | 30,0                 | 1,9 $\pm$ 0,43  | 0 – 12        |
|             |    | Сыворотка   | 100                  | 42,7 $\pm$ 5,08 | 3,15 – 108,5  |
| 2-я группа  | 21 | Ткань       | 47,6                 | 5,4 $\pm$ 0,85  | 0 – 17,8      |
|             |    | Экссудат    | 57,1                 | 1,7 $\pm$ 0,81  | 0 – 12        |
|             |    | Сыворотка   | 100                  | 38,4 $\pm$ 4,13 | 14,24 – 102,3 |
| 3-я группа  | 29 | Ткань       | 72,4                 | 9,1 $\pm$ 2,22  | 0 – 26,02     |
|             |    | Экссудат    | 75,8                 | 5,35 $\pm$ 1,07 | 0 – 12        |
|             |    | Сыворотка   | 100                  | 70,2 $\pm$ 18,7 | 16,67 – 152,7 |

В первой клинической группе разброс показателей в сыворотке крови был от 3,15 до 108,5 нг/мл и в среднем составил  $42,7 \pm 5,08$  нг/мл. Разброс показателей у мужчин первой группы совпал с внутригрупповым, а у женщин был от 3,15 до 85,57 нг/мл. Высокие показатели сывороточного ферритина внутри группы определены у мужчин молодого и старшего возраста, наибольший показатель (108,5 нг/мл) обнаружен у мужчины 62 лет. У женщин до 26 лет внут-

ри первой группы наблюдали постепенное возрастание сывороточного ферритина с 9,1 до 46,7 нг/мл, у пациенток среднего возраста колебания медиатора было от 21,64 до 24,34 нг/мл, своего «пика» его уровень (85,57 нг/мл) достигает в старшей возрастной группе.

В экссудате пациентов первой группы ферритин обнаруживали при концентрации его в сыворотке крови не менее 21,64 нг/мл.

Разброс показателей в экссудате внутри первой клинической группы составил от 0 до 12,0 мкг/мл и в среднем был  $1,9 \pm 0,43$  мкг/мл. У мужчин он колебался 0 до 4,0 мкг/мл, с максимально высокими цифрами у пациентов старше 45 лет. У женщин первой клинической группы ферритин в экссудате увеличивался с возрастом: до 26 лет – 0 мкг/мл, от 26 до 45 лет – 4 мкг/мл, старше 45 лет – 12 мкг/мл. Процент положительно реагирующих случаев в экссудате составил 30,0%. Уровни ферритина в положительно реагирующих случаях в экссудате варьировали у мужчин от 2 до 4 мкг/мл, у женщин от 2 до 12 мкг/мл (Рисунок 5).

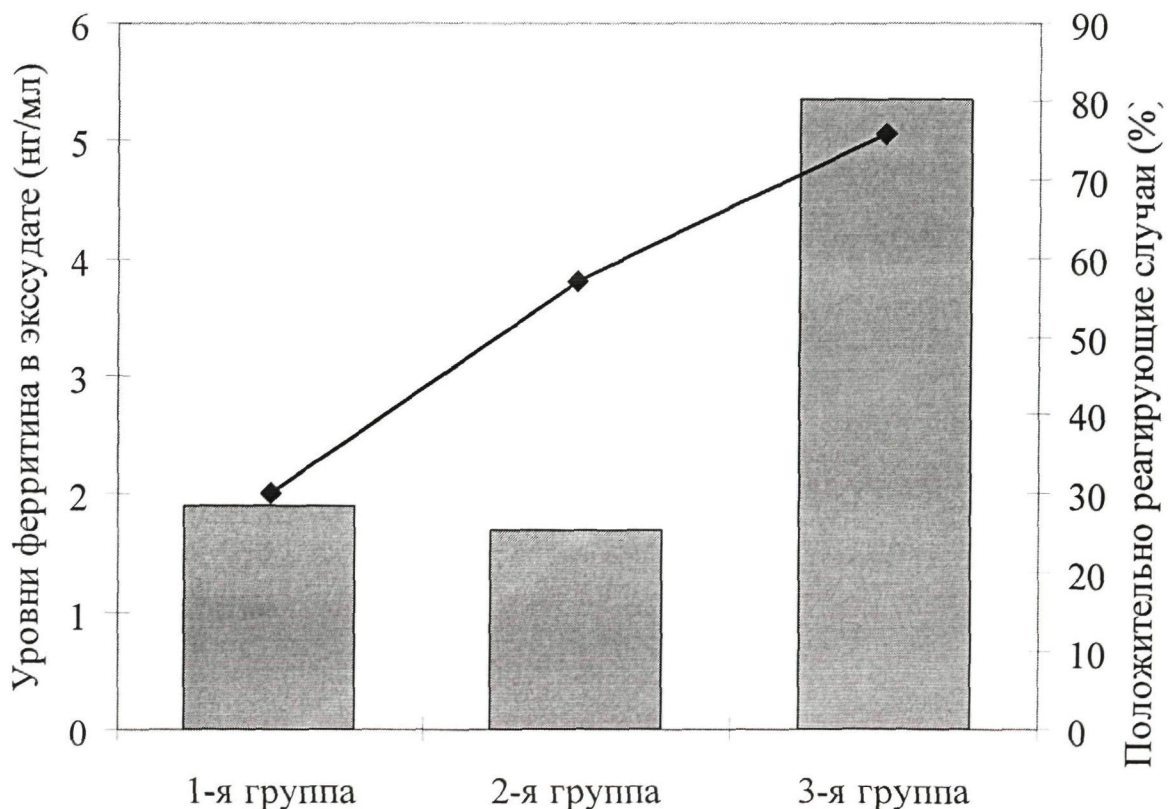


Рисунок 5. Уровни ферритина в экссудате у больных ХГСО в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса.

В сыворотке крови пациентов второй клинической группы границы уровней ферритина во всей выборке варьировали от 14,24 до 102,3 нг/мл и в среднем равнялись  $38,4 \pm 4,13$  нг/мл (Рисунок 6). У мужчин показатели колебались достаточно в широких пределах от 14,24 до 102,3 нг/мл, у женщин разница была не столь выраженной – от 61,94 до 73,77 нг/мл. Группа представлена в основном молодыми мужчинами до 35 лет, среди них наиболее высокий показатель (68,08 нг/мл) выявлен у 22-летнего пациента. Максимально высокий показатель определен у мужчины 68 лет. У женщин второй группы уровни ферритина почти в три раза превышали контрольные величины ( $22,7 \pm 4,12$  нг/мл), и практически не менялись от возраста: в молодом возрасте они составляли 72,5 нг/мл, у женщин среднего возраста - 73,77 нг/мл, в старшей возрастной группе - 72,57 нг/мл.

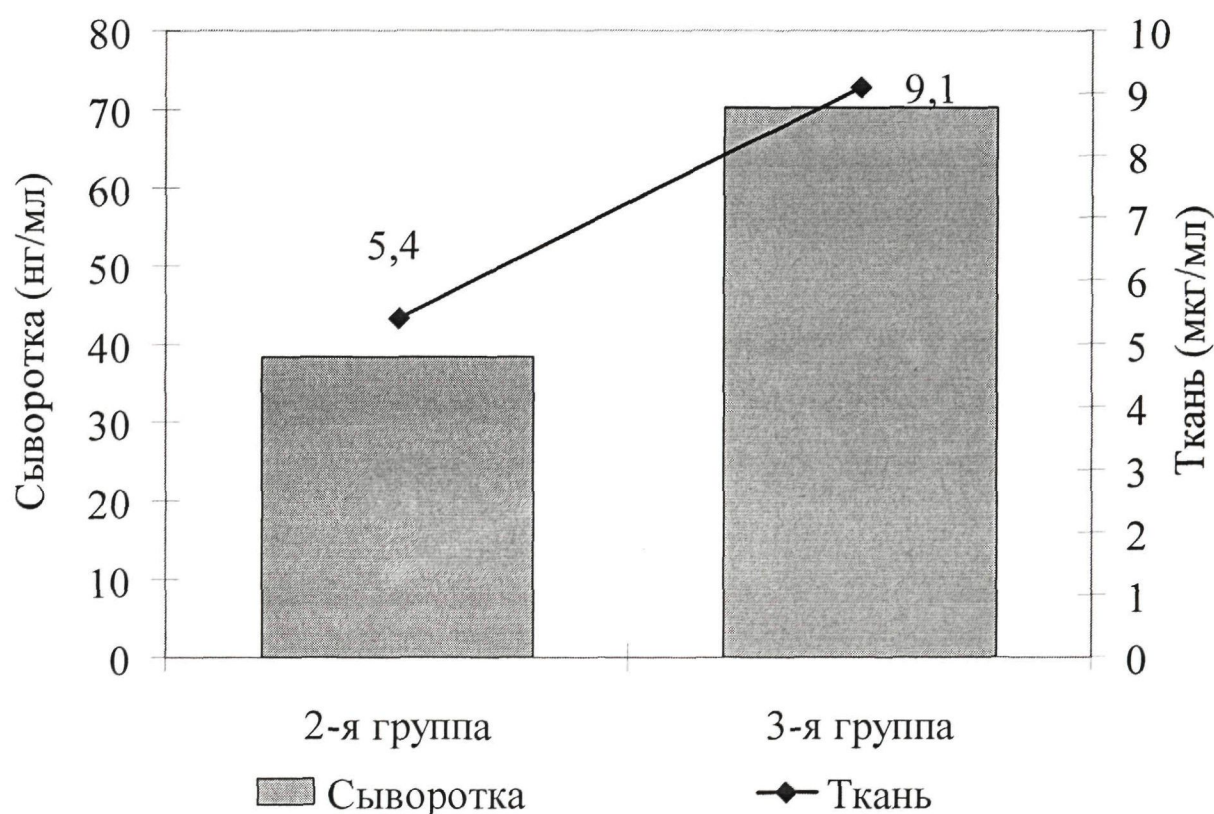


Рисунок 6. Уровни ферритина в сыворотке крови и патологически измененных тканях у больных эпителиомой (2-я и 3-я группы) в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса.

И в экссудате, и в тканях ферритин начинал определяться у больных второй группы, когда его концентрация в сыворотке достигала 32,4 нг/мл. В этой группе процент положительно реагирующих случаев в экссудате составил 27,1%, в ткани - 47,6%.

Колебания показателей в экссудате были от 0 до 12,0 мкг/мл, в среднем –  $1,7 \pm 0,81$  мкг/мл. У мужчин в положительно реагирующих случаях уровни колебались от 1,37 до 12,0 мкг/мл, с наиболее высокими цифрами у молодых. У женщин ферритин в экссудате увеличивался с возрастом от 2,0 мкг/мл в молодой возрастной группе, до 12,0 мкг/мл в старшей возрастной группе. В период менопаузы у большинства пациенток второй группы концентрацию ферритина в экссудате определяли на уровне 8,0 мкг/мл.

Разброс показателей в тканях составил от 0 до 17,8 мкг/мл, среднее значение было равно  $5,4 \pm 0,85$  мкг/мл. У мужчин колебания были от 0 до 8,0 мкг/л, при этом минимальный и максимальный показатели зафиксированы в молодой возрастной группе. У женщин концентрация ферритина внутри второй группы заметно не менялась в зависимости от возраста обследованной.

В третьей клинической группе колебания показателей ферритина в сыворотке крови были от 16,67 до 152,7 нг/мл, в среднем –  $70,2 \pm 18,7$  нг/мл. У мужчин диапазон показателей был от 18,12 до 152,7 нг/мл, достигая своего наибольшего значения в средней возрастной группе, с переходом же в старшую возрастную группу показатель несколько снижался, до 131,3 нг/мл. Диапазон показателей у женщин был от 16,67 до 123,3 нг/мл, достигая своего пика в средней возрастной группе, при почти равных уровнях у молодых и пациентов старше 50 лет.

Показатели тканевого ферритина у больных третьей группы варьировали в пределах от 0 до 26,02 мкг/мл (среднее –  $9,1 \pm 2,22$  мкг/мл), в экссудате – от 0 до 12 мкг/мл (среднее –  $5,35 \pm 1,07$  мкг/мл).

Анализ полученных результатов показал, что в сыворотке крови содержание ферритина в контрольной и в первой группе различались почти в два раза, средние его показатели составили  $22,7 \pm 4,12$  нг/мл в контрольной группе и

42,7±5,08 нг/мл в первой. С увеличением степени активности воспалительного процесса содержание ферритина в сыворотке крови возрастало, достигая в третьей группе уровня 70,2±18,7 нг/мл ( $p<0,05$  к контролю и к 1-й группе).

Процент положительно реагирующих случаев обнаружения ферритина в экссудате прогрессивно возрастал в зависимости от степени активности воспалительных изменений от 30,0% в первой группе, до 57,1% во второй и 75,8% в третьей ( $p<0,1$  к 1-й группе). Абсолютные показатели ферритина в экссудате так же возрастали: в первой группе они составили - 1,9±0,43 мкг/мл, в третьей – 5,35±1,07 мкг/мл ( $p<0,05$  к 1-й группе).

Аналогичная зависимость показателей от степени выраженности воспалительного процесса обнаружена и при определении ферритина в тканях. Так, во второй группе процент положительно реагирующих случаев составил – 47,6%, в третьей – 72,4%. Показатели тканевого ферритина заметно отличались в зависимости от степени выраженности воспалительного процесса: во второй группе они составили 5,4±0,85 мкг/мл, в третьей – 9,1±2,22 мкг/мл ( $p<0,05$  ко 2-й группе).

С возрастанием степени выраженности воспалительного процесса ферритин в экссудате и тканях начинал определяться с увеличением его концентрации в сыворотке крови. В экссудате пациентов первой группы он появлялся при сывороточных значениях более 16,67 нг/мл, во второй при сывороточных уровнях более 21,64 нг/мл, в третьей – при значениях в сыворотке крови более 32,4 нг/мл. В тканях ферритин начинал определяться при концентрациях его в сыворотке крови более 32,4 нг/мл и 73,77 нг/мл соответственно во второй и третьей группах.

Изучение ферритина у больных ХГСО и возможность использования его в диагностике и прогнозировании осложнений проведено нами в два этапа. На первом этапе исследованы уровни ферритина в тканях, удаленных из полостей среднего уха (28 пациентов) при saniрующих операциях. Выявлена зависимость концентрации тканевого ферритина от степени выраженности воспалительного процесса. Получены высокие цифры тканевого ферритина у больных



осложненным эптитимпанитом. Аргументацией возможности использования ферритина для диагностики воспалительного деструктивного состояния полостей среднего уха послужила высокая его надежность в диагностике деструктивных состояний при других заболеваниях и отсутствие этого медиатора в слизистой оболочке здоровых людей.

Установлено, что изменения концентрации ферритина в экссудате и сыворотке крови у обследованных больных коррелировали с уровнями медиатора в тканях. Однако в отдельных случаях у больных ХГСО отмечена высокая концентрация ферритина в экссудате и низкая в сыворотке крови, и наоборот — низкая в экссудате и высокая в сыворотке крови. Вероятно, это зависело от патоморфологических изменений слизистой оболочки, индивидуальных особенностей ее кровоснабжения и микроциркуляции.

Для удобства интерпретации результатов цифры ферритина в экссудате от 0 до 4 мкг/мл были приняты за 1 балл, от 4,1 до 8 мкг/мл — за 2 балла, от 8,1 до 12 мкг/мл — за 3 балла, превышающие 12 мкг/мл — за 4 балла. Аналогично этому цифры сывороточного ферритина в границах от 0 до 50 нг/мл приняты за 1 балл, от 51 до 100 нг/мл — за 2 балла, от 101 до 150 нг/мл — за 3 балла, цифры, превышающие 150 нг/мл — за 4 балла. Баллы ферритина в экссудате и сыворотке крови суммировали. У больных с наиболее выраженным воспалительным деструктивным поражением сумма баллов была 5 и более. Иллюстрацией может служить клиническое наблюдение (пример 1):

*Пример 1: Больной Ч., 1980 года рождения, госпитализирован в отоларингологическое отделение 26 февраля 2006 г. (история болезни №3162) с жалобами на боль в правом ухе, обильное гноеечение из него с резким гнилостным запахом, отсутствии слуха на правое ухо. Болен с детства. В 1997 году по экстренным показаниям выполнена радикальная операция на правом ухе по поводу ХГСО, осложненного вторичным гнойным менингитом и отогенным сепсисом. После выписки из стационара ремиссия так и не наступала, продолжались гнойные выделения из правого уха, по поводу чего неоднократно лечился в стационаре с кратковременным клиническим улучшением. Инструментальное и*

рентгенологическое обследование в стационаре показало, что на фоне отоскопического разобщения полостей правого среднего уха у больного продолжался воспалительный процесс височной кости с наличием холестеатомы. В мазке из правого уха обнаружен обильный рост *S. aureus*, умеренный рост *Pseudomonas aeruginosa*, а также колонии *Proteus vulgaris* и *Enterococcus faecalis*. Ферритин в экссудате – 14 нг/мл (4 балла), в сыворотке крови – 156,8 нг/мл (4 балла), сумма баллов – 8. Под эндотрахеальным наркозом 7 марта 2006 г. заушным способом выполнена saniрующая реоперация на правом среднем ухе по «открытому» способу. Удалена большая холестеатома, кариозно-измененная кость, грануляции, обнаружены деструктивные костные дефекты с обнажением твердой мозговой оболочки средней черепной ямки и сигмовидного синуса. Все патологическое удалено до здоровой кости. В мастоидальную полость по описанной ниже методике для увеличения фронта эпидермизации уложен лоскут на питающей ножке, выкроенный из кожи заушной области. Этим же лоскутом прикрыты костно-деструктивные дефекты в области сигмовидного синуса и средней черепной ямки. Определены титры тканевого ферритина – 26,02 мкг/мл. Послеоперационный период гладкий. При контрольном осмотре через 1,5 и 3 месяца после операции – полная эпидермизация полостей среднего уха, экссудата в них нет. При микробиологическом исследовании в полостях среднего уха обнаружены колонии сапрофитирующего и эпидермального стафилококков. Сывороточный ферритин через 3 месяца после операции – 48,1 нг/мл (1 балл).

На втором этапе исследования были отработаны показания к хирургическому лечению больных ХГСО на основании определения у них титров ферритина в экссудате и сыворотке крови. После проведенного клинко-лабораторного исследования, определения титров ферритина в экссудате и сыворотке крови деструктивное состояние диагностировано у 22 больных ХГСО при сумме баллов 5 и более. Всем больным с такой суммой баллов выполнены saniрующие операции на среднем ухе, операционные находки и гистологическое исследование подтвердили воспалительную деструкцию височной кости. В том числе у 8 из 22 прооперированных больных, несмотря на использование всех

общепринятых диагностических методик, воспалительная деструкция височной кости до операции вызывала сомнения, но сумма баллов ферритина в экссудате и сыворотке крови составила 5 и выше баллов. Интраоперационные находки подтвердили необходимость и своевременность хирургического лечения.

В качестве иллюстрации приводится клиническое наблюдение (пример 2):

*Пример 2: Житель г. Астрахани Е., 20 лет, поступил в отоларингологическое отделение в плановом порядке 28 марта 2007 г. с диагнозом левосторонний мезотимпанит (история болезни №4047). Со слов болен с детства. Гноеотечение из уха 2-3 раза в год, выделения слизисто-гнойные, без запаха. Последнее обострение около 2 месяцев, амбулаторная терапия результата не дала. Объективно: в левом наружном слуховом проходе умеренное слизисто-гнойное отделяемое, барабанная перепонка имеет субтотальный центральный дефект, остатки барабанной перепонки рубцово изменены, несколько гиперемированы. При отомикроскопии определялось разрушение рукоятки молоточка, в остальном же цепь слуховых косточек сохранена и подвижна. Продуктивных изменений не обнаружено. Слух на левое ухо: ШР - 2 метра. При рентгенографическом и КТ исследовании височных костей убедительных данных за воспалительную деструкцию в сосцевидном отростке получено не было. Сосцевидный отросток описывался как склеротически измененный, с воздушными переантральными клетками. При микробиологическом обследовании в левом ухе обнаружен обильный рост *S. aureus*, *E. coli* и *Proteus vulgaris*. Ферритин в экссудате – 10 нг/мл (3 балла), в сыворотке крови – 124,3 нг/мл (3 балла), сумма баллов – 6. После получения результатов биохимического обследования констатирован левосторонний эптитимпанит, по поводу чего выполнена saniрующая операция на левом среднем ухе по «открытому» типу по описанной ниже методике с одномоментной тимпанопластикой II типа. Во время операции обнаружена кариозно-измененная кость с обнажением сигмовидного синуса, блок адитуса, антрум и клетки сосцевидного отростка заполнены густым гноем. Все патологическое удалено до здоровой кости. Сигмовидный синус прикрыт лоскутом на питающей ножке, выкроенным из кожи заушной облас-*



*ти. Определены титры тканевого ферритина – 17,8 мкг/мл. Послеоперационный период гладкий. При осмотре через 2 и 4 месяца после операции – полная эпидермизация мастоидальной полости, экссудата в ней нет. Неотимпанальная мембрана в удовлетворительном состоянии, шепотная речь – 4,5 метра. При контрольном микробиологическом исследовании в послеоперационной полости обнаружены колонии эпидермального стафилококка. Сывороточный ферритин через 4 месяца после операции – 42,8 нг/мл (1 балл).*

Предложенный способ диагностики (Патент РФ №2361220 от 10.07.2009 г.) внедрен в работу отоларингологического отделения Александром Мариинской областной клинической больницы г. Астрахани.

Предлагаемый нами способ диагностики воспалительной деструкции височной кости обладает следующими преимуществами:

- возможность применения аргументирована изучением уровней ферритина в тканях
- для диагностики не нужна специальная подготовка больного
- обладает достаточной точностью, даже тогда, когда диагностика другими инструментальными и лабораторными методами затруднительна
- позволяет диагностировать латентно протекающие воспалительные состояния, нуждающиеся в оперативном лечении, тем самым уменьшать экономические затраты за счет уменьшения дооперационной подготовки, исключая попытки безуспешной консервативной терапии и повторные госпитализации

Таким образом, у больных ХГСО содержание ферритина в сыворотке крови и удаленных во время санлирующей операции тканях отражает степень выраженности воспалительного процесса, что позволяет диагностировать и прогнозировать осложнения заболевания. При распространении воспалительного процесса за пределы слизистой оболочки показатели ферритина возрастали. Кроме того выявлена зависимость титров ферритина от длительности заболевания, чем продолжительнее анамнез, тем выше титры ферритина в биосубстратах.

**Глава 7. Имунофан в реабилитации больных  
хроническим гнойным средним отитом после saniрующей операции**  
**7.1. Влияние имунофана на динамику иммунологических показателей  
у больных хроническим гнойным средним отитом  
после saniрующей операции**

В качестве иммуномодулятора использован имунофан, обладающий свойством восстанавливать две важнейшие системы защиты организма: иммунную и антиоксидантную. Имунофан использовался в комплексе со стандартным послеоперационным лечением, вводился внутримышечно по 1 мл через день в течение 10 дней (5 инъекций).

Анализ результатов иммунограммы перед выпиской показал значительные изменения клеточного и гуморального звена иммунитета у больных ХГСО после проведенного saniрующего хирургического лечения. Подобное состояние после хирургического лечения описывается многими авторами как «иммунологический паралич». У оперированных больных отмечено резкое снижение фагоцитарной активности. Процент фагоцитоза у них составил  $29,4 \pm 3,1\%$  ( $p < 0,05$  к показателям здоровых доноров), фагоцитарное число – 3,6 ЕД, количество активных фагоцитов –  $1,2 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$  (референтный интервал  $2,5 - 2,9 \times 10^9/\text{л}$ ;  $p < 0,05$ ) (Таблица 21).

Отмечено, что у большинства пациентов получивших в послеоперационном периоде только стандартную терапию абсолютные и относительные цифры Т- и В-лимфоцитов были выше, чем у здоровых доноров, что отразилось на средних показателях. Относительное содержание Т-лимфоцитов составило  $58,8 \pm 4,4\%$ , абсолютное –  $1,6 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$ , В-лимфоциты –  $21,5 \pm 0,19\%$  и  $0,53 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ . В то же время констатировано резкое снижение функциональной активности клеток. Отмечены низкие показатели ЦИК –  $22,4 \pm 4,9$  ЕД ( $p < 0,05$  к норме), IgG –  $8,9 \pm 0,58$  г/л, IgA –  $1,21 \pm 0,13$  г/л и IgM –  $0,66 \pm 0,04$  г/л.

Включение имунофана в схему послеоперационного лечения больных ХГСО позволило нормализовать большинство показателей клеточного и гуморального иммунитета к моменту выписки из стационара. Процент фагоцитоза у

этой группы больных составил  $71,3 \pm 4,4\%$  ( $p < 0,05$  к показателям здоровых доноров), фагоцитарное число –  $8,7 \pm 0,62$  ЕД ( $p < 0,05$  к показателям здоровых доноров), КАФ –  $2,6 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$  ( $p < 0,05$  к показателям здоровых доноров). Абсолютные и относительные цифры Т- и В-лимфоцитов хотя и определялись на уровне максимальных цифр референтного интервала, статистически значимо не отличались от таковых у больных, получивших стандартную терапию (Таблица 21).

Таблица 21

Средние показатели иммунограммы у оперированных больных ХГСО перед выпиской из стационара в зависимости от применения имунофана

| Показатель                                     | Здоровые доноры<br>n=15 | Стандартная терапия<br>n=26 | + Имунофан<br>n=28       |
|------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$              | $5,4 \pm 0,1$           | $5,7 \pm 0,17$              | $5,5 \pm 0,22$           |
| Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$              | $1,7 \pm 0,01$          | $1,69 \pm 0,08$             | $1,71 \pm 0,11$          |
| Т-лимфоциты относительные (%)                  | $53,9 \pm 0,3$          | $58,8 \pm 4,4$              | $69,1 \pm 5,9 \uparrow$  |
| Т-лимфоциты абсолютные, $\times 10^9/\text{л}$ | $0,95 \pm 0,04$         | $1,6 \pm 0,19 \uparrow$     | $1,4 \pm 0,13$           |
| В-лимфоциты относительные (%)                  | $14,7 \pm 0,3$          | $21,5 \pm 0,19 \uparrow$    | $16,2 \pm 0,26 \uparrow$ |
| В-лимфоциты абсолютные, $\times 10^9/\text{л}$ | $0,4 \pm 0,01$          | $0,53 \pm 0,04 \uparrow$    | $0,47 \pm 0,05$          |
| Процент фагоцитоза (%)                         | $82,8 \pm 0,2$          | $29,4 \pm 3,1 \downarrow$   | $71,3 \pm 4,4$           |
| Фагоцитарное число (Ед.)                       | $7,1 \pm 0,1$           | $3,6 \pm 0,41 \downarrow$   | $8,7 \pm 0,62$           |
| КАФ, $\times 10^9/\text{л}$                    | $2,7 \pm 0,1$           | $1,2 \pm 0,1 \downarrow$    | $2,6 \pm 0,19$           |
| ЦИК (Ед.)                                      | $53,8 \pm 0,2$          | $22,4 \pm 4,9$              | $51,9 \pm 5,21$          |
| IgG, г/л                                       | $9,06 \pm 0,1$          | $8,9 \pm 0,58$              | $13,1 \pm 0,63$          |
| IgA, г/л                                       | $1,25 \pm 0,1$          | $1,31 \pm 0,13$             | $1,45 \pm 0,09$          |
| IgM, г/л                                       | $1,14 \pm 0,1$          | $0,66 \pm 0,04 \downarrow$  | $1,03 \pm 0,06$          |

Примечание: Цветом выделены статистически значимые различия с показателями здоровых доноров ( $p < 0,05$ ), стрелками отмечены показатели, выходящие за пределы референтного интервала

Применение имунофана активизировало функциональную активность иммуноцитов. В среднем все изученные показатели гуморального иммунитета определялись на уровне верхней границы референтного интервала и статистически значимо отличались от показателей у больных, леченных по традицион-

ной схеме ( $p < 0,05$ ). Так, средние уровни ЦИК увеличивались до  $51,9 \pm 5,21$  ЕД, IgG - до  $13,1 \pm 0,63$  г/л, IgA - до  $1,55 \pm 0,09$  г/л, IgM - до  $1,03 \pm 0,06$  г/л.

Комбинированная с включением имунофана терапия в послеоперационном периоде больных эпителимпанитом значительно снизила процент пациентов с высокой степенью иммунологической недостаточности. К моменту выписки из стационара у 82,6% больных, получивших только стандартную терапию, не менее чем 5 показателей иммунограммы выходили за границы референтного интервала. Назначение имунофана позволило снизить долю пациентов с такими иммунологическими нарушениями до 14,8% ( $p < 0,05$ ).

Эффективность использования имунофана так же изучена при анализе уровней цитокинов в двух сформированных группах, в одной из которых имунофан был включен в схему стандартной терапии (Таблица 22).

Таблица 22

Концентрация цитокинов у оперированных больных ХГСО в зависимости от включения в схему лечения имунофана

| Показатель                 |             | ИЛ-2 (пг/мл)     | ИЛ-6 (пг/мл)     | ФНО $\alpha$ (пг/мл) |
|----------------------------|-------------|------------------|------------------|----------------------|
| Стандартная терапия (n=30) | Поступление | $2,4 \pm 0,26$   | $6,6 \pm 0,44$   | $5,3 \pm 0,57$       |
|                            | Выписка     | $2,8 \pm 0,29$   | $7,2 \pm 0,46$   | $5,9 \pm 0,62$       |
| + Имунофан (n=30)          | Поступление | $2,6 \pm 0,32$   | $6,2 \pm 0,51$   | $5,4 \pm 0,55$       |
|                            | Выписка     | $4,0 \pm 0,28^*$ | $3,8 \pm 0,22^*$ | $1,3 \pm 0,2^*$      |
| Контрольная группа (n=15)  |             | $1,44 \pm 0,06$  | $1,1 \pm 0,48$   | $0,61 \pm 0,2$       |

Примечание: Звездочкой обозначены статистически значимые различия в концентрации интерлейкинов при поступлении и перед выпиской ( $p < 0,05$ ); цветом выделены статистически значимые различия в титрах интерлейкинов у больных разных групп перед выпиской ( $p < 0,05$ ).

У больных, получивших только традиционную терапию, статистически значимой динамики в уровнях цитокинов к моменту выписки из стационара не отмечено. Так, титр ИЛ-2 у пациентов этой группы при поступлении составил  $2,4 \pm 0,26$  пг/мл, при выписке –  $2,8 \pm 0,29$  пг/мл, ИЛ-6 –  $6,6 \pm 0,44$  пг/мл при поступлении и  $7,2 \pm 0,46$  пг/мл при выписке, ФНО $\alpha$  –  $5,3 \pm 0,57$  пг/мл и  $5,9 \pm 0,62$  пг/мл. К концу стационарного лечения (10-12 сутки госпитализации) уровни всех тес-



тируемых цитокинов значительно отличались от показателей в контрольной группе: по ИЛ-2 –  $p<0,05$ , по ИЛ-6 –  $p<0,01$ , по ФНО $\alpha$  –  $p<0,001$ .

Имунофан, включенный в схему лечения ХГСО, значительно изменил цитокиновый статус у выписывающихся из стационара пациентов. У большинства пациентов к концу общепринятой терапии констатированы более высокие уровни ИЛ-2 по сравнению с уровнями на начало терапии. К моменту выписки средние показатели ИЛ-2 возросли более чем в 1,5 раза и составили  $4,0\pm 0,28$  пг/мл ( $p<0,05$  к показателям в контрольной группе) (Рисунок 7). Известно что, активизация цитокина усиливает местную резистентность, ускоряет ремиссию хронического воспаления и предупреждает рецидивы заболевания.

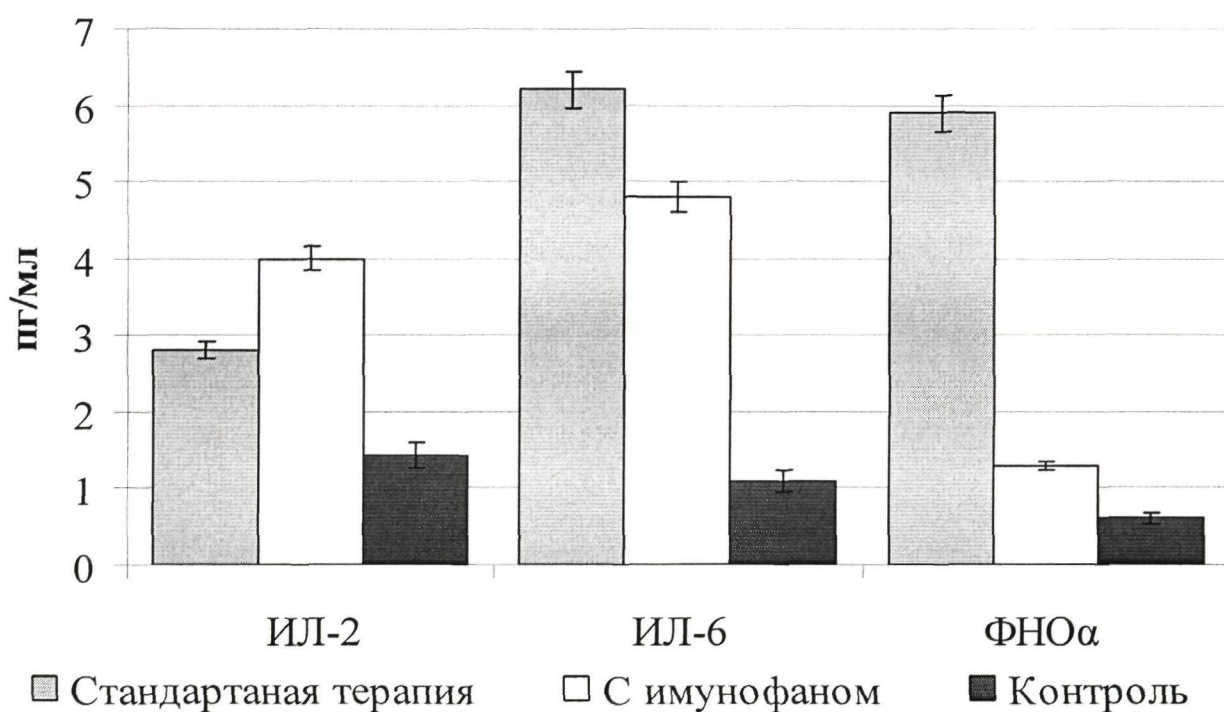


Рисунок 7: Динамика уровней цитокинов у оперированных больных ХГСО к концу курса лечения в зависимости от применяемой схемы лечения

Концентрация ИЛ-6 при использовании имунофана к концу курса лечения значительно уменьшалась, и в среднем составила  $3,8\pm 0,22$  пг/мл. Эта цифра в 2 раза меньше, чем средние показатели медиатора при выписке у больных, леченных по стандартной схеме ( $7,2\pm 0,46$  пг/мл;  $p<0,05$ ), и в 1,5 раза меньше, чем цифры при поступлении в стационар ( $6,6\pm 0,51$  пг/мл;  $p<0,05$ ). Тем не ме-

нее, средние показатели ИЛ-6 значительно превышали показатели в группе здоровых доноров ( $1,1 \pm 0,48$  пг/мл), что может говорить о продолжающихся воспалительных изменениях, даже при нормализации объективного статуса и отоскопической картины.

Аналогично выглядит и динамика уровней ФНО $\alpha$ . В группе пациентов с применением имунофана к концу курса лечения отмечена заметная тенденция к нормализации показателя –  $1,3 \pm 0,2$  пг/мл, при уровнях в контрольной группе –  $0,61 \pm 0,2$  пг/мл. Статистически значимые различия с уровнями этого цитокина отмечены как при выписке в группе пациентов, получивших только общепринятую терапию –  $5,9 \pm 0,62$  пг/мл ( $p < 0,01$ ), так и с показателями при поступлении в группе больных, получивших комбинированную имунофаном терапию –  $5,4 \pm 0,55$  пг/мл ( $p < 0,05$ ).

Влияние имунофана на цитохимическую активность моноцитов и нейтрофилов изучена у 118 больных ХГСО. Группу сравнения составили 66 больных, получившие только стандартную терапию. В основную группу вошли 52 больных, получивших стандартную терапию в сочетании с имунофаном. Распределение больных внутри этих групп по полу, возрасту и степени выраженности воспалительных изменений соответствовало распределению во всей выборке, а межгрупповые различия были статистически незначимы, что дало возможность не дробить группы на более мелкие подгруппы.

ХГСО характеризовался понижением ферментативной активности сукцинатдегидрогеназы в моноцитах. Пониженный в 2 раза СЦП реакции в моноцитах ( $9,06 \pm 0,01$ , при норме  $20,02 \pm 0,01$ ;  $p < 0,05$ ) формировался за счет клеток степени «в», что не свойственно показателям здоровых лиц. В нейтрофилах констатируется усиление активности фермента –  $34,28 \pm 0,01$  (при норме –  $15,04 \pm 0,02$ ). У больных после завершения курса стандартной терапии, активность СДГ в нейтрофилах снижалась до  $18,21 \pm 0,03$ , в моноцитах усиливалась до  $10,8 \pm 0,02$ , оставаясь все же значительно ниже показателей здоровых доноров ( $p < 0,05$ ). У пациентов получавших имунофан отмечена нормализация процента

положительно реагирующих клеток и активности фермента, как в нейтрофилах, так и в моноцитах (Таблица 23).

Таблица 23

## Цитохимическая активность ферментов в нейтрофилах у больных ХГСО

| Фермент | Группы обследованных | Степень реакции |           |           | СЦП        |
|---------|----------------------|-----------------|-----------|-----------|------------|
|         |                      | а               | б         | в         |            |
| СДГ     | До лечения           | 34,28±0,01      | 0         | 0         | 34,28±0,01 |
|         | Станд. терапия       | 18,21±0,03      | 0         | 0         | 18,21±0,03 |
|         | + Имунофан           | 16,02±0,01      | 0         | 0         | 16,02±0,01 |
|         | Норма                | 15,04±0,02      | 0         | 0         | 15,04±0,02 |
| ЛДГ     | До лечения           | 46,18±0,01      | 0         | 0         | 46,18±0,01 |
|         | Станд. терапия       | 21,01±0,03      | 0         | 0         | 21,03±0,03 |
|         | + Имунофан           | 16,02±0,01      | 0         | 0         | 16,02±0,01 |
|         | Норма                | 20,04±0,02      | 0         | 0         | 20,04±0,02 |
| Г-6-ФДГ | До лечения           | 74,15±0,03      | 0         | 0         | 74,15±0,03 |
|         | Станд. терапия       | 21,01±0,03      | 0         | 0         | 21,01±0,03 |
|         | + Имунофан           | 37,02±0,01      | 0         | 0         | 37,02±0,01 |
|         | Норма                | 35,04±0,02      | 0         | 0         | 35,04±0,02 |
| НАД     | До лечения           | 0               | 0         | 20,2±0,01 | 60,72±0,01 |
|         | Станд. терапия       | 0               | 30,1±0,01 | 0         | 60,04±0,03 |
|         | + Имунофан           | 14,04±0,1       | 0         | 0         | 14,04±0,1  |
|         | Норма                | 12,95±0,02      | 0         | 0         | 12,95±0,02 |
| НАДФ    | До лечения           | 0               | 0         | 17,1±0,01 | 51,12±0,01 |
|         | Станд. терапия       | 0               | 33,1±0,01 | 0         | 66,04±0,03 |
|         | + Имунофан           | 87,02±0,1       | 0         | 0         | 87,02±0,1  |
|         | Норма                | 90,25±0,01      | 0         | 0         | 90,25±0,01 |
| АЭ      | До лечения           | 0               | 0         | 2,25±0,01 | 6,75±0,01  |
|         | Станд. терапия       | 0               | 20,2±0,01 | 3,21±0,03 | 13,67±0,04 |
|         | + Имунофан           | 26,08±0,01      | 0         | 0         | 26,08±0,01 |
|         | Норма                | 24,85±0,02      | 0         | 0         | 24,85±0,02 |
| БЭ      | До лечения           | 0               | 0         | 8,3±0,07  | 24,9±0,01  |
|         | Станд. терапия       | 0               | 10,1±0,01 | 10,2±0,03 | 50,63±0,04 |
|         | + Имунофан           | 96,03±0,05      | 0         | 0         | 96,03±0,05 |
|         | Норма                | 100,0±0,02      | 0         | 0         | 100,0±0,02 |

Примечание: Серым цветом выделены показатели СЦП статистически значимо отличающиеся от нормы ( $p < 0,05$ ).



До лечения активность ЛДГ в моноцитах была значительно снижена —  $9,9 \pm 0,02$  (при норме  $15,16 \pm 0,04$ ;  $p < 0,05$ ). СЦП реакции формировался исключительно за счет клеток активности «в». В нейтрофилах активность ЛДГ превышала норму более чем в 2 раза ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 8). У пациентов, получивших стандартное лечение, активность фермента понижалась и в нейтрофилах (до  $21,01 \pm 0,03$ ), и в моноцитах (до  $8,94 \pm 0,01$ ). Такая динамика, при формировании СЦП в моноцитах за счет клеток с активностью «в», была обусловлена изменением процента положительно реагирующих клеток. Терапия, усиленная имунофаном, к выписке из стационара приводила в обоих типах иммуноцитов к восстановлению процента реагирующих клеток и нормализации активности фермента, при этом основу СЦП составили клетки с малой степенью активности.

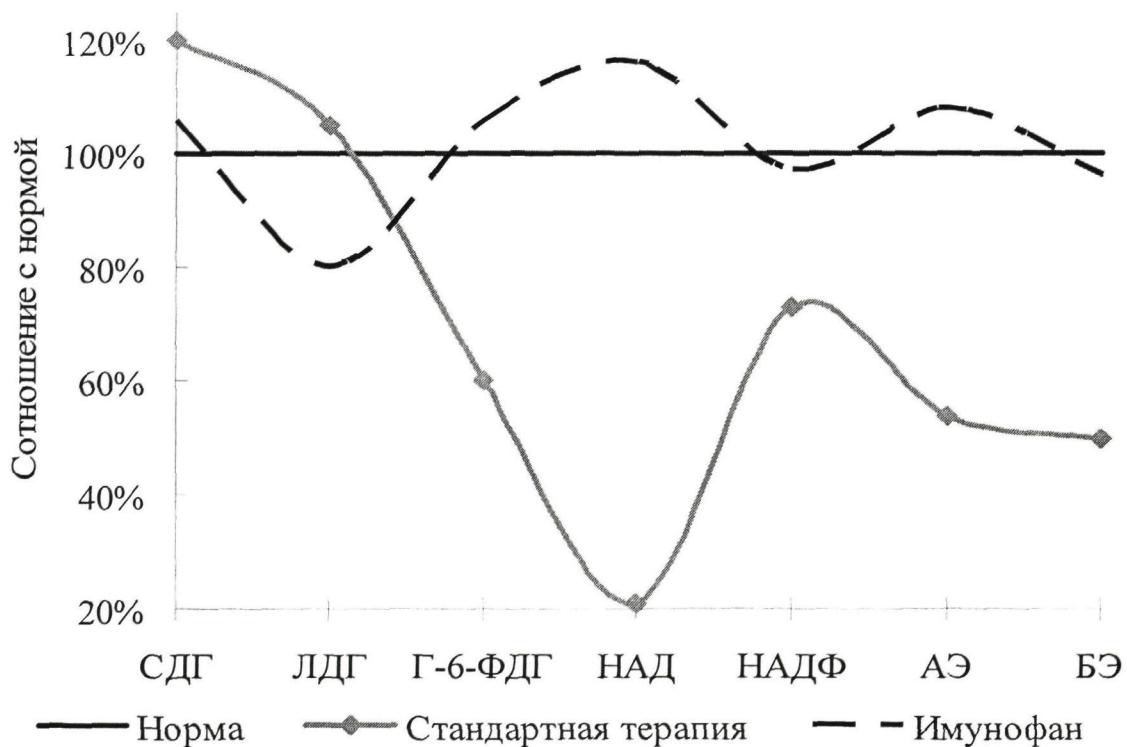


Рисунок 8. Степень отклонения цитохимической активности ферментов нейтрофилов у больных ХГСО от нормальных показателей в зависимости от схемы проведенной терапии



Уменьшение активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ключевого фермента пентозофосфатного шунта, при ХГСО было обусловлено в моноцитах резким снижением процента положительно реагирующих клеток. СЦП реакции в моноцитах, в отличие от СЦП здоровых доноров, формировался за счет клеток высокой активности -  $9,63 \pm 0,03$  ( $p < 0,05$ ). СЦП Г-6-ФДГ в моноцитах у пациентов, не получавших иммунокорректор, был обусловлен исключительно клетками «в», что не характерно для здоровых доноров, и к моменту выписки достигал  $11,7 \pm 0,04$ , статистически значимо отличаясь от нормы ( $p < 0,05$ ). В нейтрофилах у больных этой группы, хотя СЦП реакции и формировался за счет клеток малой активности, цифры его существенно были ниже нормы ( $21,01 \pm 0,03$ ;  $p < 0,05$ ) (Таблица 23; Рисунок 8). В отличие от этого после окончания курса иммунотерапии полностью нормализовывался процент реагирующих клеток. Учитывая формирование СЦП у этих больных исключительно клетками активности «а», изменения активности фермента после окончания курса лечения с применением имунофана были аналогичны динамике процента положительно реагирующих клеток.

У здоровых доноров СЦП НАД-диафоразы в нейтрофилах –  $12,95 \pm 0,02$  и формируется за счет клеток степени «а». У больных ХГСО в нейтрофилах усиливалась активность НАД-диафоразы в 4 и более раз ( $60,7 \pm 0,01$ , норма  $12,9 \pm 0,02$ ;  $p < 0,05$ ). В моноцитах здоровых доноров СЦП реакции формировалась за счет клеток с активностью «а». До начала лечения СЦП реакции в моноцитах был обусловлен только клетками «в» при этом был снижен как процент положительно реагирующих клеток – более чем в 15 раз, так и активность фермента –  $9,63 \pm 0,03$  ( $p < 0,01$ ) (Таблица 24). Тенденция нормализации ферментативной активности НАД-диафоразы наблюдалась в группе сравнения только в моноцитах, усилившись почти в 10 раз, в нейтрофилах же изменений активности фермента не наблюдалось. Включение в схему лечения имунофана полностью нормализовало активность НАД-диафоразы в нейтрофилах и моноцитах, СЦП реакции при этом, как и в норме, формировался исключительно за счет клеток с активностью «а».

## Цитохимическая активность ферментов в моноцитах у больных ХГСО

| Фермент | Группы обследованных | Степень реакции |           |           | СЦП        |
|---------|----------------------|-----------------|-----------|-----------|------------|
|         |                      | а               | б         | в         |            |
| СДГ     | До лечения           | 0               | 0         | 3,02±0,01 | 9,06±0,01  |
|         | Станд. терапия       | 7,90±0,03       | 0         | 3,36±0,04 | 10,81±0,02 |
|         | + Имунофан           | 22,03±0,01      | 0         | 0         | 22,03±0,01 |
|         | Норма                | 20,02±0,01      | 0         | 0         | 20,02±0,01 |
| ЛДГ     | До лечения           | 0               | 0         | 3,30±0,01 | 9,90±0,02  |
|         | Станд. терапия       | 7,90±0,03       | 0         | 2,98±0,01 | 8,94±0,01  |
|         | + Имунофан           | 16,71±0,01      | 0         | 0         | 16,71±0,01 |
|         | Норма                | 15,16±0,04      | 0         | 0         | 15,16±0,04 |
| Г-6-ФДГ | До лечения           | 0               | 0         | 2,68±0,07 | 8,04±0,07  |
|         | Станд. терапия       | 0               | 0         | 3,92±0,04 | 11,76±0,04 |
|         | + Имунофан           | 18,0±0,07       | 0         | 0         | 18,0±0,07  |
|         | Норма                | 15,60±0,04      | 0         | 0         | 15,60±0,04 |
| НАД     | До лечения           | 0               | 0         | 3,21±0,07 | 9,63±0,03  |
|         | Станд. терапия       | 94,12±0,02      | 0         | 0         | 94,12±0,02 |
|         | + Имунофан           | 96,20±0,04      | 0         | 0         | 96,20±0,04 |
|         | Норма                | 97,0±0,02       | 3,80±0,02 | 0         | 106,2±0,02 |
| НАДФ    | До лечения           | 0               | 0         | 8,04±0,07 | 24,12±0,06 |
|         | Станд. терапия       | 23,14±0,02      | 0         | 0         | 23,14±0,02 |
|         | + Имунофан           | 22,89±0,02      | 0         | 0         | 22,89±0,02 |
|         | Норма                | 10,20±0,21      | 0         | 0         | 10,20±0,21 |
| АЭ      | До лечения           | 0               | 0         | 7,82±0,07 | 23,23±0,07 |
|         | Станд. терапия       | 49,16±0,04      | 0         | 3,92±0,04 | 49,16±0,04 |
|         | + Имунофан           | 56,04±0,07      | 0         | 0         | 56,04±0,07 |
|         | Норма                | 54,17±0,05      | 0         | 0         | 54,17±0,05 |
| БЭ      | До лечения           | 0               | 0         | 3,21±0,07 | 9,63±0,03  |
|         | Станд. терапия       | 89,11±0,03      | 0         | 3,92±0,04 | 89,11±0,03 |
|         | + Имунофан           | 100,0±0,07      | 0         | 0         | 100,0±0,07 |
|         | Норма                | 96,17±0,02      | 4,08±0,03 | 0         | 108,2±0,02 |

Примечание: Серым цветом выделены показатели СЦП статистически значимо отличающиеся от нормы ( $p < 0,05$ ).

Активность НАДФ-диафразы в нейтрофилах была ниже нормы –  $51,12 \pm 0,01$  ( $p < 0,05$  к норме), в моноцитах выше нормы более чем в 2 раза –  $24,12 \pm 0,06$  ( $p < 0,05$  к норме). При этом если у здоровых преобладали клетки

«а», то у больных ХГСО СЦП формировался только клетками активности «в». Стандартная терапия несколько усиливала активность фермента в нейтрофилах ( $66,04 \pm 0,4$ ), не меняя его активности в моноцитах ( $23,14 \pm 0,02$ ) (Рисунок 9). У больных основной группы в нейтрофилах активность НАДФ-диафоразы полностью нормализовывалась за счет восстановления процента реагирующих клеток. Имунофан почти не менял показатели активности фермента, СЦП в основной группе был схож с показателем в контрольной группе.

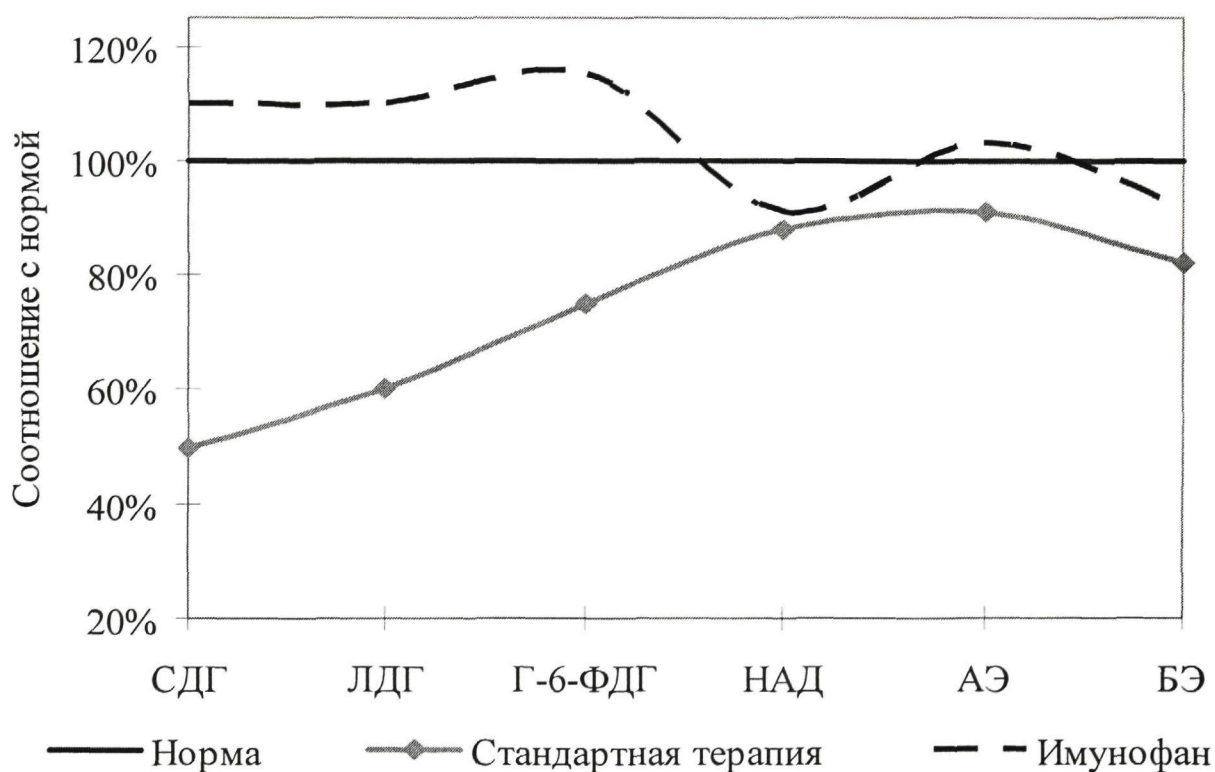


Рисунок 9. Степень отклонения цитохимической активности ферментов моноцитов у больных ХГСО от нормальных показателей в зависимости от схемы проведенной терапии

При ХГСО в фагоцитах периферической крови активность АЭ резко снижалась: в нейтрофилах до  $6,75 \pm 0,01$  (норма  $24,85 \pm 0,02$ ;  $p < 0,01$ ), в моноцитах - до  $23,23 \pm 0,07$  (норма  $54,17 \pm 0,05$ ;  $p < 0,05$ ). СЦП обуславливался только за счет клеток степени «в». Общепринятое лечение в 2 раза усиливало активность АЭ в обеих группах клеток. Однако, к моменту завершения курса терапии у больных группы сравнения показатели, как и до лечения, были ниже нормы ( $p < 0,05$ ), а

СЦП формировался, в том числе, за счет клеток «в». Комбинированное лечение с применением имунофана восстанавливало активность фермента за счет клеток «а», при этом показатели активности АЭ у больных основной группы даже несколько превышали норму.

Аналогичные изменения обнаружены и в цитохимической активности БЭ. До лечения показатели активности фермента были резко пониженными как в нейтрофилах – в 4,8 раз ( $p < 0,01$ ), так и моноцитах – в 11,2 раза ( $p < 0,01$ ). У больных, получивших только стандартную терапию, к концу медикаментозного курса возрастала активность фермента и в нейтрофилах, и в моноцитах. Однако эти показатели были значительно ниже нормы. СЦП реакции к концу курса традиционного лечения формировался только клетками высокой степени активности. Отмечено полное восстановление активности фермента за счет нормализации процента положительно реагирующих клеток при использовании в лечении имунофана: в нейтрофилах – до  $96,03 \pm 0,05$ , в моноцитах – до  $100 \pm 0,07$ .

Благоприятный эффект использования имунофана в послеоперационном периоде у больных эпителимпанитом был замечен не только в восстановлении иммунологического статуса, но и в позитивных клинических изменениях. У большинства пациентов к моменту выписки из стационара (8-12 сутки) экссудация из послеоперационной полости носила уже скудный характер, начали появляться участки эпидермизации.



## 7.2. Микробиологическая эффективность применения имунофана после санирующей операции на ухе

Имунофан использован нами и в качестве препарата, пролонгирующего действие антибиотиков, назначенных в послеоперационном периоде. Микробиологическая эффективность иммунокоррекции исследована у 80 больных второй и третьей клинической групп, которым имунофан вводился в послеоперационном периоде. Больные распределены в две группы по 40 человек в зависимости от применяемой схемы лечения. Контроль микробиоценоза полостей среднего уха проводился перед выпиской, через 3 недели после выписки, через 1,5 и 3 месяца после выписки (Таблица 25).

Таблица 25

Микробиологические результаты послеоперационного лечения  
больных ХГСО в зависимости от применения имунофана

|                                     | Срок наблюдения  | Стандартная терапия (n=40) |      |          | Применение имунофана (n=40) |      |          | p     |
|-------------------------------------|------------------|----------------------------|------|----------|-----------------------------|------|----------|-------|
|                                     |                  | n                          | %    | $\sigma$ | n                           | %    | $\sigma$ |       |
| Нет роста микрофлоры                | Перед выпиской   | 30                         | 75,0 | 6,85     | 38                          | 95,0 | 3,45     | >0,05 |
|                                     | Через 3 недели   | 23                         | 57,5 | 7,82     | 32                          | 80,0 | 6,32     | >0,05 |
|                                     | Через 1,5 месяца | 4                          | 10,0 | 4,74     | 16                          | 40,0 | 7,75     | <0,05 |
|                                     | Через 3 месяца   | 2                          | 5,0  | 3,45     | 3                           | 7,5  | 4,16     | >0,05 |
| Сапрофитизирующая микрофлора        | Перед выпиской   | 0                          | 0    | 0        | 0                           | 0    | 0        |       |
|                                     | Через 3 недели   | 7                          | 17,5 | 6,01     | 3                           | 7,5  | 4,16     | >0,05 |
|                                     | Через 1,5 месяца | 15                         | 37,5 | 7,65     | 18                          | 45,0 | 7,87     | >0,05 |
|                                     | Через 3 месяца   | 17                         | 42,5 | 7,82     | 20                          | 50,0 | 7,91     | >0,05 |
| Патогенная микрофлора               | Перед выпиской   | 10                         | 25,0 | 6,85     | 2                           | 5,0  | 3,45     | >0,05 |
|                                     | Через 3 недели   | 10                         | 25,0 | 6,85     | 5                           | 12,5 | 5,23     | >0,05 |
|                                     | Через 1,5 месяца | 21                         | 52,5 | 7,90     | 6                           | 15,0 | 5,65     | <0,05 |
|                                     | Через 3 месяца   | 21                         | 52,5 | 7,90     | 17                          | 42,5 | 7,82     | >0,05 |
| Рецидив в первый год после операции |                  | 11                         | 27,5 | 7,06     | 4                           | 10,0 | 4,74     | <0,05 |

Примечание: статистически значимые различия при  $p < 0,05$  выделены.

У 10 больных (25,0%), получивших общепринятую противовоспалительную терапию, при выписке из стационара сохранялся высеv патогенной микрофлоры из полостей среднего уха. При использовании имунофана у 95,0% больных при выписке из стационара роста микрофлоры не получено, у 2 пациентов сохранился умеренный рост золотистого стафилококка.

Динамический микробиологический контроль показал снижение доли пациентов без высева микрофлоры в группе со стандартной терапией: через 3 недели после выписки до 57,5%, через 1,5 месяца – до 10,0%, через 3 месяца до 5,0%. В то же время применение имунофана позволило сохранить высокий санирующий результат лечения до 1,5 месяцев у 40,0% пациентов ( $p < 0,05$ ).

Микробиологический результат стандартной терапии у большинства пациентов сохранялся в течение 3-х недель. К этому сроку у 7 пациентов обнаружен рост сапрофитов, доля пациентов с ростом патогенной микрофлоры не увеличилась. Через 1,5 месяца наблюдения возрастает в 2 раза доля пациентов с высеvом сапрофитирующих и патогенных микроорганизмов – 37,5% и 52,5% соответственно. Через 3 месяца у 42,5% больных высевалась сапрофитирующая флора, у 52,5% - патогенная. Это отразилось и на клиническом течении заболевания – у четверти наблюдаемых больных (27,5%), получивших традиционную терапию, в течение первого года после операции возникло воспаление в трепанационной полости. Этиологическим фактором рецидива воспаления у них были патогенные ассоцианты (*S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Str. pneumonia*), которые высевались перед операцией и в ранние сроки после нее.

У пациентов, получивших антибактериальное и противовоспалительное лечение, усиленное имунофаном, микробиологический результат лечения был сохранен до 1,5 месяцев после выписки из стационара: у 40,0% роста микрофлоры не получено, у 45,0% больных высевались малопатогенные сапрофиты. Высев более агрессивной микрофлоры получен лишь у 6 (15,0%) пациентов ( $p < 0,05$ ). К 3 месяцу наблюдения результативность применения имунофана снизилась: доля пациентов с высеvом сапрофитирующей микрофлоры увеличилась до 50,0%, патогенной до 42,5%. В то же время у этих больных степень рос-

та на питательных средах в большинстве случаев была умеренной или незначительной, а в микробном симбиозе доминировали непатогенные или малопатогенные возбудители над патогенными. Клинически это выразилось в стойкой ремиссии у большинства пациентов. Рецидив хронического воспаления возник у 4 (10,0%) больных.

Иллюстрацией эффективности применения имунофана могут служить выписки из историй болезни (примеры 3, 4):

*Пример 3: Больной Б., 1982 года рождения, госпитализирован в отоларингологическое отделение 24.02.05 г. (история болезни №2996) с жалобами на боль в правом ухе, обильное гноеечение из него с резким гнилостным запахом, отсутствие слуха на правое ухо. Болен с детства. В 1997 году по экстренным показаниям выполнена радикальная операция на правом ухе, во время которой вскрыт эпидуральный абсцесс. После первой операции ремиссии ХГСО так и не наступало, продолжались гнойные выделения из правого уха, по поводу чего неоднократно лечился в стационаре с кратковременным клиническим улучшением. Инструментальное и рентгенологическое обследование показало, что на фоне разобщения полостей правого уха у больного продолжался воспалительный процесс височной кости с формированием холестеатомы. В мазке из правого уха обнаружен обильный рост *S. aureus*, умеренный рост *Pseudomonas aeruginosa*, колоний *Proteus vulgaris* и *Enterococcus faecalis*. 3.03.2005 под эндотрахеальным наркозом заушным способом выполнена saniрующая реоперация на правом ухе по «открытому» способу. Удалена большая холестеатома, кариозно измененная кость, грануляции, обнаружены деструктивные костные дефекты с обнажением твердой мозговой оболочки средней черепной ямки и сигмовидного синуса. Все патологическое удалено до здоровой кости. Для увеличения фронта эпидермизации из заушной области взят кожный лоскут на питающей ножке, уложенный на дно мастоидальной полости с прикрытием костных дефектов (Патент РФ №2316269 от 10.02.2008 г.). Послеоперационный период протекал гладко. Получил курс системной и местной антибактериальной терапии. В схему послеоперационного лечения включен имунофан,*

который вводился по 1 мл внутримышечно через день (5 инъекций). В контрольном мазке из уха перед выпиской роста микрофлоры не получено. При контрольном осмотре через 1,5 и 3 месяца после операции – полная эпидермизация полостей среднего уха, полости очистились, экссудата в них нет. При микробиологическом исследовании через 3 месяца - в полостях среднего уха обнаружены колонии *S. saprophiticus* и *S. epidermidis*. Наблюдение в катамнезе в течение 3 лет – обострений эптитимпанита не зарегистрировано.

Пример 4: Больная Ю., 1962 года рождения, страдает левосторонним хроническим гнойным средним отитом с детства. Неоднократно проходила курс консервативной противовоспалительной терапии с временным клиническим улучшением. Последняя госпитализация 9.11.2005 г. (история болезни №18207) в связи с продолжающейся обильной, с резким гнилостным запахом, отореей и возникшим за три дня до госпитализации парезом лицевого нерва. При отоскопии: AD – без патологии. AS – в наружном слуховом проходе обильное гнойное отделяемое с гнилостным запахом. Барабанная перепонка рубцово изменена, гиперемирована, визуализируется субтотальный краевой дефект. Слух ШР: AD = 6 м, AS = 1,5 м. На КТ височных костей на фоне склеротического типа строения левого сосцевидного отростка определяется деструктивная полость с секвестрацией. При микробиологическом обследовании из полостей среднего уха высеяны ассоциации *Str. pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* и грибов рода *Candida*. Санирующая операция выполнена заушным подходом по «открытому» способу с тимпанопластикой. Во время операции удалены кариозные и холестеатомные массы, обнаружен обнаженный лицевой нерв, который прикрыт лоскутом на питающей ножке, выкроенным из кожи заушной области (Патент РФ №2316269 от 10.02.2008 г.). Послеоперационный период гладкий. Получив курс местной и системной антибиотикотерапии, усиленной внутримышечным введением имунофана, больная на 11 сутки выписана из стационара с незначительными явлениями пареза лицевого нерва. При микробиологическом исследовании перед выпиской в послеоперационной полости обнаружены незначительный рост *Str. Pyogenes* и



*Proteus vulgaris*. Контрольный осмотр через 1,5 месяца: полость среднего уха сухая, близка к полной эпидермизации, неотимпанальная мембрана в удовлетворительном состоянии, явления пареза лицевого нерва исчезли, шепотная речь на оперированное ухо 4,5 метра, в мазках из уха обнаружен умеренный рост *S. saprophiticus*.

Анализ проведенных исследований показал, что хронический воспалительный процесс в височной кости и хирургическая травма резко угнетают иммунореактивность. Включение в схему терапии имунофана позволило нормализовать показатели иммунограммы, цитокинов и активности ферментов фагоцитов у больных эптитимпанитом, улучшить клиническое течение послеоперационного периода, а также способствовало быстрому очищению полостей среднего уха от патогенной микрофлоры, сохранению высокой степени микробиологической «чистоты» до сроков, необходимых для завершения эпидермизации.

## **Глава 8. Хирургические способы реабилитации больных хроническим гнойным средним отитом**

### **8.1. Анализ проявлений рецидива хронического гнойного среднего отита после saniрующих операций на ухе**

Проанализированы патологические изменения при рецидиве ХГСО у 45 больных после различных вариантов saniрующих операций на ухе. Оценивалась степень эпидермизации послеоперационной полости, наличие продуктивных элементов, избыточное рубцевание с разобщением послеоперационной полости, формирование холестеатомы и деструктивных изменений. Чаще всего у больных диагностировались сочетания патоморфологических изменений, в связи с чем их суммарное количество превысило число обследованных больных.

У 31 из 45 больных с рецидивом ХГСО после saniрующей операции продолжающийся воспалительный процесс был обусловлен недостаточной хирургической санацией, чаще за счет неполного удаления клеток сосцевидного отростка. Такие патоморфологические изменения одинаково часто встречались как у больных, оперированных ранее по «открытым» методикам (67,7%), так и у перенесших в прошлом saniрующую операцию по «закрытому» типу (71,4%). У обследованных больных несанированные ячейки сосцевидного отростка визуализировались только при современных рентгенологических методиках, на рентгенограммах височных костей в традиционных укладках эти клетки в области чешуи и верхушки сосцевидного отростка маскировались воспалительным экссудатом и продуктивными изменениями. У 14 больных изучены дооперационные рентгенограммы височных костей, полученные из клинического или личных архивов. Оказалось, что предыдущее планирование объема операций соответствовало рентгенологической топике болезни, но отдаленные, особенно верхушечные клетки на снимках не дифференцировались и как следствие в объем операции не входили. С внедрением передовых рентгенологических методик, томограмм с малым шагом, эти латентные зоны стали доступны для ди-

агностики и поводом для ограниченных реопераций. Ретроспективно установлено, что у 9 больных активные манипуляции в сосцевидном отростке в свое время были сужены хирургами в силу индивидуальных топографических особенностей – прилегания сигмовидного синуса и появившегося во время операции венозного кровотечения, атипичного расположения лицевого нерва, деструктивного дефекта верхней стенки с обнажением твердой мозговой оболочки (табл. 26).

Таблица 26

Патоморфологические изменения полостей среднего уха у больных с рецидивом ХГСО после saniрующих операций

| Патоморфологические изменения | «Открытый» вариант<br>n = 31 |      | «Закрытый» вариант<br>n = 14 |      | p     |
|-------------------------------|------------------------------|------|------------------------------|------|-------|
|                               | n                            | %    | N                            | %    |       |
| Неполная эпидермизация        | 20                           | 64,5 | 0                            | 0    |       |
| Сохраненные клетки            | 21                           | 67,7 | 10                           | 71,4 | >0,05 |
| Продуктивные элементы         | 5                            | 16,1 | 2                            | 14,2 | >0,05 |
| Избыточное рубцевание         | 6                            | 19,3 | 4                            | 28,6 | >0,05 |
| Рецидив холестеатомы          | 3                            | 9,7  | 9                            | 64,2 | <0,05 |
| Деструктивные изменения       | 4                            | 12,9 | 9                            | 64,2 | <0,05 |

Избыточное рубцевание мастоидальной полости констатировано у 6 (19,3%) больных, прооперированных ранее «открытыми» способами, и у 4 (28,6%) - «закрытыми». Сформировавшаяся рубцовая ткань разобщала послеоперационную полость, затрудняя ее дренирование и пневматизацию. У этих пациентов перед ранее проведенной операцией не был изучен общехирургический анамнез, не выявлена склонность к развитию избыточных рубцов, не проведена профилактика их образования.

У 7 больных выявлено разрастание в трепанационных полостях грануляционной ткани. Такие изменения были или у больных с большими трепанаци-

онными полостями и с недостаточным эпидермальным их покрытием при традиционных видах кожной пластики наружного слухового прохода (5 человек оперированных по «открытым» методикам), или у пациентов, оперированных по «закрытым» методикам (2 человека) с сопутствующими декомпенсированными соматическими состояниями (сахарный диабет, туберкулез), ухудшающими репаративные процессы.

Неполная эпидермизация трепанационных полостей выявлена у 20 (64,5%) человек, оперированных ранее по «открытым» методикам. Почти у всех она сочеталась с недовскрытием воздухоносных клеток сосцевидного отростка, открытой слуховой трубой, явлениями мукозита, и, как следствие, с продуктивными и деструктивными изменениями. Это побудило к поиску новых хирургических приемов для ускорения эпидермизации и профилактики «болезни трепанационной полости». После завершения saniрующего этапа реоперации выполняли кожную пластику мастоидальной послеоперационной полости (Патент РФ №2316269 от 26.01.2006 г.). По данной методике было прооперировано 14 больных из этой группы, и у 13 (92,8%) из них удалось добиться хорошей эпидермизации послеоперационной полости и стойкой ремиссии.

Деструктивные изменения и рецидив холестеатомы чаще ( $p < 0,05$ ) наблюдались у больных, оперированных «закрытыми» способами. Распространенные изменения и наличие осложнений у 11 из 14 человек этой группы побудили к выполнению saniрующей реоперации по «открытому» типу. Обнаружение при saniрующей реоперации неизменной задней стенки наружного слухового прохода на фоне склеротического типа строения сосцевидного отростка и малых размеров мастоидальной полости создавало предпосылки для мастоидопластики. В качестве материала, заполняющего трепанационную костную полость, использовали лоскут на питающей ножке, сформированный из височной мышцы (Патент РФ №2355369 от 03.05.2007 г.).

Таким образом, при рецидиве ХГСО после saniрующей операции у больных, оперированных по «открытым» методикам, из патоморфологических изменений наиболее часто (64,5%) выявлялась неполная эпидермизация трепана-

ционной полости. Это побудило к совершенствованию хирургических приемов для ускорения эпидермизации и профилактики «болезни оперированного уха».

При рецидиве ХГСО после «закрытых» санирующих операций чаще выявлялись холестеатома и деструктивные изменения на фоне несанированных клеток сосцевидного отростка. Санирующая реоперация у этой группы больных не исключала мастоидопластику с использованием в качестве материала, заполняющего трепанационную полость, лоскута на питающей ножке, сформированного из височной мышцы.

## **8.2. Авторские способы хирургического лечения больных хроническим гнойным средним отитом**

Продолжающийся воспалительный процесс височной кости у ряда больных ХГСО после проведенной saniрующей операции послужил поводом для поиска новых вариантов хирургического лечения ХГСО с учетом индивидуальных анатомических особенностей. При пневматическом типе строения сосцевидного отростка было стремление сделать трепанационную полость доступной для качественного ухода, облегчения лечения при рецидивах, недопущения попадания экссудата при их развитии в барабанную полость.

Операцию выполняли следующим образом: под интубационным наркозом производили разрез кожи и мягких тканей в заушной области по месту прикрепления ушной раковины. Мягкие ткани отсепаровывали, обнажали площадку сосцевидного отростка. Проводили трепанацию сосцевидного отростка. «Мостик» не сбивали для сохранения фиброзного, а иногда и костного, кольца. Выполняли Т-образную пластику наружного слухового прохода, с формированием двух кожных лоскутов – верхнего и нижнего, которые подшивали кетгутом к надкостнице заушной области (Рисунок 10). Далее под операционным микроскопом после ревизии барабанной полости и удаления патологических элементов, выполняли один из вариантов тимпаноластики. Из задне-верхней стенки наружного слухового прохода формировали кожный лоскут на ножке и им укрывали дефект барабанной перепонки (при небольших перфорациях), либо свободный хрящевой трансплантат (при обширных перфорациях). Для увеличения фронта эпидермизации мастоидальной послеоперационной полости из заушной области выкраивали второй кожный лоскут на питающей ножке шириной около 1 см, с основанием у нижнего угла раны такой длины, чтобы им удалось прикрыть адитус. Выкроенный лоскут укладывали на дно мастоидальной полости до адитуса и фиксировали к нижнему кожному лоскуту, сформированному при пластике наружного слухового прохода. При необходимости лоскутом прикрывали деструктивные дефекты верхней и задней стенок мастоидальной полости (Рисунок 11). На заушную рану послойно накладывали узло-



вые швы. Основание кожного лоскута дезэпителизировали для предотвращения образования свища. Таким образом, формировали мастоидальную полость, изолированную от барабанной полости, но открывающуюся в наружный слуховой проход. Звукопроводение при этом улучшалось за счет удаления патологических элементов из барабанной полости и выполнения тимпаноластики.

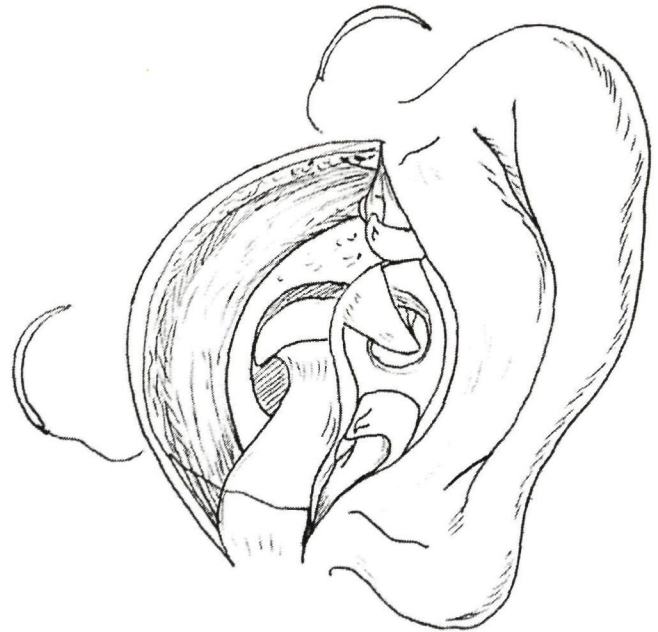
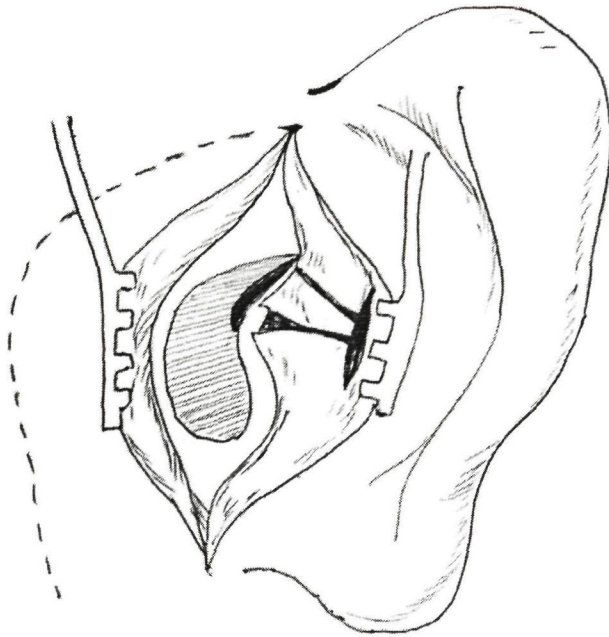


Рисунок 10. Схема формирования кожных лоскутов при санирующей операции по «открытому» способу

Рисунок 11. Схема укладывания сформированных кожных лоскутов на питающих ножках

При возможных обострениях воспаления экссудат выделялся непосредственно в наружный слуховой проход, минуя барабанную полость и, как следствие, сохранялась звукопроводящая система.

При выполнении предложенного оперативного вмешательства удавалось достичь:

- полноценной санации сосцевидного отростка
- хорошего обзора послеоперационной полости при отоскопии, за счет максимального удаления задне-верхней стенки наружного слухового прохода
- полной и быстрой эпидермизации послеоперационной полости, позволяющей сократить сроки реабилитации и уменьшить частоту рецидивов



- разобщения мастоидальной и барабанной полостей, что предотвращало попадания экссудата в барабанную полость из сосцевидного отростка, где наиболее часто проявляются рецидивы
- стойкого эффекта функциональной операции, так как даже при обострениях элементы звукопроводения были защищены.

Предложенный авторский способ (Патент РФ №2316269 от 26.01.2006 г.) использован в лечении и реабилитации 59 больных эптитимпанитом, в том числе 22 из них были госпитализированы с рецидивом ХГСО после ранее выполненной санирующей операции. В группу сравнения вошли 75 больных эптитимпанитом, которым выполнены «открытые» операции на ухе по обычной методике.

При склеротическом типе строения сосцевидного отростка, малых размерах трепанационной полости и относительной сохранности звукопроводящей системы создавались предпосылки для мастоидопластики. В качестве материала, заполняющего трепанационную костную полость, нами использовался лоскут на питающей ножке, сформированный из височной мышцы.

Для изучения возможности формирования такого лоскута и применения его для мастоидопластики на секционном материале были исследованы анатомические особенности височной мышцы в зависимости от строения черепа. Оценивали длину, ширину и кровоснабжение формируемого лоскута у 17 секционных объектов (4 брахицефалов, 8 нормоцефалов и 5 долихоцефалов). Установили, что максимально возможная длина формируемого мышечного лоскута колебалась от 6,9 см до 8,1 см и зависела не от типа строения черепа, а от пола и возраста. Даже при минимальной длине лоскута его с запасом хватало для полного заполнения мастоидальной полости. Кроме того, в более чем 70% случаев в задней трети мышцы обнаруживали магистральный кровеносный сосуд *a.temporalis profundae*, топографически соответствовавший формируемой ножке.

Мастоидопластику выполняли следующим образом: под интубационным наркозом производили разрез кожи и мягких тканей в заушной области по месту прикрепления ушной раковины. Мягкие ткани отсепаровывали, обнажали площадку сосцевидного отростка. Проводили трепанацию сосцевидного отростка.

Выполняли saniрующий этап операции с удалением патологически измененных тканей, формированием мастоидальной послеоперационной полости и сохранением задней стенки наружного слухового прохода («закрытый» вариант санирующей операции). Проводили ревизию барабанной полости и звукопроводящей цепи. Санирующий этап завершали одним из типов тимпанопластики. Далее выполняли линейный разрез кожи в проекции височной мышцы по ходу ее волокон, на 1,5 – 2,0 см выше заушного разреза, длиной 4 – 5 см. Под поверхностной фасцией оба разреза объединяли. Из задней 1/3 височной мышцы формировали лоскут на питающей ножке длиной 5 – 7 см в зависимости от операционной ситуации и шириной, соответствующей ширине мастоидальной полости (Рисунок 12). Лоскут разворачивали, проводили под поверхностной фасцией и укладывали в мастоидальную полость. Для профилактики его «выскакивания» мышечный лоскут подшивали к мягким тканям заушной области (Рисунок 13). Раны ушивали послойно наглухо.

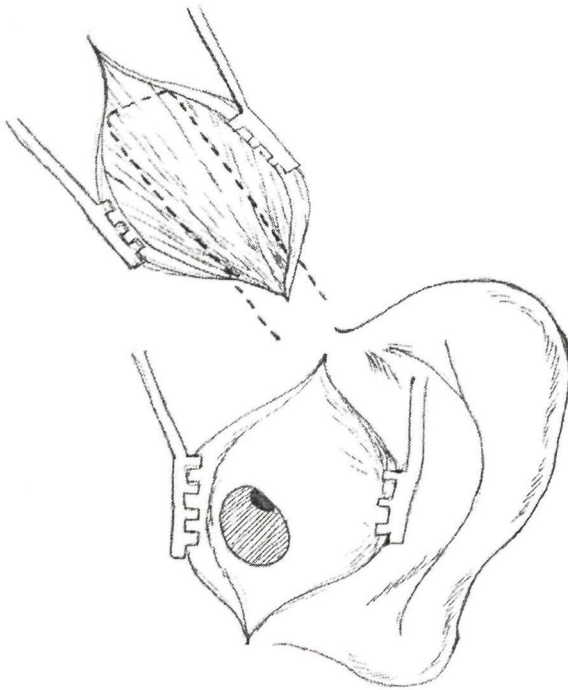


Рисунок 12. Схема формирования мышечного лоскута при мастоидопластике

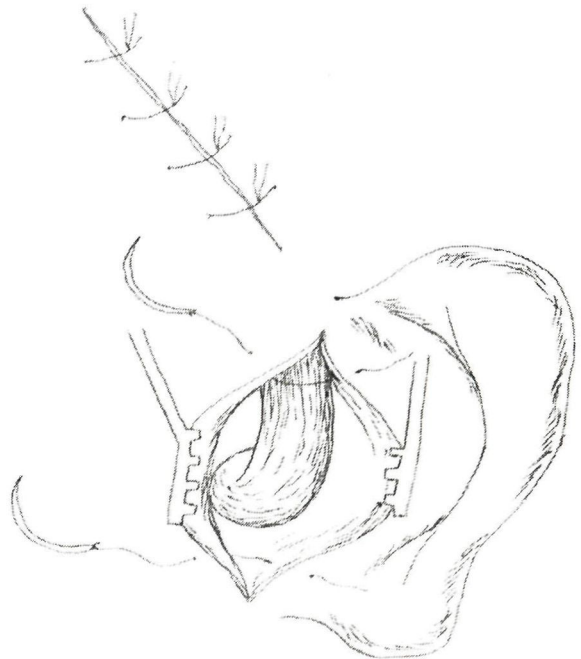


Рисунок 13. Схема укладывания сформированного мышечного лоскута при мастоидопластике

Описанная методика использована при лечении и реабилитации 19 больных ХГСО, в том числе у 3 больных при проведении реоперации на ухе (Патент РФ №2355369 от 03.05.2007 г.)

При выполнении предложенного способа мастоидопластики удавалось достичь:

- полного заполнения мастоидальной полости височной мышцей на питающей ножке, что не требовало дополнительных приемов мастоидопластики
- хорошей подвижности мышечного лоскута на питающей ножке, который легко разворачивался и укладывался в сформированную послеоперационную полость
- за счет анатомо-топографических параметров выкраивания мышечного лоскута достаточной толщины и длины, как того требовала операционная ситуация
- функциональности и хорошей адаптации лоскута, обеспеченную достаточным его питанием
- улучшения микроциркуляции в оперированном ухе за счет хорошей васкуляризации мышечного лоскута, что создавало благоприятные условия для регенерации и формирования микробиоценоза
- сокращения мышечного лоскута при жевательной активности, выталкивания раневого экссудата в барабанную полость, а затем через слуховую трубу в носоглотку, предотвращая застой экссудата и возможность развития воспаления
- возможности прикрытия мышечным лоскутом костных деструктивных дефектов обнажающих оболочки мозга, предотвращая образование менингеальных грыж.

Вышеперечисленное особенно важно при лечении больных, динамическое наблюдение за которыми трудновыполнимо, и сохранение у них мастоидальной полости, из-за невозможности контроля за ней, предопределяет развитие «болезни оперированного уха».

### 8.3. Клинико-морфологическая и функциональная эффективность хирургического лечения больных хроническим гнойным средним отитом

Эффективность оперативного лечения оценивали по клинико-морфологическим и функциональным результатам. Первичные результаты рассматривали через 2 месяца, отдаленные – через год после проведенного лечения. Клинико-морфологические результаты трактовали как хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные. К функциональным показателям относили изменение слуха в сравнении с исходными данным тональной аудиометрии и уменьшение костно-воздушного интервала.

Через два месяца после проведенной «открытой» операции результат лечения удалось проследить у 71 человека, оперированных по стандартной методике и у 56, оперированных модифицированным способом, через год операции - у 64 человека и 52 человек соответственно (Таблица 27).

Таблица 27

Результаты хирургического лечения больных ХГСО,  
оперированных по «открытым» методикам

| Результат            | «Открытая» операция<br>на ухе по обычной ме-<br>тодике, n=75 |      |                                           |      | Авторский способ «от-<br>крытой» операции на<br>ухе, n=59 |      |                                           |      |
|----------------------|--------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------|------|-----------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------|------|
|                      | Через 2<br>мес. после<br>операции,<br>n=71                   |      | Через год<br>после опе-<br>рации,<br>n=64 |      | Через 2<br>мес. после<br>операции,<br>n=56                |      | Через год<br>после опе-<br>рации,<br>n=52 |      |
|                      | n                                                            | %    | n                                         | %    | N                                                         | %    | n                                         | %    |
| Хороший              | 57                                                           | 80,2 | 37                                        | 57,8 | 46                                                        | 82,1 | 41                                        | 78,8 |
| Удовлетворительный   | 10                                                           | 14,1 | 15                                        | 23,4 | 7                                                         | 12,5 | 8                                         | 15,3 |
| Неудовлетворительный | 4                                                            | 5,6  | 12                                        | 18,7 | 3                                                         | 5,4  | 3                                         | 5,8  |

Хорошие клинико-морфологические итоги хирургического лечения в ранние сроки после операции в обеих группах были почти одинаковы – 80,2% и 82,1%. Через год после операции число больных с хорошим эффектом обычной «открытой» операции на ухе сократилось до 57,8% ( $p<0,05$ ), в три раза выросло число больных с неудовлетворительными результатами, обусловленные неполной эпидермизацией и возобновлением гнойного воспаления ( $p<0,05$ ). У больных, оперированных авторским способом, удалось достичь стойкого saniрующего эффекта: через год после операции доля больных с хорошими, удовлетворительными и неудовлетворительными результатами практически не изменилась. Динамическое наблюдение за больными в течение 3-х лет показало сохранение результатов хирургического лечения.

Через 2 месяца после обычной «открытой» операции на ухе улучшение слуха отмечено у 55 (77,4%) из 71 прооперированного, у 32,4% из них прирост слуха был не менее 20 дБ. У 14 (19,7%) пациентов в эти сроки после операции уменьшения костно-воздушного интервала не отмечено, у 2 слух ухудшился. Через год функциональные результаты лечения удалось сохранить только у 59,1% пациентов, причем доля пациентов со значительным улучшением слуха сократилась до 14% ( $p<0,05$ ), у 10% пациентов костно-воздушный интервал вернулся к дооперационному уровню. Средние цифры костно-воздушного интервала у этих больных через 2 месяца после операции составляли  $17,1\pm4,9$  дБ ( $p<0,05$  к дооперационному –  $31,1\pm5,9$  дБ), через год после операции –  $25,3\pm7,2$  дБ (Таблица 28).

У больных эптитимпанитом, оперированных по авторской «открытой» методике, через 2 месяца после операции соотношение функциональных результатов отличалось от группы сравнения незначимо. При контрольном аудиологическом обследовании через год после операции отмечено сохранение количества пациентов (34,6%) с улучшением слуха более 20 дБ по сравнению с ранним послеоперационным периодом. Костно-воздушный интервал сохранился уменьшенным у 35 (67,3%) больных, у 18 (34,6%) из них слух улучшился более чем на 20 дБ ( $p<0,05$  к группе сравнения). Наибольшее улучшение слуха наблюдалось в

зоне речевых частот. Средние цифры костно-воздушного интервала у этих больных через 2 месяца после операции составляли  $15,9 \pm 4,8$  дБ ( $p < 0,05$  к дооперационному –  $31,1 \pm 5,9$  дБ), через год после операции –  $20,9 \pm 6,4$  дБ.

Таблица 28

Функциональные результаты лечения больных ХГСО,  
оперированных по «открытым» методикам

| Пороги<br>воздушного<br>звукопрове-<br>дения | «Открытая» операция на ухе<br>по обычной методике, n=75 |      |                                        |      | Авторский способ «открытой»<br>операции на ухе, n=59 |      |                                      |      |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------|----------------------------------------|------|------------------------------------------------------|------|--------------------------------------|------|
|                                              | Через 2 мес.<br>после опера-<br>ции, n=71               |      | Через год по-<br>сле операции,<br>n=64 |      | Через 2 мес.<br>после опера-<br>ции, n=56            |      | Через год после<br>операции,<br>n=52 |      |
|                                              | n                                                       | %    | n                                      | %    | n                                                    | %    | n                                    | %    |
| Улучшение                                    | 55                                                      | 77,4 | 42                                     | 65,6 | 40                                                   | 71,4 | 35                                   | 67,3 |
| + 21 – 30 дБ                                 | 23                                                      | 32,4 | 9                                      | 14,0 | 21                                                   | 37,5 | 18                                   | 34,6 |
| + 10 – 20 дБ                                 | 32                                                      | 45,1 | 33                                     | 51,5 | 19                                                   | 33,9 | 17                                   | 32,7 |
| Без перемен                                  | 14                                                      | 19,7 | 19                                     | 29,6 | 14                                                   | 25,0 | 15                                   | 28,8 |
| Ухудшение                                    | 2                                                       | 2,8  | 3                                      | 4,6  | 2                                                    | 3,6  | 2                                    | 3,8  |

Ухудшение слуха у больных, оперированных по «открытым» методикам, не зависели от выбора способа операции и в основном было связано со сложностями технического плана по реконструкции звукопроводящей системы, а также появлением сенсоневрального компонента тугоухости. В сроки до 3 лет прослеживалось незначительное снижение слуха у части больных по сравнению с уровнем, достигнутым в течение первого года после операции.

Иллюстрацией эффективности авторского способа «открытой» операции на ухе могут служить следующие выписки из историй болезни (примеры 5, 6):

*Пример 5: Больная Г., 1961 года рождения поступила в отоларингологическое отделение 12.03.2005 (история болезни №3858) с жалобами на сильную боль в правом ухе, гноетечение из него, повышение температуры тела. Больна с детства, обострения в 1-2 раза в год. В 2003 году выполнена общеполостная операция на левом среднем ухе. Диагноз: Обострение правостороннего эпи-*

тимпанита. Состояние после хирургического лечения на левом среднем ухе. При отоскопии: AD – в наружном слуховом проходе умеренное гнойное отделяемое с резким гнилостным запахом. Барабанная перепонка рубцово изменена, гиперемирована. В задне-верхнем квадранте дефект до 3 мм в диаметре. AS – в полостях среднего уха состояние после радикальной операции. Полости среднего уха чистые, сухие, эпидермизация полная. Слух: ШР – AD 3,0 м, AS – 0,5 м. На аудиограмме понижение слуха на оба уха по смешанному типу костно-воздушный интервал в диапазоне разговорных частот: справа 25 – 30 дБ, слева 40 – 50 дБ. При рентгенографии височных костей по Шюллеру и Майеру и КТ височных костей на фоне склеротического строения правого сосцевидного отростка обнаружены значительные деструктивные изменения в клетках сосцевидного отростка и антруме. Учитывая локализацию деструктивных изменений и необходимость сохранения социально адекватного слуха, оперативное вмешательство выполнено по описанной выше методике 22.03.05 г. Операционные находки соответствовали рентгенологическому описанию – кариозно-измененная кость сосцевидного отростка, деструктивная полость, грануляции. Холестеатома не обнаружена. Перфорация барабанной перепонки, после ревизии барабанной полости и удаления патологически измененной ткани, прикрыта хрящевым трансплантатом и кожным лоскутом на ножке из задне-верхней стенки наружного слухового прохода. Послеоперационный период протекал гладко. Тампоны из мастоидальной полости удалены на 4-е сутки, швы с послеоперационной раны – на 7-е. Выписана 1.04.05 на амбулаторное наблюдение. Наблюдалась в динамике в течение 6-ти месяцев. Почти полная эпидермизация мастоидальной полости и ее очищение констатированы через три недели. Дефект барабанной перепонки закрылся полностью. Слух улучшился по шепотной речи на 1 метр, по аудиограмме на разговорные частоты на 10-15 дБ.

Пример 6: Больной А., 1982 года рождения, страдает хроническим гнойным средним отитом с детства. Неоднократно проходил курс консервативной антибактериальной и противовоспалительной терапии с временным клиниче-



ским улучшением. Впервые госпитализирован в отоларингологическое отделение 20.09.04. При отоскопии: AD – в наружном слуховом проходе незначительное слизисто-гнойное отделяемое с гнилостным запахом. Барабанная перепонка рубцово изменена, гиперемирована, в передне-верхнем квадранте дефект до 2 мм в диаметре. AS – в наружном слуховом проходе сухо. Барабанная перепонка незначительно гиперемирована в передне-верхнем квадранте дефект до 3 мм в диаметре. Слух ШП: AD=AS 4 м. На аудиограмме снижение слуха на оба уха по типу нарушения звукопроводения, костно-воздушный интервал в диапазоне разговорных частот 15-25 дБ. На рентгенограммах и КТ височных костей на фоне пневматических сосцевидных отростков определяются деструктивные полости, больше выраженные слева. По выше описанной методике выполнены saniрующие операции с обеих сторон. Первой, учитывая имеющееся обострение - на правом ухе 28.09.04 г. (история болезни №15532), второй - на левом ухе 7.04.05 г. (история болезни №5261). При обеих операциях после ревизии барабанной полости выполнена тимпанопластика с применением лоскута на ножке из кожи задне-верхней стенки наружного слухового прохода. Динамическое наблюдение в течение полугода. Эпидермизация мастоидальных полостей завершилась через три недели, дефекты барабанных перепонки закрылись. При осмотре через 2 года - послеоперационные мастоидальные полости чистые, эпидермизация полная, дефектов барабанных перепонки нет. Слух ШП: AD=AS - 5,5 метров, на аудиограмме костно-воздушный интервал на разговорных частотах исчез. Больной прошел профессиональную комиссию и был принят на работу в органы внутренних дел.

Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения удалось проследить у большинства больных, оперированных по «закрытым» методикам. Хорошие результаты в раннем послеоперационном периоде получены у 80,6% больных, оперированных по «закрытой» методике без мастоидопластики и у 78,9% с мастоидопластикой, удовлетворительные результаты - у 16,1% и 15,7% соответственно. У 2 больных (по 1 в каждой группе) не удалось добиться стой-

кой ремиссии, у них продолжался воспалительный процесс с выделениями из уха и сохранением перфорации барабанной перепонки. При обычных «закрытых» операциях на ухе хороший клинико-морфологический результат сохранился у 55,5% больных ( $p < 0,05$  к результатам через 2 месяца), в 1,5 раза (25,9%) выросла доля пациентов с удовлетворительным результатом, в 6 раз (18,5%) – с неудовлетворительным ( $p < 0,05$  к результатам через 2 месяца) (Таблица 29).

Таблица 29

Результаты хирургического лечения больных ХГСО,  
оперированных по «закрытым» методикам

| Результат            | «Закрытая» операция на ухе без мастоидопластики, n=34 |      |                                |      | «Закрытая» операция с мастоидопластикой n=19 |      |                                |      |
|----------------------|-------------------------------------------------------|------|--------------------------------|------|----------------------------------------------|------|--------------------------------|------|
|                      | Через 2 мес. после операции, n=31                     |      | Через год после операции, n=27 |      | Через 2 мес. после операции, n=19            |      | Через год после операции, n=18 |      |
|                      | n                                                     | %    | n                              | %    | n                                            | %    | n                              | %    |
| Хороший              | 25                                                    | 80,6 | 15                             | 55,5 | 15                                           | 78,9 | 14                             | 77,7 |
| Удовлетворительный   | 5                                                     | 16,1 | 7                              | 25,9 | 3                                            | 15,7 | 3                              | 16,6 |
| Неудовлетворительный | 1                                                     | 3,2  | 5                              | 18,5 | 1                                            | 5,2  | 1                              | 5,5  |

Неудовлетворительный результат спустя 12 месяцев у почти 18,5% больных возникал вследствие атрофии мягких тканей задней стенки наружного слухового прохода и неотимпанального лоскута, вследствие чего начинали образовываться ретракционные карманы. В основном они появлялись у больных с объемной костной полостью в сосцевидном отростке, сформировавшейся в результате кариозного процесса и мероприятий по его устранению. Динамическое наблюдение за пациентами в течение года показало сохранение клинико-морфологических результатов хирургического лечения у больных, оперированных с мастоидопластикой.

В ближайшем послеоперационном периоде различий в функциональных результатах «закрытых» операций в зависимости от выполнения мастоидопластики не выявлено (Таблица 30).

Таблица 30

Функциональные результаты лечения больных ХГСО,  
оперированных по «закрытым» методикам

| Пороги воздушного звукопроводения | «Закрытая» операция на ухе без мастоидопластики, n=34 |      |                                |      | «Закрытая» операция с мастоидопластикой, n=19 |      |                                |      |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------|------|--------------------------------|------|-----------------------------------------------|------|--------------------------------|------|
|                                   | Через 2 мес. после операции, n=31                     |      | Через год после операции, n=27 |      | Через 2 мес. после операции, n=19             |      | Через год после операции, n=18 |      |
|                                   | n                                                     | %    | n                              | %    | n                                             | %    | n                              | %    |
| Улучшение                         | 25                                                    | 80,6 | 16                             | 59,2 | 15                                            | 78,9 | 13                             | 72,2 |
| + 21 – 30 дБ                      | 13                                                    | 41,9 | 7                              | 25,9 | 8                                             | 42,1 | 6                              | 33,3 |
| + 10 – 20 дБ                      | 12                                                    | 38,7 | 9                              | 33,3 | 7                                             | 36,8 | 7                              | 38,8 |
| Без перемен                       | 5                                                     | 16,1 | 10                             | 37,0 | 3                                             | 15,7 | 4                              | 22,2 |
| Ухудшение                         | 1                                                     | 3,2  | 1                              | 3,7  | 1                                             | 5,2  | 1                              | 5,5  |

У пациентов с сохраненной объемной послеоперационной полостью хорошие функциональные результаты через год после операции нивелировались, слух вернулся на дооперационный уровень. Так, доля пациентов с приростом слуха на разговорных частотах больше 20 дБ сократилась с 41,9% до 25,9% ( $p<0,05$ ), с улучшением слуха на 10-20 дБ сократилась с 38,7% до 33,3%. Это стало следствием тех же патологических процессов, что и приводящих к снижению хороших и удовлетворительных клинико-морфологических результатов.

Выполненная мастоидопластика позволила сохранить полученные хорошие функциональные результаты в течение года. При контрольном, через год, обследовании доля пациентов с улучшением слуха практически не изменилась: через 2 месяца после операции улучшение слуха констатировано у 78,9% оперированных, через год после операции – у 72,2%. У 1 пациента изначальный прирост слуха (более 20 дБ) на разговорных частотах, несколько уменьшился и

стал менее 20 дБ, у 1 пациента с улучшением слуха через 2 месяца после операции на 15 дБ, костно-воздушный интервал через год после операции увеличился на 7 дБ, прирост слуха стал незначимым.

Ниже приводим примеры эффективности авторского способа мастоидопластики (примеры 7, 8):

*Пример 7. Больной К., 23 лет, житель Икрянинского района поступил в оториноларингологическое отделение Александрo-Мариинской областной клинической больницы 24.11.2005 г. (№ ист. 19200) с диагнозом: Обострение левостороннего мезотимпанита. При отоскопии: в левом наружном слуховом проходе умеренное слизисто-гнойное отделяемое, барабанная перепонка ярко гиперемирована, инфильтрирована, определяется центральный дефект до 2 мм в диаметре. При КТ исследовании: на фоне склеротического типа строения сосцевидного отростка определялась деструктивная полость с секвестром. На аудиограмме – понижение слуха на левое ухо по типу нарушения звукопроведения с костно-воздушным интервалом на разговорных частотах равным 15-25 дБ. Шепотная речь на левое ухо 2,5 м, разговорная – 5 м. Учитывая объективные и КТ данные – конверсия диагноза на обострение левостороннего эптитимпанита, по поводу чего 1.12.2005 г. выполнена saniрующая операция на левом среднем ухе с тимпанопластикой (дефект барабанной перепонки прикрыт фасцией височной мышцы) и мастоидопластикой по описанной выше методике. Сформированный лоскут из височной мышцы на ножке полностью заполнил мастоидальную полость. Послеоперационный период гладкий, швы удалены на 8-е сутки, заживление ран первичным натяжением. Перфорация барабанной перепонки закрылась полностью. Наблюдался в динамике в течение 1,5 лет. Воспалительный процесс не рецидивировал, на месте бывшего дефекта барабанной перепонки подвижная рубцовая ткань. На аудиограмме - улучшение слуха на разговорных частотах на 5-15 дБ, шепотная речь стала восприниматься с 4,5 метров, разговорная речь – с 6 метров. При контрольной КТ височных костей – мастоидальная полость заполнена гомогенной однородной тканью, костные ее стенки без признаков воспалительной деструкции.*

*Пример 8. Больной Т., 1949 года рождения, житель Лиманского района, госпитализирован в плановом порядке 14.11.2005 г. (№ ист. 18448) с диагнозом: Левосторонний эптитимпанит. При отоскопии в левом наружном слуховом проходе незначительное гнойное отделяемое, в задне-верхнем квадранте краевой дефект до 2 мм в диаметре. При рентгенологическом обследовании на фоне малого размера, склеротического типа строения сосцевидного отростка обнаружена деструктивная полость с разрушением верхней стенки антрума. На аудиограмме понижение слуха на левое ухо по типу нарушения звукопроведения на 15-20 дБ, шепотная речь на левое ухо 3 метра. 22.11.2005 г. по описанной выше методике под наркозом выполнена saniрующая операция на левом среднем ухе с мастоидопластикой и тимпанопластикой. Операционные находки – деструктивная мастоидальная полость с обширным разрушением крыши антрума и обнажением твердой мозговой оболочки на площади 1,5x1,0 см. Сформированный мышечный лоскут на ножке заполнил всю мастоидальную полость до антрума и полностью прикрыл обнаженную твердую мозговую оболочку. Послеоперационный период гладкий. Динамическое наблюдение в течение 2 лет. Дефект барабанной перепонки закрылся, рецидива ХГСО не отмечено, слух по шепотной речи на оперированное ухо улучшился на 1 метр. При рентгенологическом контроле - в мастоидальной полости признаков костной воспалительной деструкции не отмечено, полость заполнена гомогенной однородной тканью.*

Предлагаемые способы хирургического лечения позволяли добиться стойкой ремиссии ХГСО, получить хорошие клинико-морфологические и функциональные результаты, в том числе и в отдаленном послеоперационном периоде. Функциональные результаты после операций "закрытого" и "открытого" типов на среднем ухе в диапазоне речевых частот заметно не различались.

### Обсуждение результатов исследования (заключение)

Проведенное исследование было направлено на решение нескольких задач. Во-первых – поиск надежного теста для диагностики воспалительной деструкции височной кости у больных ХГСО. Во-вторых – изучение иммунологического статуса и коррекция выявленных изменений. В-третьих – исследование микробиоценоза среднего уха с формированием микробиологической чистоты в послеоперационных полостях. В-четвертых - совершенствование хирургических приемов, позволяющих добиться стойкой ремиссии хронического воспаления и улучшения слуха.

Диагностика эптитимпанита сложна и не всегда точна. Она основывается на тщательном сборе анамнеза, объективных физикальных данных, лабораторных тестах, рентгенологического и компьютерного томографического исследования. Однако ни одна из этих позиций не дает надежного диагностического результата. Считается, что точность только анамнестических и объективных данных при диагностике деструктивных состояний не превышает 60% [210]. Кроме того, нередко деструктивные процессы в височной кости протекают латентно и диагностируются при уже развившихся осложнениях [105, 125].

Стандартные лабораторные тесты позволяют диагностировать эптитимпанит не более чем у 35 - 45% больных. Рентгенологическое исследование височных костей в укладках по Шюллеру и Майеру позволяет диагностировать воспалительную деструкцию не более чем у 31,3% пациентов [44, 177]. В настоящий момент наиболее достоверной диагностической методикой в выявлении деструктивных состояний височной кости является спиральная компьютерная томография, которая позволяет диагностировать эптитимпанит в 93,8% [54].

Сопоставление рентгенологического и окончательного послеоперационного диагноза у больных эптитимпанитом по нашим данным выявило, что точность рентгенографического исследования составила 40,1%, КТ исследования – 71,7%. Недооценка рентгенологических данных отмечена у 44,4% пациентов,

гипердиагностика – у 15,5%. Ошибочная трактовка результатов КТ исследования встречалась реже: недооценка – в 20,6%, гипердиагностика – в 7,6%.

Недостаточная точность рентгенологической диагностики и малая доступность КТ исследования височных костей в некоторых лечебных учреждениях, дороговизна исследования и нежелание больного подвергаться лучевой нагрузке, побудили к поиску надежных недорогих лабораторных тестов для выявления воспалительной деструкции среднего уха у больных ХГСО.

При диагностике некоторых деструктивных состояний хорошо зарекомендовало себя определение ферритина, который, по мнению многих исследователей, считается показателем деструкции тканей [159, 182]. Так ферритиновый тест внедрен при диагностике деструктивных состояний в травматологии и ортопедии [139], при диагностике черепно-мозговой травмы [152], туберкулеза [148], заболеваний печени [150], щитовидной железы [154]. Возможность использования ферритина для диагностики воспалительного деструктивного состояния полостей среднего уха аргументировано высокой его надежностью в диагностике деструктивных состояний при других заболеваниях и отсутствием этого медиатора в слизистой оболочке здоровых людей.

Изучение ферритина у больных ХГСО и возможность использования его в диагностике и прогнозировании осложнений проведено нами в два этапа. На первом этапе исследованы уровни ферритина в тканях, удаленных из полостей среднего уха (28 пациентов) при saniрующих операциях. При этом выявлена зависимость концентрации тканевого ферритина от степени выраженности воспалительного процесса. Получены высокие цифры тканевого ферритина у больных осложненным ХГСО.

Установлено, что изменения концентрации ферритина в экссудате и сыворотке крови у обследованных больных коррелировали с уровнями медиатора в тканях. У пациентов с низкими цифрами ферритина в тканях коэффициент корреляции был равен  $r=0,45$ , с повышением уровней возрастал до  $r=0,58$  и  $r=0,62$ , достигая  $r=0,79$  у больных с титром ферритина в тканях более 8,0 мкг/мл. Однако в отдельных случаях у больных ХГСО отмечена высокая



концентрация ферритина в экссудате и низкая в сыворотке крови, и наоборот – низкая в экссудате и высокая в сыворотке крови. Полагаем, что это зависело от патоморфологических изменений слизистой оболочки, индивидуальных особенностей ее кровоснабжения и микроциркуляции.

Для удобства интерпретации результатов цифры ферритина в экссудате от 0 до 4 мкг/мл были приняты за 1 балл, от 4,1 до 8 мкг/мл – за 2 балла, от 8,1 до 12 мкг/мл – за 3 балла, превышающие 12 мкг/мл – за 4 балла. Аналогично этому цифры сывороточного ферритина в границах от 0 до 50 нг/мл приняты за 1 балл, от 51 до 100 нг/мл – за 2 балла, от 101 до 150 нг/мл – за 3 балла, цифры, превышающие 150 нг/мл – за 4 балла. Баллы ферритина в экссудате и сыворотке крови суммировали. У больных с наиболее выраженным воспалительным деструктивным поражением сумма баллов была 5 и более.

На втором этапе исследования были отработаны показания к хирургическому лечению больных ХГСО на основании определения у них титров ферритина в экссудате и сыворотке крови. После проведенного клинико-лабораторного исследования, определения титров ферритина в экссудате и сыворотке крови деструктивное состояние диагностировано у 22 больных ХГСО при сумме баллов 5 и более. Всем больным с такой суммой баллов выполнены saniрующие операции на среднем ухе. После операции диагноз осложненного ХГСО был подтвержден у всех больных как визуальной оценкой интраоперационных находок, так и последующим гистологическим исследованием. В том числе у 8 из 22 прооперированных больных, несмотря на использование всех общепринятых диагностических методик, воспалительная деструкция височной кости до операции вызывала сомнения, но сумма баллов ферритина в экссудате и сыворотке крови составила 5 и выше баллов. Интраоперационные находки подтвердили необходимость и своевременность хирургического лечения.

Предлагаемый нами способ диагностики степени активности воспаления в среднем ухе (Патент РФ №2361220 от 10.07.2009 г.) обладает следующими преимуществами:

- для диагностики не нужны специальные условия и подготовка больного

- достаточно точен, даже тогда, когда диагностика воспалительной деструкции у больных ХГСО другими инструментальными и лабораторными методами затруднительна
- позволяют диагностировать латентно протекающие воспалительные состояния, нуждающиеся в оперативном лечении
- позволяет уменьшить экономические затраты за счет уменьшения дооперационной подготовки, исключая дорогостоящее компьютерное обследование, попытки безуспешной консервативной терапии и повторные госпитализации

Исследование иммунологического статуса реализовано нами в изучении иммунограмм, цитохимической активности ферментов нейтрофилов и моноцитов и сывороточных уровней ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО $\alpha$ . Иммунохимические тесты проводили в день госпитализации, сразу после операции и перед выпиской из стационара.

Результаты иммунограмм свидетельствовали о значительных изменениях как клеточного, так и гуморального иммунитета. Из 13 изученных параметров иммунограмм у больных ХГСО статистически значимо были изменены 6. Наиболее глубокое истощение клеточного звена иммунитета обнаружено у пациентов с многолетним деструктивно-холестеатомным процессом в височной кости и рецидивом эптитимпанита после ранее проведенной санирующей операции.

Анализ результатов иммунограмм перед выпиской показал значительные изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных ХГСО после проведенного санирующего хирургического лечения. Подобное состояние после хирургического лечения многие авторы описывают как «иммунологический паралич» [43, 267, 282, 310, 330]. Полученные нами данные подтвердили факт иммуносупрессивного действия операционной травмы и свидетельствуют о низкой иммунокорригирующей эффективности общепринятой терапии, назначаемой в послеоперационном периоде.

До начала лечения титры всех тестируемых цитокинов зависели от выраженности воспалительного процесса. В первые сутки госпитализации отмечены высокие цифры цитокинов у больных эптитимпанитом, особенно осложненным:

уровни ИЛ-2 были повышены у 56,4% больных этой группы, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  – у 69,2%.

Операционная травма увеличивала концентрацию ИЛ-2, мало меняя уровни других провоспалительных цитокинов. После операции концентрация ИЛ-2 увеличивалась почти вдвое, достигая у больных второй группы  $4,6 \pm 0,54$  пг/мл, у больных 3-й группы –  $5,8 \pm 0,42$  пг/мл ( $p < 0,05$  к дооперационным цифрам). Показатели ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в раннем послеоперационном периоде менялись незначительно, продолжая зависеть от степени деструктивного процесса, определяясь у больных третьей группы более высокими –  $8,8 \pm 0,33$  пг/мл и  $7,5 \pm 0,31$  пг/мл.

К окончанию курса лечения и выписке из стационара во всех клинических группах констатируется повышение концентрации ИЛ-2 и уменьшение содержания в сыворотке крови ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в сравнении с цифрами на момент поступления. В эти сроки заболевания сохранялась зависимость концентрации цитокинов от степени деструктивного процесса, минимальные их цифры определяли у больных мезотимпанитом, максимальные – у больных осложненным эптитимпанитом. Кроме того, вне зависимости от сроков тестирования уровни всех цитокинов заметно отличались от показателей у здоровых людей.

Во всей выборке СЦП по всем ферментам, как в нейтрофилах, так и в моноцитах статистически значимо отличался от нормы ( $p < 0,05$ ). В нейтрофилах отмечено повышение активности СДГ, ЛДГ, Г-6-ФДГ, НАД, в моноцитах активность выше нормальной констатируется у НАДФ. Активность остальных изучаемых ферментов в моноцитах была угнетена.

Результаты сравнения показателей клеточного и гуморального иммунитета, уровней цитокинов и цитохимической активности ферментов фагоцитов выявили нарастающий в зависимости от степени выраженности воспалительных изменений иммунодефицит у больных ХГСО. Операционная травма усугубляла эти изменения. Это обстоятельство определило включение в схему лечения, особенно тяжелых деструктивно-холестеатомных рецидивирующих и осложненных эптитимпанитов, иммунокорригирующего препарата.

В качестве иммуномодулятора был использован имунофан, обладающий свойством восстанавливать две важнейшие системы защиты организма: иммунную и антиоксидантную. Его иммунорегулирующее действие основано на стимуляции продукции других пептидных гормонов иммунитета и лимфокинов, в частности - тимулина, ИЛ-2, ФНО $\alpha$ , повышение уровня иммуноглобулинов [74].

Имунофан использовали в комплексе со стандартным послеоперационным лечением, вводили внутримышечно по 1 мл через день в течение 10 дней (5 инъекций).

Комбинированная имунофаном терапия послеоперационного периода больных эпителимпанитом значительно снизила процент пациентов с высокой степенью иммунологической недостаточности. К моменту выписки из стационара у 82,6% больных, получивших только стандартную терапию, не менее чем 5 показателей иммунограммы выходили за границы референтного интервала. Назначение имунофана позволило снизить долю пациентов с такими иммунологическими нарушениями до 14,8% ( $p < 0,05$ ).

Имунофан, включенный в схему лечения ХГСО, значительно изменил и цитокиновый статус у выписывающихся из стационара пациентов. У большинства пациентов к концу общепринятой терапии констатированы более высокие уровни ИЛ-2 по сравнению с уровнями на начало терапии. К моменту выписки средние показатели ИЛ-2 возросли более чем в 1,5 раза и составили  $4,0 \pm 0,28$  пг/мл ( $p < 0,05$  к показателям в контрольной группе). Известно, что активизация этого цитокина усиливает местную резистентность, ускоряет ремиссию хронического воспаления и предупреждает рецидивы заболевания [208, 286, 287, 314]. Концентрация ИЛ-6 при использовании имунофана к концу курса лечения значительно уменьшалась, и в среднем составила  $3,8 \pm 0,22$  пг/мл. Эта цифра в 2 раза меньше, чем средние показатели медиатора при выписке в группе больных, леченных по стандартной схеме ( $7,2 \pm 0,46$  пг/мл;  $p < 0,05$ ), и в 1,5 раза меньше чем цифры при поступлении в стационар ( $6,6 \pm 0,51$  пг/мл;  $p < 0,05$ ). Аналогично выглядит и динамика уровней ФНО $\alpha$ . В группе пациентов с при-

менением имунофана к концу курса лечения отмечена заметная тенденция к нормализации показателей этого медиатора.

Лечение, предусмотренное стандартом медицинской помощи больным ХГСО, давало клиническое улучшение и определяло нормализацию объективной симптоматики, но приводило лишь к незначительной положительной динамике активности ферментов иммуноцитов. Включение в схему терапии имунофана позволило улучшить или восстановить метаболическую активность всех ферментов микро-макрофагов периферической крови.

Благоприятный эффект использования имунофана в послеоперационном периоде у больных эптитимпанитом был замечен не только в восстановлении иммунологического, но и в позитивных изменениях клинического статуса пациентов. У большинства пациентов к моменту выписки из стационара (8-12 сутки) экссудация из послеоперационной полости носила скудный характер, начинали появляться участки эпидермизации.

Таким образом, у больных ХГСО иммунологические тесты отражали особенности течения воспалительного процесса, что в дальнейшем необходимо учитывать в диагностике и в схеме лечения. Хронический воспалительный процесс в височной кости и хирургическая травма резко угнетали иммунореактивность. Включение в схему терапии имунофана позволяло улучшить или нормализовать показатели иммунограммы, цитокинов и активности ферментов фагоцитов у больных эптитимпанитом, что улучшало клиническое течение послеоперационного периода.

Многочисленными исследованиями было показано, что стойкая ремиссия ХГСО предполагает вегетирование в полостях среднего уха сапрофитирующей микрофлоры [145, 185, 205, 346]. Мы исследовали микробный пейзаж среднего уха у 17 больных, ранее перенесших радикальную операцию, в состоянии стойкой клинической ремиссии длительностью не менее 3 лет. В 35,2% наблюдений микрофлора не верифицировалась, в 53% - давала умеренный рост, в основном без преобладания отдельных ее представителей. Обильный рост в мазке из уха имелся у 2-х человек (11,0%), страдающих хронической патологией глотки с

носителем *S. aureus*. В микробном пейзаже преобладали сапрофиты: *S. epidermidis* (29,4%), *S. saprophiticus* (23,5%), *H. influenza* (11,7%). Значительно реже встречалось носительство патогенных видов: *S. aureus* (11,7%), *Str. viridans* и *Corynebacterium spp* (по 5,8%) –  $p < 0,05$  при соотношении суммарной доли сапрофитов и патогенных микробов.

До настоящего времени основой терапии ХГСО после проведения санитизирующей операции является системная и местная антибиотикотерапия [46, 78, 346]. В результате такого лечения полости среднего уха освобождаются от патогенной микрофлоры [92, 289]. Однако действие антибиотиков непродолжительно, что не исключает обсеменение послеоперационных полостей агрессивными патогенами до завершения эпидермизации [5, 46, 191]. Активизация патогенной микрофлоры на фоне угнетения местного иммунитета ведет к рецидиву ХГСО и формированию «болезни оперированного уха» [189, 191, 343, 411]. Это инициировало поиск лекарственных препаратов, пролонгирующих действие стандартной антибактериальной терапии до сроков, необходимых для полной эпидермизации послеоперационной.

В качестве препарата, дополняющего действие антибиотиков, так же был использован имунофан. У пациентов, получивших противовоспалительное лечение, усиленное имунофаном, микробиологический результат лечения был сохранен до 1,5 месяцев после выписки из стационара: у 40,0% роста микрофлоры не получено, у 45,0% больных высевали малопатогенные сапрофиты. Высев более агрессивной микрофлоры получен лишь у 6 (15,0%) пациентов ( $p < 0,05$ ). К третьему месяцу наблюдения результативность применения имунофана падала: доля пациентов с высевом сапрофитирующей микрофлоры увеличивалась до 50,0%, патогенной до 42,5%. В то же время у этих больных степень роста на питательных средах в большинстве случаев была умеренной или незначительной, а в микробном симбиозе доминировали непатогенные или малопатогенные возбудители над патогенными. Клинически это выразилось в стойкой ремиссии у большинства пациентов. Рецидив хронического воспаления возник у 4 (10,0%) больных.

В отличие от этого микробиологический результат стандартной терапии у большинства пациентов сохранялся не более 3-х недель. Через 3 месяца у 42,5% больных высевали сапрофитирующую флору, у 52,5% - патогенную. Это отразилось и на клиническом течении заболевания – у четверти наблюдаемых больных (27,5%), получивших стандартную терапию, в течение первого года после операции возникло воспаление в трепанационной полости. Этиологическим фактором рецидива воспаления у них были патогенные ассоцианты (*S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Str. pneumonia*), которые высевались перед операцией и в ранние сроки после нее.

Микробиологическая часть исследования позволила сделать вывод, что стойкая ремиссия ХГСО после saniрующих операций предполагает вегетацию в среднем ухе только сапрофитирующей микрофлоры. Дополнительное включение имунофана в общепринятую схему послеоперационного лечения больных эптитимпанитом способствовало очищению полостей среднего уха от патогенной микрофлоры, сохранению высокой степени микробиологической «чистоты» до сроков, необходимых для завершения эпидермизации. К 3 месяцу послеоперационного наблюдения действие имунофана нивелировалось, трепанационные полости могли заселяться патогенной микрофлорой, способствуя рецидиву воспаления.

Из практики оториноларингологии известно много способов хирургического лечения ХГСО. Наиболее распространенные из них: радикальная операция на среднем ухе [173], операции, выполняемые по «открытому способу» - консервативно-радикальные, модифицированные радикальные, радикальные с тимпанопластикой и др. [21], и выполняемые по «закрытому способу» - интактная канальная мастоидэктомия [10], отдельная аттикоантротомия [47] и др.

К недостаткам радикальной и «открытых» операций относят: наличие открытой мастоидальной полости, за которой требуется систематический уход; часто наблюдаемая «болезнь трепанационной полости», связанная в основном с неполной эпидермизацией [32], отореей и рецидивом холестеатомы [347, 405,



406]; необходимость повторных функциональных хирургических вмешательств [166, 169, 189].

К недостаткам «закрытых» санирующих операций на ухе относят: невозможный визуальный контроль за мастоидальной полостью, трудность санации всех клеток сосцевидного отростка, особенно при пневматическом типе строения, высокая частота рецидивов холестеатомы [27]. Часто развивающийся блок адитуса приводит к разобщению мастоидальной и барабанной полости, способствует деструкции и отогенным осложнениям [50, 191]. Однако практический опыт показал, что в плохо дренируемой и вентилируемой мастоидальной части полости чаще рецидивирует воспалительный процесс [27].

Желание уменьшить объем трепанационной раны повлекло хирургов к выполнению мастоидопластики с заполнением полости костными [16, 223], хрящевыми [111, 256, 337], жировыми [326], мышечными тканями [49, 354, 355], биокompозитными материалами [56, 59, 270].

Несмотря на успешное решение многих вопросов хирургического лечения больных ХГСО, продолжаются дискуссии относительно выбора того или иного метода санирующей операции [9, 128, 183, 243, 275, 339, 378].

Данные литературы свидетельствуют, что продолжающийся воспалительный процесс наблюдается у 15–35% пациентов, перенесших санирующую операцию на ухе [4, 6, 15, 32, 194, 256, 297]. Считается, что реоперация на ухе при хроническом его воспалении может быть выполнена в крайнем случае, когда все остальные способы терапевтического воздействия (коррекция иммунитета, местной гемодинамики, микробного спектра уха) исчерпаны [15, 86, 156, 170, 180, 249, 346].

Нами проанализированы проявления рецидива ХГСО у 45 больных, после различных вариантов санирующих операций на ухе. У 31 из 45 больных с рецидивом ХГСО после санирующей операции продолжающийся воспалительный процесс был обусловлен недостаточной хирургической санацией, чаще за счет неполного кюретажа клеток сосцевидного отростка. Такие патоморфологические изменения одинаково часто встречались как у больных, оперированных

ранее по «открытым» методикам (67,7%), так и у перенесших в прошлом saniрующую операцию по «закрытому» типу (71,4%).

Избыточное рубцевание мастоидальной полости констатировано у 6 (19,3%) больных, прооперированных ранее «открытыми» способами и у 4 (28,6%) - «закрытыми». Сформировавшаяся рубцовая ткань разобщала послеоперационную полость.

У 7 больных выявлено разрастание в трепанационных полостях грануляционной ткани. Такие изменения были или у больных с большими трепанационными полостями и с недостаточным покрытием костных стенок кожными лоскутами при традиционных видах пластики наружного слухового прохода (5 человек оперированных по «открытым» методикам), или у пациентов, оперированных по «закрытым» методикам (2 человека) с сопутствующими декомпенсированными соматическими заболеваниями (сахарный диабет, туберкулез), понижающими репаративные процессы.

Неполная эпидермизация трепанационных полостей выявлена у 20 (64,5%) человек, оперированных ранее по общепринятым «открытым» методикам. Почти у всех она сочеталась с недостаточной санацией воздухоносных клеток сосцевидного отростка, открытой слуховой трубой, явлениями мукозита, и, как следствие, с продуктивными и деструктивными изменениями. Это побудило к поиску новых хирургических приемов для ускорения эпидермизации и профилактики «болезни трепанационной полости». После завершения saniрующего этапа реоперации выполняли кожную пластику мастоидальной послеоперационной полости (Патент РФ №2316269 от 26.01.2006 г.). По этой методике было прооперировано 14 больных из этой группы, и у 13 (92,8%) из них удалось добиться хорошей эпидермизации послеоперационной полости и стойкой ремиссии.

Деструктивные изменения и рецидив холестеатомы чаще ( $p < 0,05$ ) наблюдались у больных, оперированных «закрытыми» способами. Распространенные изменения и наличие осложнений у 11 из 14 человек этой группы побудили к выполнению saniрующей реоперации по «открытому» типу. Обнаружение при

санирующей реоперации неизменной задней стенки наружного слухового прохода на фоне склеротического типа строения сосцевидного отростка и малых размеров мастоидальной полости создавало предпосылки для мастоидопластики. В качестве материала, заполняющего трепанационную костную полость, использовали лоскут на питающей ножке, сформированный из височной мышцы (Патент РФ №2355369 от 03.05.2007 г.).

Продолжающийся воспалительный процесс у ряда больных после проведенной санирующей операции послужил поводом для поиска новых вариантов хирургического лечения ХГСО с учетом индивидуальных анатомических особенностей. При пневматическом типе строения сосцевидного отростка было стремление сделать трепанационную полость доступной для качественного ухода, облегчения лечения при рецидивах, недопущения попадания экссудата при их развитии в барабанную полость, создание дополнительных условий для проведения звука к лабиринту через «открытый» сосцевидный отросток. Предложенная методика операции позволяла сформировать мастоидальную полость, изолированную от барабанной полости, но открывающуюся в наружный слуховой проход. Звукопроводение при этом улучшалось за счет удаления патологических элементов из барабанной полости и выполнения тимпаноластики. В будущем, при возможных обострениях воспаления в сосцевидном отростке гной выделялся непосредственно в наружный слуховой проход, минуя неотимпанальную полость. Следствием этого было сохранение звукопроводящей системы.

Предложенный способ (Патент РФ №2316269 от 26.01.2006 г.) использован в лечении и реабилитации 59 больных эпитимпанитом, в том числе 22 из них были госпитализированы с рецидивом ХГСО после ранее выполненной санирующей операции.

При склеротическом типе строения сосцевидного отростка, малых размерах трепанационной полости и относительной сохранности звукопроводящей системы создавались предпосылки для мастоидопластики. В качестве материала, заполняющего трепанационную костную полость, был использован лоскут на питающей ножке, сформированный из височной мышцы.

Для изучения возможности формирования такого лоскута и применения его для мастоидопластики на секционном материале были исследованы анатомические особенности височной мышцы в зависимости от строения черепа. Оценивали длину, ширину и кровоснабжение формируемого лоскута у 17 секционных объектов (4 брахицефалов, 8 нормоцефалов и 5 долихоцефалов). Установили, что максимально возможная длина формируемого мышечного лоскута колебалась от 6,9 см до 8,1 см и зависела не от типа строения черепа, а от пола и возраста. Даже при минимальной длине лоскута его вполне хватало для полного заполнения мастоидальной полости. Кроме того, в более чем 70% случаев в задней трети мышцы обнаруживали магистральный кровеносный сосуд *a.temporalis profundae*, топографически соответствовавший формируемой ножке.

Мастоидопластику применили при лечении и реабилитации 19 больных ХГСО, в том числе у 3 больных при проведении реоперации на ухе (Патент РФ №2355369 от 03.05.2007 г.)

При выполнении предложенного способа мастоидопластики удавалось достичь:

- полного заполнения мастоидальной полости височной мышцей на питающей ножке, что не требовало дополнительных приемов мастоидопластики;
- хорошей подвижности мышечного лоскута на питающей ножке, который легко разворачивался и укладывался в сформированную послеоперационную полость;
- за счет анатомо-топографических параметров выкраивания мышечного лоскута достаточной толщины и длины, как того требовала операционная ситуация;
- функциональности и хорошей адаптации лоскута, обеспеченную достаточным его питанием;
- улучшения микроциркуляции в оперированном ухе за счет хорошей васкуляризации мышечного лоскута, что создавало благоприятные условия для регенерации и формирования микробиоценоза;

- возможности прикрытия мышечным лоскутом костных деструктивных дефектов обнажающих оболочки мозга, предотвращая образование менингеальных грыж.

Вышеперечисленное особенно важно при лечении больных, динамическое наблюдение за которыми трудновыполнимо, и сохранение у них мастоидальной полости, из-за невозможности контроля за ней, предопределяет развитие «болезни оперированного уха».

Эффективность оперативного лечения оценивали по клинкоморфологическим и функциональным результатам. Первичные результаты рассматривали через 2 месяца, отдаленные – через год и более после проведенного лечения. Клинкоморфологические результаты трактовали как хорошие, удовлетворительные и неудовлетворительные. К функциональным показателям относили изменение слуха в сравнении с исходными данными тональной аудиометрии и уменьшение костно-воздушного интервала.

Хорошие клинкоморфологические итоги хирургического лечения в ранние сроки после операции в группах больных оперированных по обычной и авторской «открытой» методике были почти одинаковыми – 80,2% и 82,1%. Через год после операции число больных с хорошим эффектом обычной «открытой» операции на ухе сократилось до 57,8% ( $p < 0,05$ ), в три раза выросло число больных с неудовлетворительными результатами, обусловленные неполной эпидермизацией и возобновлением гнойного воспаления ( $p < 0,05$ ). У больных, оперированных авторским способом, удалось достичь стойкого и длительно санирующего эффекта: через год после операции доля больных с хорошими, удовлетворительными и неудовлетворительными результатами не изменилась. Наблюдение за этими больными в течение последующих 3 лет показало сохранность санирующих результатов.

Через 2 месяца после обычной «открытой» операции на ухе улучшение слуха отмечено у 77,4% прооперированных, у 32,4% из них прирост слуха был не менее 20 дБ. У 19,7% пациентов в эти сроки после операции уменьшения костно-воздушного интервала не отмечено. Через год функциональные результа-

ты лечения удалось сохранить только у 59,1% пациентов, причем доля пациентов со значительным улучшением слуха сократилась до 14% ( $p<0,05$ ), у 10,0% пациентов костно-воздушный интервал вернулся к дооперационному уровню.

У больных эптитимпанитом, оперированных по авторской «открытой» методике, через 2 месяца после операции соотношение больных с различными функциональными результатами отличалось от группы сравнения незначимо. При контрольном аудиологическом обследовании через год после операции отмечено сохранение количества пациентов с улучшением слуха по сравнению с ранним послеоперационным периодом. Костно-воздушный интервал сохранился уменьшенным у 67,3% больных, у 34,6% из них слух улучшился не менее чем на 20 дБ ( $p<0,05$  к группе сравнения). Наибольшее улучшение слуха наблюдалось в диапазоне речевых частот.

Ухудшение слуха у больных, оперированных по «открытым» методикам, не зависели от выбора способа операции и в основном было связано со сложностями технического плана по реконструкции звукопроводящей системы, а также появлением сенсоневрального компонента тугоухости. В сроки до 3 лет прослеживалось незначительное снижение слуха у части больных по сравнению с уровнем, достигнутым в течение первого года после операции.

Хорошие результаты в раннем послеоперационном периоде получены у 80,6% больных оперированных по «закрытой» методике без мастоидопластики и 78,9% с мастоидопластикой, удовлетворительные результаты у 16,1% и 15,7% соответственно. При обычных «закрытых» операциях на ухе хороший клиникo-морфологический результат сохранился у 55,5% больных ( $p<0,05$  к результатам через 2 месяца). Неудовлетворительный результат спустя 12 месяцев у 18,5% больных возникал вследствие атрофии мягких тканей задней стенки наружного слухового прохода и неотимпанального лоскута, вследствие чего начинали образовываться ретракционные карманы. В основном они появлялись у больных с объемной костной полостью в сосцевидном отростке, сформировавшейся в результате кариозного процесса и мероприятий по его устранению. Динамическое наблюдение за пациентами в течение года показало сохранение клиникo-

морфологических результатов хирургического лечения у больных, оперированных с мастоидопластикой.

В ближайшем послеоперационном периоде различий в функциональных результатах «закрытых» операций в зависимости от выполнения мастоидопластики не выявлено. У пациентов с сохраненной объемной послеоперационной полостью хорошие функциональные результаты через год после операции нивелировались, слух вернулся на дооперационный уровень. Так, доля пациентов с приростом слуха на разговорных частотах больше 20 дБ сократилась с 41,9% до 25,9% ( $p < 0,05$ ), с улучшением слуха на 10-20 дБ сократилась с 38,7% до 33,3%.

Выполненная мастоидопластика позволила сохранить полученные хорошие функциональные результаты. При контрольном, через год, обследовании доля пациентов с улучшением слуха практически не изменилась: через 2 месяца после операции улучшение слуха констатировано у 78,9% прооперированных, через год после операции – у 72,2%.

Таким образом, рецидив ХГСО после saniрующих операций у больных, оперированных по «открытым» методикам, наиболее часто проявляется неполной эпидермизацией трепанационной полости. При рецидиве ХГСО после «закрытых» saniрующих операций чаще выявляются холестеатома и деструктивные изменения на фоне несанированных клеток сосцевидного отростка. Санирующая реоперация у этой группы больных не исключала мастоидопластику с использованием в качестве материала, заполняющего трепанационную полость, лоскута на питающей ножке, сформированного из височной мышцы. Апробированные способы хирургического лечения позволяли добиться стойкой ремиссии ХГСО, получить хорошие клинко-морфологические и функциональные результаты, в том числе и в отдаленном послеоперационном периоде. Функциональные результаты после операций "закрытого" и "открытого" типов на среднем ухе в диапазоне речевых частот статистически значимо не различались.

### Выводы

1. Содержание ферритина в сыворотке крови, экссудате и удаленных во время санирующей операции тканях у больных ХГСО зависит от степени выраженности воспалительного процесса и определялось наибольшим у больных осложненным эпитимпанитом.
2. Разработанный способ диагностики воспалительной деструкции височной кости, основанный на исследовании ферритина в экссудате, полученном при промывании уха и в сыворотке крови, позволяет улучшать диагностику и прогнозировать осложнения заболевания. Определяемый ранговый балл ферритина в экссудате и сыворотке крови, при сумме 5 и более баллов, указывает на воспалительную деструкцию височной кости, а при сумме 3 и менее баллов – на недеструктивный воспалительный процесс.
3. Изучение показателей клеточного и гуморального иммунитета, уровней цитокинов и цитохимической активности ферментов фагоцитов у больных ХГСО выявило нарастающий иммунодефицит, зависящий от степени выраженности воспалительных изменений. Операционная травма усугубляла эти изменения.
4. Включение иммунофана в схему терапии больных эпитимпанитом позволило нормализовать показатели иммунограммы, цитокинов и активности ферментов фагоцитов, улучшить клиническое течение послеоперационного периода.
5. Стойкая ремиссия ХГСО после санирующих операций обеспечивается вегетацией в среднем ухе только сапрофитирующей микрофлоры, что обосновывает лечение эпитимпанита, направленное на санацию среднего уха от патогенных микроорганизмов и сохранение сапрофитирующей микрофлоры.
6. При рецидиве ХГСО после санирующих операций по «открытым» методикам наиболее часто (64,5%) выявляется неполная эпидермизация трепанационной полости; после «закрытых» санирующих операций - рецидив холестеатомы и деструктивные изменения (64,2%).



7. Предложен усовершенствованный способ «открытой» операции на ухе, способствующий ускорению эпидермизации и профилактике «болезни оперированного уха», основанный на использовании лоскута на питающей ножке, выкроенного из кожи заушной области.
8. Разработанный способ мастоидопластики с использованием в качестве материала, заполняющего трепанационную полость лоскута на питающей ножке, сформированного из височной мышцы, служит профилактике рецидива ХГСО и может быть завершающим этапом операции по «закрытому» типу.
9. Предлагаемые способы хирургического лечения позволяют добиться стойкой ремиссии ХГСО, получить хорошие клинико-морфологические и функциональные результаты, в том числе и в отдаленном послеоперационном периоде. Функциональные результаты после операций "закрытого" и "открытого" типов на среднем ухе в диапазоне речевых частот статистически значимо не различались.

### Практические рекомендации

1. Для повышения точности диагностики воспалительной деструкции височной кости у больных ХГСО рекомендуется исследовать ферритин в экссудате, полученном при промывании среднего уха и сыворотке крови, с определением рангового балла показателя в биосубстрате. При сумме 5 и более баллов делается вывод о деструктивном воспалительном процессе, а при сумме 3 и менее баллов - об недеструктивном воспалительном процессе.
2. Ранняя диагностика воспалительной деструкции височной кости, основанная на определении ферритина в биосубстратах позволяет ускорить проведение хирургического пособия, что снижает койко-день за счет уменьшения времени на предоперационную дифференциальную диагностику и исключения попыток консервативного лечения.
3. В алгоритм обследования больных ХГСО целесообразно включать лабораторные тесты, направленные на выявление иммунологических нарушений (иммунограмма, исследование цитохимической активности фагоцитов, интерлейкин-2, интерлейкина-6, фактор некроза опухоли).
4. Для повышения эффективности лечения ХГСО в составе комплексной терапии целесообразно проводить курсовое внутримышечное введение имунофана по 1,0 мл через день в течение 10 дней (5 инъекций).
5. Предложенная модификация санирующей операции на среднем ухе «открытого» типа ускоряет процессы эпидермизации послеоперационной костной полости. Способ технически прост и может быть рекомендован к использованию в клинической практике в условиях любого стационара.
6. Использование при мастоидопластике в качестве материала, заполняющего трепанационную полость, лоскута на питающей ножке, сформированного из височной мышцы, позволило получить хорошие клинико-морфологические и функциональные результаты санирующих операций по «закрытому» типу. Способ мастоидопластики может быть включен в повседневную практику лечения больных ХГСО.

**Список сокращений**

АЭ – альфанафтилацетатэстераза  
БЭ – альфанафтилбутиратэстераза  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
Г-6-ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа  
ИЛ-1 – интерлейкин-1  
ИЛ-10 – интерлейкин-10  
ИЛ-2 – интерлейкин-2  
ИЛ-3 – интерлейкин-3  
ИЛ-4 – интерлейкин-4  
ИЛ-5 – интерлейкин-5  
ИЛ-6 – интерлейкин-6  
ИФ - интерферон  
ИФ-β – интерферон-β (фибробластный)  
ИФ-γ – интерферон-γ (иммунный)  
КАФ – количество активных фагоцитов  
КБ - неферментные катионные белки  
КТ – компьютерная томография  
ЛДГ – лактатдегидрогеназа  
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации  
НАД (НАД-диафораза) -никотинамид-аденин-динуклеотид  
НАДФ (НАДФ-диафораза) - никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат  
СДГ – сукцинатдегидрогеназа  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СЦП – средний цитохимический показатель  
ФНО (TNF)– фактор некроза опухолей  
ФНО $\alpha$  (TNF $\alpha$ )– фактор некроза опухолей  $\alpha$   
ХГСО – хронический гнойный средний отит  
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы  
ШР – шепотная речь

AD – правое ухо

AS – левое ухо

CD3+ - Т-лимфоциты

CD3+/CD4+ - соотношение клеток

CD4+ - Т-хелперы

CD8+ - цитотоксические лимфоциты

IgA – иммуноглобулин А

IgG – иммуноглобулин G

IgM – иммуноглобулин М

Nk-клетки – гранулярные лимфоциты

Th0, Th1 Th2, Th3 – субпопуляции Т-хелперов

Th-лимфоцитов – Т-хелперы

### Список литературы

1. Аабд, Н. Микробный спектр и чувствительность к антибиотикам штаммов, выделенных от больных, перенесших радикальную операцию на среднем ухе / Н. Аабд, В. П. Ситников, В. К. Окулич // Иммунопатология, аллергология и инфектология. – 2000. – № 1. – С. 116 – 120.
2. Азнабаева, Л. Ф. Провоспалительные цитокины в иммунопатогенезе и лечении хронических гнойных риносинуситов: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.36; 14.00.04 / Азнабаева Лилия Фаритовна. – СПб., 2002. – 38 с.
3. Азнаурян, А. М. Современные методы диагностики холестеатомы среднего уха: автореф. дис...канд. мед. наук: 14.00.04; 14.00.46 / Азнаурян Ашот Михайлович. – СПб., 2007. – 25 с.
4. Аникин, И. А. Хирургическое лечение больных, перенесших радикальную операцию уха (клинико-морфологическое исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.04 / Аникин Игорь Анатольевич. – М., 2000. – 33 с.
5. Аникин, И. А. Причины неудовлетворительных результатов оперативного лечения хронического гнойного среднего отита / И. А. Аникин, С. В. Астащенко, Т. А. Бокучава // Российская оториноларингология. – 2007. – № 5. – С. 3 – 8.
6. Аникин, И. А. Хирургическая тактика при повторных операциях на среднем ухе / И. А. Аникин, С. В. Астащенко, Б. А. Заварзин // Российская оториноларингология. – 2008. – № 4. – С. 3 – 8.
7. Арефьева, Н. А. Иммунологические аспекты оториноларингологии / Н. А. Арефьева, Ю. А. Медведев // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1997. – № 4 (12). – С. 3 – 10.
8. Асланова, Х. З. Патогенетическое обоснование использование галавита в комплексной профилактике гнойно-септических заболеваний после операции кесарева сечения: автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.00.01 / Асланова Ханум Замрутиновна. – М., 2000. – 24 с.
9. Астащенко, С. В. Интраоперационные находки у больных хроническим гнойным средним отитом, перенесших ранее антротомию / С. В. Астащенко

- ко, И. А. Аникин // Российская оториноларингология. – 2011. – № 2. – С. 25 – 31.
10. Атлас оперативной оториноларингологии / под ред. проф. В. С. Погосова. – М.: Медицина, 1983. – 416 с.
  11. Баба, С. А. Гнойное воспаление среднего уха, бактериологические исследования и терапевтические возможности / С. А. Баба // Вестник оториноларингологии. – 1995. – № 1. – С. 12 – 14.
  12. Бабияк, В. И. Клиническая оториноларингология: руководство для врачей / В. И. Бабияк, Я. А. Накатис. – СПб.: Гиппократ; Спец. Лит., 2005. – 798 с.
  13. Бакулина, Л. С. Фармакологическая коррекция проявлений оксидативного стресса при гнойно-воспалительных заболеваниях среднего уха (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис... докт. мед. наук: 14.00.04; 14.00.25 / Бакулина Лариса Сергеевна. – СПб., 2002. – 41 с.
  14. Бобров, В. М. Разнообразие находок saniрующих операций на ухе при атипичных и латентных острых мастоидитах / В. М. Бобров // Вестник оториноларингологии. – 2003. – № 4. – С. 46 – 47.
  15. Бобров, В. М. Реоперация на ухе и хирургическая тактика после ранее произведенной радикальной операции / В. М. Бобров // Вестник оториноларингологии. – 1994. – № 3. – С. 35 – 40.
  16. Богданова, Т. В. Применение аутокости при мастоидопластике у больных хроническим средним отитом / Т. В. Богданова // Вестник оториноларингологии. – 1974. – № 6. – С. 33 – 35.
  17. Богомильский, М. Р. Детская оториноларингология / М. Р. Богомильский, В. Р. Чистякова. – М., 2001. – С. 78 – 95.
  18. Богунова, Т. А. Показания для длительной вентиляции барабанной полости у пациентов с хроническим гнойным средним отитом, ранее перенесших радикальную операцию / Т. А. Богунова, И. А. Аникин // Российская оториноларингология. – 2011. – № 2. – С. 46 – 54.

19. Болезнь оперированного уха: клиническая характеристика и патоморфологическое обоснование / Ю. К. Янов, В. П. Ситников, И. А. Аникин [и др.] // Российская оториноларингология. – 2005. – № 4. – С. 149 – 154.
20. Бондаренко, Н. А. Морфофункциональная характеристика нейтрофильных лейкоцитов при остром одонтогенном периостите: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.15 / Бондаренко Николай Александрович. – Волгоград, 2006. – 21 с.
21. Борисенко, О. Н. Клинико-экспериментальное обоснование методов хирургического лечения больных хроническим гнойным средним отитом: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.19 / Борисенко Олег Николаевич. – Киев, 2001. – 38 с.
22. Борисенко, О. Н. Морфологические и функциональные результаты трех вариантов тимпаноластики / О. Н. Борисенко // Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ. – Сочи, 21-24 марта 2001. – С. 43 – 45.
23. Борисов, Л. Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология / Л. Б. Борисов. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2005. – 734 с.
24. Брискин, Б. С. Иммунные нарушения и иммунокоррекция при интраабдоминальной инфекции / Б. С. Брискин, Н. Н. Хачатрян, З. И. Савченко // Хирургия Consilium Medicum. – 2004. – № 2. – С. 16 – 21.
25. Букин, В. Н. Клиническое значение исследования неферментных катионных белков лейкоцитов у больных бруцеллезом в условиях различных методов лечения / В. Н. Букин, Н. П. Толоконская // Материалы съезда врачей-инфекционистов в г. Суздаль (сентябрь 1992 г.). – Москва-Киров, 1992. – Т. 2. – С. 156 – 157.
26. Буркутбаева, Т. Н. Клинико-лабораторные и патоморфологические аспекты диагностики и лечения микотических поражений трепанационных полосей среднего уха / Т. Н. Буркутбаева Т. Н. // Российская оториноларингология. – 2009. – № 2. – С. 48 – 53.

27. Быстренин, В. А. Обеспечение полного и стойкого saniрующего эффекта - основное требование к операциям, выполняемым при эптитимпаните / В. А. Быстренин, Л. В. Быстренина // Вестник оториноларингологии. – 1999. – № 3. – С. 31 – 32.
28. Вандышев, А. М. Нейровегетативный компонент патогенеза хронического гнойного среднего отита (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.04; 03.00.25 / Вандышев Александр Михайлович. – СПб., 2001. – 22 с.
29. Варюшина, Е. А. Анализ иммуностимулирующего действия интерлейкина-1 бета при местном применении: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 / Варюшина Елена Анатольевна. – СПб., 1998. – 20 с.
30. Вирусные заболевания как предрасполагающий фактор развития вторичных ото- и риногенных бактериальных менингитов / В. Ф. Антонив, Н. А. Мальгинова, Е. В. Коваленко [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2005. – № 6. – С. 8 – 12.
31. Возрастная зависимость "хирургического угла" подхода к антруму / Д. И. Тарасов, Я. А. Фастовский, Ю. П. Ульянов [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 1990. – № 2. – С. 62 – 65.
32. Волошина, И. А. Послеоперационное воспаление в трепанационных полосках височной кости / И. А. Волошина, А. А. Миронов // Вестник оториноларингологии. – 2004. – № 2. – С. 56 – 58.
33. Волошина, И. А. Частота летальности при ото- и риногенных внутричерепных осложнениях / И. А. Волошина, Р. Б. Хамзалиева // Вестник оториноларингологии. – 2009. – № 1. – С. 23 – 25.
34. Вольфович, М. И. Хронический гнойный средний отит / М. И. Вольфович. – М.: Медицина, 1967. – 129 с.
35. Воронкин, В. Ф. Клиника и диагностика отогенных абсцессов мозга и мозжечка / В. Ф. Воронкин, М. М. Сергеев, Ю. П. Константинов // Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ. – Сочи, 21-24 марта 2001. – С. 62 – 65.



36. Вульштейн, Х. Слухоулучшающие операции / Х. Вульштейн. – М.: Медицина, 1972. – С. 226 – 234.
37. Гаджимирзаев, Г. А. Современная оценка некоторых положений проблемы отогенных внутричерепных осложнений / Г. А. Гаджимирзаев // Вестник оториноларингологии. – 1999. – № 3. – С. 22 – 25.
38. Галактионов, В. Г. Иммунология / В. Г. Галактионов. – М.: Академия, 2004. – 523 с.
39. Гаращенко, Т. И. Эндоскопическая диагностика тубарной дисфункции и эндоскопические возможности решения этой проблемы у детей / Т. И. Гаращенко, Я. М. Сапожников, А. П. Якушенкова // Материалы VIII научно-практической конференции оториноларингологов г. Москвы. – М., 1998. – С. 69-70.
40. Гаров, Е. В. Эффективность традиционных способов хирургического лечения больных хроническим гнойным средним отитом с холестеатомой и фистулой лабиринта / Е. В. Гаров, А. С. Шеремет, Р. Г. Антонян // Вестник оториноларингологии. – 2006. – № 3. – С. 8 – 10.
41. Гвиниашвили, Г. Г. Ферментативная активность лейкоцитов в обосновании микроволновой рефлексотерапии беременных с обострением хронического пиелонефрита: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.01 / Гвиниашвили Георгий Георгиевич. – Волгоград, 2006. – 26 с.
42. Гофман, В. Р. Иммунодефицитные состояния / В. Р. Гофман, Н. М. Калинина, С. А. Кетлинский. – СПб.: Фолиант. – 2000. – 256 с.
43. Гришина, Т. И. Клиническое значение нарушений иммунитета при хирургических вмешательствах / Т. И. Гришина// Андрология и генитальная хирургия. – 2000. – № 4. – С. 1 – 14.
44. Грязнова, Н. Г. Клинико-лучевая диагностика хронического гнойного среднего отита: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.04; 14.00.19 / Грязнова Наталия Георгиевна. – М., 2007. – 26 с.

45. Гуломов, З. С. Распространенность и структура хронических заболеваний среднего уха у жителей Таджикистана / З. С. Гуломов, Д. И. Холматов // Российская оториноларингология. – 2008. – № 2. – С. 28 – 30.
46. Гуров, А. В. Микробиологические особенности хронического гнойного среднего отита и их влияние на течение заболевания / А. В. Гуров, А. Л. Гусева // Вестник оториноларингологии. – 2007. – № 2. – С. 7 – 10.
47. Гусаков, А. Д. Реконструкция звукопроводящего аппарата при закрытых вариантах функционально-реконструктивных операций у больных хроническим гнойным средним отитом: автореф. дис.... докт. мед. наук: 14.00.04 / Гусаков Александр Дмитриевич. — Запорожье, 1985. — 25 с.
48. Дербенева, М. Л. Особенности деструктивных изменений в среднем ухе у больных хроническим гнойным средним отитом, осложненным ограниченным пахименингитом / М. Л. Дербенева // Вестник оториноларингологии. – 1997. – № 2. – С. 13 – 16.
49. Джаббаров, К. Д. Мастоидопластика — один из этапов медицинской реабилитации больных хроническим гнойным средним отитом / К. Д. Джаббаров, А. Ч. Хушбаков // Вестник оториноларингологии. – 2010. - № 2. – С. 36 – 38.
50. Джапаридзе, Ш. В. О хирургическом лечении хронического гнойного среднего отита / Ш. В. Джапаридзе, Д. В. Вачарадзе, Л. С. Ломидзе // Вестник оториноларингологии. – 2005. - № 3. – С. 46 – 47.
51. Диденко, В. И. Реконструктивно-пластическая хирургия полостей после saniрующих операций и ранений среднего уха, осложненных оболочечно-мозговыми грыжами и ликвореей / В. И. Диденко // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2001. – № 2. – С. 23 – 27.
52. Динамика иммунологических показателей при тяжелых гнойно-воспалительных заболеваниях у детей / В. И. Кондаков, С. И. Сирота, А. Г. Таранов [и др.] // Материалы III Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – М., 2004. – С. 623.

53. Дмитриев, Н. С. Наша концепция лечения больных хроническим гнойным средним отитом / Н. С. Дмитриев // Материалы конференции «Современные вопросы клинической отиатрии». – М., 2002. – С. 87 – 88.
54. Дмитриев, Н. С. Компьютерная томография височной кости в предоперационной обследовании больных с различной патологией уха / Н. С. Дмитриев, С. Я. Косяков, В. И. Федосеев // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2001. - № 2. – С. 77 – 78.
55. Долгов, В. А. Роль микробного биоценоза слизистой оболочки носа, барабанной полости в патогенезе, прогнозировании среднего отита и выборе рациональной терапии мезотимпанита: автореф. дис... докт. мед. наук: 03.00.07; 14.00.04 / Долгов Вячеслав Александрович. – Оренбург, 2006. – 46 с.
56. Драгнева, М. К. Антрит, мастоидит и хронический средний отит / М. К. Драгнева. - Кишинев: Штиинца, 1992. - 136 с.
57. Дубинец, И. Д. Диагностическая и прогностическая ценность морфологических критериев состояния слизистой оболочки барабанной полости при реконструктивно-санирующей хирургии хронического среднего отита / И. Д. Дубинец, Е. Л. Куренков, Р. В. Кофанов // Российская оториноларингология. – 2007. – № 4. – С. 34 – 39.
58. Енин, И. П. Реабилитация больных хроническим гнойным средним отитом / И. П. Енин // Вестник оториноларингологии. – 1999. – № 2. – С. 5 – 7.
59. Еремеева, К. В. Особенности санирующих реопераций на среднем ухе / К. В. Еремеева, Л. А. Кулакова, А. С. Лопатин // Вестник оториноларингологии. – 2009. – № 4. – С. 45 – 47.
60. Ерюхин, И. А. Иммунопатология хирургического сепсиса и пути иммунорекорекции / И. А. Ерюхин // «Хирургия 2004»: Материалы V Российского научного форума. – М., 2004. – С. 54 – 56.
61. Жидовинов, А. А. Факторы риска и алгоритм прогнозирования осложнений послеоперационного периода у больных с острой хирургической патологи-

- ей органов брюшной полости: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.27 / Жидовинов Алексей Александрович. – Волгоград, 2007. – 39 с.
62. Забиров, Р. А. Результаты лечения воспаления трепанационной полости после радикальной операции на ухе / Р. А. Забиров, Р. Р. Рахматуллин // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2001. – № 2. – С. 78 – 79.
  63. Заболеваемость хроническим гнойным средним отитом и лечение этой нозологии в Москве / В. Н. Яковлев, А. И. Крюков, Е. В. Гаров [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 6. – С. 31 – 33.
  64. Завгородняя, Е. Г. Цитокины и их место в диагностике и лечении ряда заболеваний ЛОР-органов / Е. Г. Завгородняя // Вестник оториноларингологии. – 2008. – № 3. – С. 74 – 76.
  65. Загорских, М. Г. Лечение хронических гнойных мезотимпанитов антро- и мастоидотомией с применением протеолитических ферментов и антибиотиков / М. Г. Загорских // Вестник оториноларингологии. – 1971. – № 6. – С. 56 – 57.
  66. Зеликович, Е. И. Возможности КТ височной кости в обследовании больных после санлирующей операции на среднем ухе / Е. И. Зеликович // Вестник оториноларингологии. – 2005. – № 3. – С. 40 – 45.
  67. Зеликович, Е. И. КТ височной кости в диагностике хронического гнойного среднего отита / Е. И. Зеликович // Вестник оториноларингологии. – 2004. – № 4. – С. 25 – 29.
  68. Земсков, А. В. Иммунный статус больных с обострением хронического гнойного среднего отита и его коррекция / А. В. Земсков, А. В. Киселева, В. В. Ковешников // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 5. – С. 38 – 40.
  69. Зефирова, Н. П. Морфологические особенности воспалительного процесса при латентных мастоидитах / Н. П. Зефирова // Вестник оториноларингологии. – 1954. – № 6. – С. 47 – 50.
  70. Ивойлов, А. Ю. Хронический гнойный средний отит у детей: современные представления о патогенезе, диагностике, лечении и профилактике: авто-

- реф. дис...докт. мед. наук: 14.00.04 / Ивойлов Алексей Юрьевич. – М., 2009. – 49 с.
71. Иммунология / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д. Б. Рот [и др.]; перевод с англ. - М.: Логосфера, 2007. – 568 с.
  72. Иммунопатология в хирургии и анестезиологии / И. П. Назаров, Ю. С. Винник, С. С. Дунаевская [и др.]. – Красноярск : Кларетианум, 2003. – 297 с.
  73. Иммунопрофилактика послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при ранениях груди и живота / Г. В. Булава, М. М. Абакумов, Ш. Н. Даниелян [и др.] // Хирургия им. Н. И. Пирогова. – 2002. – № 7. – С. 4 – 11.
  74. Имунофан — регуляторный пептид в терапии инфекционных и неинфекционных болезней / В. В. Лебедев, Т. М. Шелепова, О. Г. Степанов [и др.]; под ред. акад. РАМН В. И. Покровского. – М.: Праминко. – 1998. – 119 с.
  75. Иськив, Б. Г. Консервативное лечение больных хроническим гнойным средним отитом / Б. Г. Иськив // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1979. – № 1. – С. 14 – 19.
  76. Кальф-Калиф, Я. Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическое значение / Я. Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – № 1. – С. 31 – 33.
  77. Камалова, З. З. Оптимизация диагностики и хирургического лечения больных хроническим средним отитом: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.04 / Камалова Зиля Закиевна. – М., 2009. – 26 с.
  78. Каманин, Е. И. Ципрофлоксацин в лечении больных острым и хроническим отитом / Е. И. Каманин, А. Е. Трофимов // Вестник оториноларингологии. – 2002. – № 2. – С. 24 – 28.
  79. Кати́нас, Е. Б. Клинико - иммунологическое обоснование местного применения рекомбинантных интерлейкина-1бета и интерлейкина-2 в лечении острых гнойных синуситов: автореф. дис....канд. мед. наук: 14.00.04; 14.00.36 / Кати́нас Елена Борисовна. – СПб., 2003. – 22 с.

80. Кашкин, К. П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / К. П. Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 11. – С. 21 - 32.
81. Кевра, М. К. Фактор некроза опухолей: регуляция продукции в организме / М. К. Кевра // Медицинские новости. – 1995. – № 6. – С. 12 – 25.
82. Кетлинский, А. А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета / А. А. Кетлинский, Н. М. Калинина // Иммунология. – 1995. – № 3. – С. 30 – 44.
83. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2008. – 532 с.
84. Кириллов, В. И. Клиническая практика и перспективы иммунокорректирующей терапии (обзорный материал) / В. И. Кириллов // Практикующий врач. – 1998. – № 12. – С. 12 – 16.
85. Клиническая иммунология в хирургии / В. И. Стручков, Л. М. Недвецкая, К. Н. Прозоровская [и др.]. – Ташкент: Медицина, 1997. – 270 с.
86. Комбинированное лечение больных с отсутствием эпидермизации трепанационной полости после saniрующих операций на ухе / Г. Н. Никофорова, Е. М. Хон, В. М. Свистушкин [и др.] // Российская оториноларингология. – 2005. – № 5. – С. 115 – 117.
87. Корвяков, В. С. Хирургическое лечение больных воспалительными заболеваниями среднего уха по закрытому типу / В. С. Корвяков // Материалы XVIII съезда оториноларингологов РФ. – Нижний Новгород, 2006. – С. 315 – 316.
88. Косяков, С. Я. Особенности ведения ретроакционных карманов / С. Я. Косяков, Г. З. Пискунов // Вестник оториноларингологии. – 2003. – № 5 (приложение). – С. 160 – 161.
89. Косяков, С. Я. Новые подходы к консервативному лечению хронического гнойного среднего отита и принципы функциональной хирургии уха / С. Я. Косяков, Г. З. Пискунов, Г. М. Кириллов. – М.: Сервье, 2006. – 11 с.

90. Котельников, Г. П. Травматическая болезнь / Г. П. Котельников, И. Г. Чеснокова. – М.: Медицина, 2002. – 154 с.
91. Котляров, А. Н. Прогностическое значение исследования нейтрофилов в развитии послеоперационных гнойно-септических осложнений у детей / А. Н. Котляров, В. А. Яковенко, А. В. Чукичев // Детская хирургия. – 2001. – № 2. – С. 6 – 9.
92. Кошель, В. И. Оптимизация антибактериальной терапии хронических гнойных средних отитов в Ставропольском крае / В. И. Кошель, В. А. Батурин, С. Р. Петросов // Материалы II-й научно-практической конференции оториноларингологов Южного Федерального округа. – Майкоп: ООО «Качество», 2006. – С. 93 – 94.
93. Крюков, А. И. Гнойно-воспалительные заболевания уха, горла, носа и верхних дыхательных путей: актуальность проблемы и пути решения / А. И. Крюков, В. Г. Жуховицкий // Вестник оториноларингологии. – 2004. – № 1. – С. 5 – 14.
94. Кузин, М. И. Синдром системной реакции на воспаление / М. И. Кузин // Хирургия. – 2000. – № 2. – С. 54 – 59.
95. Кузнецов, В. П. Вторичные иммунодефициты и их коррекция лейкоинтерфероном: проблемы и перспективы / В. П. Кузнецов, А. В. Караулов // Успехи клинической аллергологии и иммунологии. – 2000. – № 1. – С. 206 – 232.
96. Кунельская, В. Я. Грибковые заболевания среднего уха / В. Я. Кунельская // Материалы Российской научно-практической конференции «Современные проблемы заболеваний верхних дыхательных путей и уха». – М., 2002. – С. 119 – 120.
97. Лабораторная диагностика синдрома эндогенной интоксикации: методические рекомендации. // В. М. Аксенова, В. Ф. Кузнецов, Ю. Н. Маслов [и др.]. – Пермь, 2005. – 320 с.
98. Лаврентьева, Н. Н. Энзимная активность моноцитов периферической крови у больных рожей / Н. Н. Лаврентьева // Материалы съезда врачей-инфекционистов в г. Суздаль. – Москва-Киров, 1992. – Т.2. – С. 251 – 252.

99. Ланцов, А. А. Местный иммунитет и лечение больных хроническим гнойным средним отитом / А. А. Ланцов, Н. М. Хмельницкая, Е. Б. Ендальцева // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1999. – № 1. – С. 3 – 7.
100. Лебедев, В. Ф. Иммунопатогенез тяжелых ранений и травм: возможности иммунокоррекции / В. Ф. Лебедев, В. К. Козлов, С. В. Гаврилин // Вестник хирургии. – 2002. – № 4. – С. 85 – 90.
101. Лебедев, К. А. Иммунология в клинической практике / К. А. Лебедев. – М.: Электронная медицинская книга, 1996. – 387 с.
102. Лебедев, К. А. Иммунограмма в клинической практике / К. А. Лебедев, И. Д. Понякина. – М.: Наука, 1990. – 224 с.
103. Лебедев, Ю. А. К вопросу о формах латентного мастоидального воспаления при хроническом секреторном среднем отите / Ю. А. Лебедев // Материалы XVI съезда оториноларингологов РФ. – Сочи, 21 – 24 марта 2001. – С. 91 – 94.
104. Левин, Л. Т. Хирургические болезни уха / Л. Т. Левин, Я. С. Темкин. – М.: Медицинская литература, 2002. – 432 с.
105. Лучихин, Л. А. Атипичное течение хронического гнойного среднего отита / Л. А. Лучихин, А. А. Миронов, И. А. Горбушева // Вестник оториноларингологии. – 2005. – № 5. – С. 52 – 53.
106. Ляшенко, В. А. Макрофаги в инфекционном процессе / В. А. Ляшенко // Иммунология. – 1995. – № 4. – С. 48 – 52.
107. Мальцева, Л. А. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / Л. А. Мальцева, Л. В. Усенко, Н. Ф. Мосенцев. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 176 с.
108. Малютин, Е. Н. Болезни уха и носа, их лечение / Е. Н. Малютин. – М., 1910. – 339 с.
109. Масенко, Е. Ю. Бактериологическое исследование и антибиотикотерапия при хронических гнойных мезотимпанитах / Е. Ю. Масенко, С. Ф. Павленко, Е. Б. Прусина // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2000. – № 4. – С. 84 – 86.



110. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М.: Медицина, 1993. – 688 с.
111. Меланьин, В. Д. Отдаленные результаты мастоидопластики формализованным гомохрящем / В. Д. Меланьин // Вестник оториноларингологии. – 1975. – № 5. – С. 11 – 14.
112. Меланьин, В. Д. Свободная пересадка костной и хрящевой тканей в оториноларингологии (20-летний опыт) / В. Д. Меланьин // Материалы научно-практической конференции «Проблемы имплантологии в оториноларингологии». – М., 2000. – С. 24 – 26.
113. Меланьин, В. Д. Реконструкция среднего уха после радикальной операции / В. Д. Меланьин, О. Г. Хоров // Материалы конференции «Современные вопросы клинической отиатрии». – М., 2002. – С. 89 – 91.
114. Меланьин, В. Д. Современные вопросы лечебной тактики у больных хроническим гнойным эпи- и эпимезотимпанитом / В. Д. Меланьин, О. Г. Хоров // Материалы конференции «Современные вопросы клинической отиатрии». – М., 2002. – С. 85 – 87.
115. Микробные биоценозы при хроническом гнойном среднем отите / Н. Н. Белоглазова, Л. И. Васильева, Л. Е. Брагина [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 4. – С. 17 – 19.
116. Микробный пейзаж и пути рациональной антибиотикотерапии при острых гнойных заболеваниях ЛОР-органов / В. Т. Пальчун, Н. Л. Кунельская, М. Е. Артемьев [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2004. – № 5. – С. 4 – 8.
117. Минаев, С. В. Значение цитокинов в патогенезе острой хирургической патологии брюшной полости / С. В. Минаев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 41 – 45.
118. Мингболатова, П. А. Влияние бактериального агента на цилиарную активность слизистой оболочки среднего уха / П. А. Мингболатова // Российская оториноларингология. – 2008. – № 6. – С. 83 – 88.

- 119.Мингболатова, П. А. Этиология, патогенез и принципы лечения хронического гнойного среднего отита / П. А. Мингболатова, С. Я. Косяков // Российская оториноларингология. – 2008. – № 2 (приложение). – С. 299 – 305.
- 120.Миронов, А. А. Патоморфоз хронического туботимпанального гнойного среднего отита / А. А. Миронов // Материалы «Итоговой коллегии министерства здравоохранения России». – М., 17–18 марта 2003. – ([http://expodata.ru/~expopress/2003/cmz/cmz03\\_tezis\\_lor4.php](http://expodata.ru/~expopress/2003/cmz/cmz03_tezis_lor4.php)).
- 121.Миронов, А. А. Проблемы диагностики и лечения хронического гнойного среднего отита / А. А. Миронов // Материалы Российской научно-практической конференции «Современные проблемы заболеваний верхних дыхательных путей и уха». – М., 19 – 20 ноября 2002. – С. 97 – 100.
- 122.Мирошников, М. В. Восстановительные реакции организма и стадиоспецифические антигены / М. В. Мирошников. – Саратов: СМИ, 1992. – 159 с.
- 123.Молчанова, Л. В. Динамика активности креатинкиназы плазмы крови как прогностический показатель больных в критических состояниях / Л. В. Молчанова, И. И. Яковлева, Е. В. Шишкина //Анестезиология и реаниматология. – 2000. – № 6. – С. 43 – 46.
- 124.Морозова, Ю. В. Цитохимическая активность микро-макрофагов у больных Астраханской риккетсиозной лихорадкой в условиях оптимизации терапии / Ю. В. Морозова, Х. М. Галимзянов, И. Ф. Вишневецкая // Материалы конференции «Актуальные вопросы современной медицины». – Астрахань. – 2003. – С. 48 – 50.
- 125.Морфологический образ латентного асептического остеомиелита височной кости / О. В. Стратиева, Л. Б. Денисова, Г. А. Селезнев [и др.] // Российская оториноларингология. – 2007. – № 4. – С. 61 – 66.
- 126.Мурзова, О. А. Клинико-цитохимические особенности течения бронхиальной астмы у детей Астраханской области: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.09 / Мурзова Ольга Анатольевна. – Астрахань, 2008. – 23 с.
- 127.Мусалова, Н. М. Клинико-иммунологические особенности хронических средних отитов у больных туберкулезом легких: автореф. дисс. ... канд.

- мед. наук: 14.00.04; 14.00.36 / Мусалова Наида Магомедовна. – М., 2009. – 23 с.
128. Мухамедов, И. Т. Современные аспекты хирургического лечения тугоухости: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.03 / Мухамедов Иса Туктарович. – М., 2009. – 33 с.
129. Мухтарова, П. Р. Лечение хронического гнойного мезотимпанита уресултаном: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.04 / Мухтарова Парвина Рахматовна. – Душанбе, 2007. – 21 с.
130. Нарциссов, Р. П. Цитохимия ферментов лейкоцитов в педиатрии: автореф. дис... докт. мед. наук: 14.00.17 / Нарциссов Рюрик Платонович. – М., 1970. – 33 с.
131. Насонов, Е. Л. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита / Е. Л. Насонов // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8., № 17. – С. 35 – 41.
132. Николаев, М. П. Мастоидопластика биокomпозиционными материалами при операциях у больных хроническим средним отитом / М. П. Николаев, И. П. Василенко, А. С. Пуряев // Материалы конференции «Современные вопросы клинической отиатрии». – М., 2002. – С. 91 – 93.
133. Николаев, М. П. Мастоидопластика гидроксиапатитом и колаполом у больных хроническим гнойным средним отитом / М. П. Николаев, Р. М. Николаев, И. П. Василенко // Материалы конференции «Актуальные проблемы фонииатрии и клинической сурдологии». – М., 1998. – С. 129 – 131.
134. Никонова, Н. Н. Озонированный изотонический раствор натрия хлорида в лечении гнойных средних отитов / Н. Н. Никонова // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1999. – № 3. – С. 48 – 50.
135. Новое в антибактериальной терапии хронического гнойного мезотимпанита / Б. М. Цецарский, А. Е. Михалашвили, Н. В. Махлиновская [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 1999. – № 2. – С. 49 – 51.
136. Овчинников, Ю. М. Оториноларингология / Ю. М. Овчинников. – М.: Медицина, 2005. – 365 с.

137. Овчинников, Ю. М. Мультиспиральная компьютерная томография в исследовании патологии уха / Ю. М. Овчинников, В. Е. Добротин, И. В. Бодрова // Вестник оториноларингологии. – 2004. – № 5 (приложение). – С. 216 – 217.
138. Определение активности изоферментов при помощи электрофореза в агаровом геле / Б. П. Суринов, К. П. Кошкин, Д. Н. Бочкова [и др.] // Лабораторное дело. – 1970. – № 4. – С. 240 – 243.
139. Определение ферритина для выбора тактики лечения дистрофических костных кист у детей / М. Ю. Лебедев, С. Г. Ивашкина, С. Б. Кораблев [и др.] // Бюллетень лабораторной службы. – 2000. – № 8. – С. 15 – 18.
140. Особенности общей и местной иммунологической реактивности у детей с хроническими средними отитами / Г. В. Власова, Л. В. Егоров, А. Ю. Котов [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2005. – № 4. – С. 54 – 56.
141. Острый средний отит. Диагностика и лечение: методические рекомендации Департамента здравоохранения Москвы / А. И. Крюков, А. Б. Туровский, Н. Г. Сидорина [и др.]. – М., 2004. – 27 с.
142. Отвагин, И. В. Эпидемиологические аспекты нарушения слуха среди детского населения ЦФО / И. В. Отвагин // Вестник оториноларингологии. – 2003. – № 5 (приложение). – С. 174 – 175.
143. Оториноларингология. Национальное руководство / под ред. В. Т. Пальчуна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 960 с.
144. Оценка фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов методом хемилюминесценции / Л. Э. Тимчук, Ю. К. Янов, А. С. Симбирцев [и др.] // Российская оториноларингология. – 2010. – № 1. – С. 131 – 135.
145. Оценка эпидемиологии и микробиологических характеристик гнойного отита у взрослых и детей Самарского региона / Н. В. Еремина, С. Н. Карлов, С. А. Еремин [и др.] // Российская оториноларингология. – 2008. – № 2 (приложение). – С. 240 – 243.
146. Пальцев, М. А. Патологическая анатомия: в 2 т. / М. А. Пальцев, Н. М. Аничков. – М.: Медицина. – 2001. – 736 с.

- 147.Парахонский, А. П. Роль интрелейкина-6 в развитии инсулинорезистентности / А. П. Парахонский // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 1 – С. 105 – 106.
- 148.Патент РФ 2027191, МПК G01N33/535. Способ дифференциальной диагностики туберкулеза легких / Малышева О. К., Андржеюк Н. И., Фокеева И. Н. [и др.]; Заявитель Московский научно-исследовательский институт туберкулеза. – №4897881/14, заявл. 29.12.1990, опублик. 20.01.1995.
- 149.Патент РФ 2086985, МПК G01N33/68. Способ дифференциальной диагностики рецидивов дистрофических костных кист и остаточных костных полостей / Кораблев С. Б., Лебедев М. Ю., Тенилин Н. А.; Заявитель Нижегородский государственный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии. – №94018680/14; заявл. 24.05.1994; опублик. 10.08.1997.
- 150.Патент РФ 2132071, МПК G01N33/68. Способ оценки степени повреждения печени / Паршиков В. В., Немов В. В.; Заявитель Нижегородская государственная медицинская академия, Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии. - №98107696/14, заявл. 21.04.1998, опублик. 20.06.1999.
- 151.Патент РФ 2142636, МПК G01N33/48, A61B10/00. Способ диагностики холестеатомы среднего уха / Самбулов В. И., Зенгер В. Г., Шатохина С. Н. [и др.]; Заявитель Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНИКИ). – №98115744/14, заявл. 17.08.1998, опублик. 10.12.1999.
- 152.Патент РФ 2213967, МПК G01N33/487, G01N33/49. Способ диагностики степени тяжести и течения черепно-мозговой травмы / Сумная Д. Б., Козель А. И., Попов Г. К. [и др.]; Заявитель Челябинский государственный институт лазерной хирургии. - №2002119775/14, заявл. 22.07.2002, опублик. 10.10.2003.
- 153.Патент РФ 2033166, МПК A61K35/14. Способ лечения хронических гнойных средних отитов / Скрябин А. С., Лазарев В. Н., Ивойлов А. Ю.; заявитель Московский НИИ уха, горла и носа. – № 4916235/14; заявл.04.03.1991; опублик. 20.04.1995.

154. Патент РФ 2075085, МПК G01N33/68. Способ дифференциальной диагностики злокачественных новообразований щитовидной железы и узлового нетоксического зоба / Панова Т. Н., Епинетов М. А.; Заявитель Астраханский государственный медицинский институт им. А. В. Луначарского. – №93028388/14, заявл. 26.05.1993, опублик. 10.03.1997.
155. Патент РФ 2099064, МПК А61/К35/14. Способ лечения хронических гнойных средних отитов / Корвяков В. С., Скрябин А. С., Федорова О. К.; Заявитель Корвяков В. С. – №5062870/14; заявл. 14.04.1992; опублик. 20.12.1997.
156. Патент РФ 2286753, МПК А61F 11/00. Способ эпидермизации трепанационной полости у больных перенесших радикальную операцию на среднем ухе / Дайхес Н. А., Туманов В. П., Ахмедов Ш. М., Корвяков В. С.; Заявитель ФГУ НКЦ оториноларингологии. - № 2005116424/14; заявл. 30.05.2005; опублик. 10.11.2006.
157. Патякина, О. К. История развития и показания к отдельной аттикоантротомии с тимпанопластикой / О. К. Патякина // Материалы конференции «Современные методы диагностики и лечения в оториноларингологии». – М., 1981. – С. 82 – 86.
158. Патякина, О. К. Диагностика и лечение тимпанофиброза: методические рекомендации / О. К. Патякина, В. П. Быкова, Г. М. Кречетов. – М., 1990. – 18 с.
159. Петрова, О. В. Клинико-диагностическое значение термостабильных тканевых белков: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.46; 03.00.04 / Петрова Ольга Владимировна. – М., 2008. – 20 с.
160. Петросов, С. Р. Антибактериальная терапия в лечении больных хроническим гнойным средним отитом / С. Р. Петросов, В. И. Кошель, В. А. Батурин // Российская оториноларингология. – 2008. – № 6. – С. 105 – 107.
161. Пинегин, Б. В. Полиоксидоний - новое поколение иммуномодуляторов с известной структурой и механизмом действия / Б. В. Пинегин // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. – № 1. – С. 27 – 28.

162. Писаржевский, С. А. Некоторые актуальные проблемы патогенеза гнойной раны / С. А. Писаржевский // Электронный ресурс: научная сеть. – 2008. Режим доступа: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1162402&S>.
163. Погосов, В. С. Эффективность комбинированной иммунокоррекции при лечении больных хроническим эпителиомой / В. С. Погосов, С. Д. Полякова // Вестник оториноларингологии. – 1997. – № 5. – С. 12 – 15.
164. Поздняк, А. Л. Влияние адренергической блокады пирроксаном на О-42-0-независимую антимикробную систему нейтрофилов небных миндалин и физическую работоспособность у больных повторными ангинами / А. Л. Поздняк, Л. С. Приймаги, Ю. В. Лобзин // Съезд врачей-инфекционистов в г. Суздале (сентябрь 1992 г.): тез. докладов. – Москва-Киров, 1992. – Т. 2. – С. 380 – 381.
165. Показания и противопоказания к проведению хирургического лечения больных воспалительными заболеваниями среднего уха по «закрытому» типу / В. С. Корвяков, Т. В. Бурмистрова, Ш. М. Ахмедов [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2007. – № 5 (приложение). – С. 135 – 136.
166. Полякова, С. Д. Зависимость эффективности иммунокоррекции от групп крови у больных хроническим гнойным средним отитом / С. Д. Полякова, А. М. Земсков // Вестник оториноларингологии. – 1998. – № 5. – С. 18 – 19.
167. Полякова, С. Д. Отдаленные функциональные результаты после реконструктивных и saniрующих операций на среднем ухе / С. Д. Полякова // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 2001. – № 2. – С. 84.
168. Полякова, С. Д. Отдаленные результаты восстановительной хирургии уха при хронических гнойных средних отитах / С. Д. Полякова, Е. А. Попова // Российская оториноларингология. – 2007. – № 6. – С. 129 – 134.
169. Полякова, С. Д. Функциональные результаты операций "закрытого" и "открытого" типов на среднем ухе / С. Д. Полякова // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 5. – С. 23 – 25.
170. Полякова, С. Д. Оценка характера иммунологических нарушений у больных с различными формами хронического гнойного среднего отита в по-

- слеоперационном периоде / С. Д. Полякова, Е. А. Попова, Я. П. Родинко // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 5. – С. 41 – 43.
171. Полякова, С. Д. Особенности лечения больных хроническим гнойным средним отитом с грамотрицательной флорой / С. Д. Полякова, Е. А. Попова, Я. П. Родинко // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 5. – С. 44 – 46.
172. Преаналитический этап обеспечения качества лабораторных исследований. справочное пособие. – М.: Лабинформ. – 1999. – 320 с.
173. Преображенский, Ю. Б. Очерки по истории радикальной операции уха (за 100-летнее развитие) / Ю. Б. Преображенский // Вестник оториноларингологии. – 1992. – № 4. – С. 39 – 42.
174. Преображенский, Н. А. Мастоидопластика формализированными хрящевыми ксенотрансплантатами / Н. А. Преображенский, В. Д. Меланьин, Н. П. Бельянинова // Вестник оториноларингологии. – 1980. – № 3. – С. 7 – 10.
175. Протасевич, Р. С. Местное лечение больных хроническим гнойным средним отитом / Р. С. Протасевич // Вестник оториноларингологии. – 2002. – № 3. – С. 57 – 60.
176. Рахманов, А. Т. Сравнительное исследование иммуносупрессивной активности имурана и фенobarбитала / А. Т. Рахманов, А. М. Нахемидинов, З. З. Хакимов // Медицинский журнал Узбекистана. – 1995. – № 11. – С. 80 – 83.
177. Рентгенодиагностика в оториноларингологии / М. С. Плужников, А. А. Блоцкий, О. Н. Денискин [и др.] – СПб.: Диалог, 2007. – 132 с.
178. Руководство по иммунофармакологии: пер. с англ. / под ред. М. М. Дейла и Дж. К. Формена. – М.: Медицина, 1998. – 332 с.
179. Руководство по оториноларингологии / под ред. акад. И. Б. Солдатова. – М.: Медицина, 1997. – 608 с.
180. Рязанцев, С. В. Влияние рекомбинантного интерлейкина-1-бета (беталейкина) на микробную флору среднего уха у больных хроническим гнойным



- отитом / С. В. Рязанцев, И. И. Чернушевич // Вестник оториноларингологии. – 2000. – № 3. – С. 50 – 51.
181. Савельев, В. С. Сепсис в хирургии: состояние проблемы и перспективы (50 лекций по хирургии) / В. С. Савельев. – М.: Медиа Медика, 2003. – С. 317 – 320.
182. Савенков, М. С. Малосимптомный острый деструктивный холецистит: комплексный мониторинг и оптимизация лечебной тактики: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Савенков Максим Сергеевич. – Астрахань, 2006. – 22 с.
183. Самбулов, В. И. Современные аспекты диагностики и хирургического лечения хронического гнойного среднего отита у детей: автореф. дисс. ... докт. мед. наук: 14.00.04 / Самбулов Вячеслав Иванович. – М., 2004. – 35 с.
184. Санирующая хирургия при хроническом гнойном среднем отите с холестеатомой / А. И. Крюков, Е. В. Гаров, Н. Г. Сидорина [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2011. – № 1. – С. 62 – 65.
185. Сапрофитирующая микрофлора в период ремиссии эптитимпанита после санирующих операций / В. П. Шпотин, А. И. Проскурин, Н. В. Еремина [и др.] // Материалы VI Всероссийской научно-практической конференции «Наука и практика в оториноларингологии». – Вестник оториноларингологии. – 2007. – № 5 (приложение). – С. 132 – 133.
186. Сафронов, Д. А. Применение имунофана у больных, оперированных по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной кровотечением: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Сафронов Денис Александрович. – М.: МГСМУ, 1999. – 20 с.
187. Свистушкин, В. М. Местная терапия при воспалительных заболеваниях наружного и среднего уха. Современный взгляд на проблему / В. М. Свистушкин, А. Ю. Овчинников, Г. Н. Никифорова // Российская оториноларингология. – 2005. – № 3. – С. 93.
188. Семенов, Ф. В. Тактика хирургического лечения больных хроническим гнойным средним отитом при различных формах патологического процесса

- в среднем ухе / Ф. В. Семенов, А. К. Волик // Материалы конференции «Проблемы и возможности микрохирургии уха». – Оренбург, 2002. – С. 110 – 113.
189. Семенов, Ф. В. Анализ некоторых причин рецидива хронического гнойного среднего отита в послеоперационном периоде / Ф. В. Семенов, В. А. Ридненко, С. В. Немцева // Вестник оториноларингологии. – 2005. – № 3. – С. 48 – 49.
190. Семенов, Ф. В. Влияние различных типов хирургических вмешательств на среднем ухе у больных хроническим гнойным средним отитом на состояние периферического отдела звуковоспринимающей части слухового анализатора / Ф. В. Семенов, Л. А. Лазарева, С. С. Таций // Вестник оториноларингологии. – 2007. – № 3. – С. 14 – 16.
191. Семенов, Ф. В. Влияние обогащенной тромбоцитами плазмы на течение раневого процесса после saniрующих операций «открытого» типа на среднем ухе / Ф. В. Семенов, Т. В. Банашек-Мещерякова // Российская оториноларингология. – 2010. – № 3. – С. 145 – 150.
192. Сергеев, М. М. Особенности клиники и результаты лечения внутричерепных ото- и риносинусогенных осложнений / М. М. Сергеев, С. П. Дружинина, С. А. Редько // Российская оториноларингология. – 2004. – № 6. – С. 31 – 36.
193. Симбирцев, А. С. Цитокиновая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9 – 16.
194. Ситников, В. П. Реконструктивная мастоидопластика у лиц, страдающих «болезнью оперированного уха» / В. П. Ситников // Материалы Российской научно-практической конференции оториноларингологов «Проблемы и возможности микрохирургии». – Оренбург, 2002. – С. 117 – 118.
195. Скопина, Э. Л. Некоторые аспекты проблемы хронического гнойного среднего отита / Э. Л. Скопина // Вестник оториноларингологии. – 1999. – № 2. – С. 51 – 52.

196. Скоромный, А. Н. Изменения активности дегидрогеназ в нейтрофилах крови при моделировании острого панкреатита и применения даларгина и рибоксина / А. Н. Скоромный // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2001. – Т. 10, № 1. – С. 59 – 61.
197. Славинский, А. А. Локализация компонентов антибактериальных систем в цитоплазме нейтрофильных лейкоцитов: компьютерный анализ клеточного изображения / А. А. Славинский // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 9. – С. 105 – 106.
198. Славинский, А. А. Лазерная тимпаностомия у больных экссудативным средним отитом и прогнозирование эффективности лечения с помощью компьютерного анализа нейтрофилов крови: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.04 / Славинский Алексей Александрович. – М., 2004. – 22 с.
199. Современные представления об иммунопрофилактике и иммунотерапии хирургических инфекций / П. В. Пинегин, Т. М. Андропова, М. И. Карсонова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – № 3. – С. 61 – 67.
200. Содержание ферритина в пунктате молочных желез / О. В. Петрова, В. В. Лещев, Т. Г. Егорова [и др.] // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины». – Астрахань – Волгоград – Москва, 2006. – С. 78 – 81.
201. Соломаха, А. А. Прогнозирование и профилактика послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии / А. А. Соломаха. – Пенза: Технологический институт, 2001. – 73 с.
202. Состояние ЛОР органов при радиационных авариях и катастрофах. В 2 т. Т. 2. Состояние слуховой и вестибулярной систем / В. Р. Гофман, Т. В. Шидловская, Д. И. Заболотный [и др.]. – СПб.: Ut, 1996. – 240 с.
203. Сухарев, А. Е. Тканевые и сывороточные острофазовые белки в клинической оценке неспецифических заболеваний и рака легких: автореф. дис. ...

- докт. мед. наук: 14.00.14 / Сухарев Александр Евгеньевич. – М., 1992. – 28 с.
- 204.Сушко, Ю. А. Пневматизация сосцевидного отростка и холестеатома среднего уха (цефалометрическое исследование) / Ю. А. Сушко, А. С. Кушнир, О. Н. Борисенко // Материалы ежегодной традиционной осенней конференции украинского научного медицинского общества оториноларингологов. – Харьков, 2004. – С. 31-32.
  - 205.Тарасов, Д. И. Заболевания среднего уха / Д. И. Тарасов, О. К. Федорова, В. П. Быкова. – М.: Медицина. – 1988. – 285 с.
  - 206.Титов, В. Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы) / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 12. – С. 3 – 12.
  - 207.Толстов, Ю. П. О клиническом значении состояния трепанационной полости у больных, перенесших радикальную операцию на среднем ухе / Ю. П. Толстов, И. А. Аникин // Вестник оториноларингологии. – 1999. – № 1. – С. 44 –46.
  - 208.Тотолян, А. А. Клетки иммунной системы / А. А. Тотолян, И. С. Фрейдлин. – СПб.: Наука, 2000. – Т.1, Т.2. – 231 с.
  - 209.Ульянов, Ю. П. Острый средний отит / Ю. П. Ульянов, Х. Д. Шадыев. – М.: Медпрактика-М, 2008. – 100 с.
  - 210.Ульянов, Ю. П. Хронический средний отит: Учебное пособие для практикующих врачей по оториноларингологии / Ю. П. Ульянов, Х. Д. Шадыев, Т. Х. Шадыев. – М.: Русский врач, 2007. – 202 с.
  - 211.Ундриц, В. Ф. Болезни уха / В. Ф. Ундриц // в кн. Болезни уха, горла и носа / В. Ф. Ундриц, К. Л. Хилов, Н. Н. Лозанов [и др.]; под. ред. Д. А. Пигулевского. – 2-е издание. – Л.: Медицина, 1969. – 571 с.
  - 212.Усейнова, Н. Н. Иммунный и цитокиновый профиль у часто болеющих детей раннего возраста / Н. Н. Усейнова, В. А. Шовкун // Цитокины и воспаление. - 2008. – Т. 7, № 3. – С. 68.

213. Федосеев, В. И. Реоперации уха при хроническом гнойном среднем отите / В. И. Федосеев, С. Я. Косяков, Н. С. Дмитриев // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1999. – № 3. – С. 63 – 65.
214. Фейгин, А. А. Лечение хронического воспаления среднего уха при постоянном или часто рецидивирующем гноетечении / А. А. Фейгин // Вестник оториноларингологии. – 2000. – № 1. – С. 15 – 17.
215. Ферритин в тканях организма человека в разные сроки онтогенеза / О. В. Петрова, И. Ю. Анохина, Н. Ф. Матвеева [и др.] // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Достижения фундаментальных наук в решении актуальных проблем медицины». – Астрахань – Волгоград – Москва, 2006. – С. 75 – 78.
216. Фрейдлин, И. С. Функции макрофагов и иммуногенез (в связи с действием биологически активных веществ): автореф. дис.... докт. мед. наук / Фрейдлин Ирина Соломоновна. – Л., 1974. – 27 с.
217. Фрейдлин, И. С. Иммунные комплексы и цитокины / И. С. Фрейдлин, С. А. Кузнецова // Медицинская иммунология. – 1999. – № 1. – С. 27 – 36.
218. Фрейдлин, И. С. Клетки иммунной системы / И. С. Фрейдлин, А. А. Тотоян. – СПб.: Наука, 2000. – 231 с.
219. Функциональное состояние нейтрофилов, про- и антиоксидантная активность сыворотки крови больных с гнойными заболеваниями среднего уха / В. А. Чаукина, А. В. Мышкин, М. А. Рымша [и др.] // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1999. – № 3. – С. 62 – 63.
220. Хаитов, Р. М. Иммунология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. - М., Медицина, 2000. – 430 с.
221. Хаитов, Р. М. Основные принципы иммуномодулирующей терапии / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. – № 1. – С. 9 – 16.
222. Хаитов, Р. М. Современные представления о защите организма от инфекции / Р. М. Хаитов, Б. В. Пинегин // Иммунология. – 2000. – № 1. – С. 61 – 64.

- 223.Хасанов, С. А. Результаты применения гетеробрефомастоидопластики при хирургическом лечении хронического гнойного среднего отита у детей / С. А. Хасанов, Ш. Э. Омонов // Вестник оториноларингологии. – 1997. – № 2. – С. 17 – 18.
- 224.Ходжаева, К. А. Частота и распространенность хронических средних отитов а республике Узбекистан / К. А. Ходжаева, А. Ч. Хушбаков // Материалы Российской научно-практической конференции «Современные проблемы заболеваний верхних дыхательных путей и уха». – М., 2002. – ([http://expodata.ru/~expopress/2002/lor/spo\\_materials.php](http://expodata.ru/~expopress/2002/lor/spo_materials.php))
- 225.Хон, Е. М. Возможности использования и сравнительная характеристика различных типов хирургических лазеров в лечении больных хроническим гнойным средним отитом: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.04 / Хон Елена Макаровна. – М., 2006. – 24 с.
- 226.Храмкова, Н. И. Предел чувствительности метода преципитации в агаре / Н. И. Храмкова, Г. И. Абелев // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1961. – № 12. – С. 107 – 109.
- 227.Цитохимический прогноз эффективности лечения детей с тяжелыми формами хронических бронхолегочных заболеваний / Ю. В. Разуваева, С. В. Петричук, Т. В. Спичак [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2005. – Т.4, Прил. №1. – С. 434.
- 228.Цыбульский, А. П. Сочетанное влияние различных факторов операции на степень послеоперационной депрессии клеточного иммунитета / А. П. Цыбульский, Р. Ш. Алимова, С. М. Валеева // Анестезиология и реаниматология. – 1981. – № 3. – С. 53 – 55.
- 229.Черных, Е. Р. Цитокиновый баланс в патогенезе системного воспалительного ответа: новая мишень иммунотерапевтических воздействий при лечении сепсиса / Е. Р. Черных, О. Ю. Лепилина, М. А. Тихонова // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 415 – 429.

230. Чечеткин, А. В. Нарушения иммунной системы при тяжелых травмах и методы их коррекции / А. В. Чечеткин, Г. Н. Цыбуляк // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 1. – С. 70 – 74.
231. Чумаков, Ф. И. Внутричерепные осложнения у больных, перенесших санацию общеполостную операцию на среднем ухе / Ф. И. Чумаков, А. А. Якушева // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 1985. – № 3. – С. 44 – 47.
232. Шамансурова, Э. А. Роль *Haemophilus influenzae* при гнойно-воспалительных заболеваниях уха и околоносовых пазух / Э. А. Шамансурова // Вестник оториноларингологии. – 2006. – № 3. – С. 11 – 12.
233. Шварц, В. Регуляция метаболических процессов интерлейкином 6 / В. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 3 – 10.
234. Щельцина, Т. Л. Профилактика и лечение послеоперационных гнойно-септических осложнений с помощью иммуномодуляторов, активирующих фагоцитирующие клетки: автореф. дис. ... канд. мед наук: 14.00.36 / Щельцина Татьяна Леонидовна. – М., 1993. – 24 с.
235. Яковлев, В. А. Избранные вопросы клинической эндокинологии / В. А. Яковлев, В. М. Трофимов. – СПб.: Оргтехиздат, 1995. – 130 с.
236. Ярлыков, С. А. Коррекция иммунологических нарушений у больных хроническим гнойным средним отитом / С. А. Ярлыков, С. Д. Полякова, А. М. Земсков // Вестник оториноларингологии. – 1995. – № 1. – С. 9 – 11.
237. Abada, R. L. Complications of chronic otitis media / R. L. Abada, I. Mansouri, M. Maamri // Ann. Otolaryngol. Chir Cervicofac. – 2009. – Vol. 126, № 1. – P. 1 – 5.
238. Abou-Halawa, A. S. Efficacy of increased gentamicin concentration for intratympanic injection therapy in Meniere disease / A. S. Abou-Halawa, D. S. Poe // Otolology and Neurootology. – 2002. – Vol. 23, № 4. – P. 494 – 503.
239. Activated protein C inhibits lipopolysaccharide-induced nuclear translocation of nuclear factor kappaB (NF-kappaB) and tumour necrosis factor alpha (TNF-

- alpha) production in the THP-1 monocytic cell line / B. White, M. Schmidt, C. Murphy [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2000. – № 110 (1). – P. 130 – 134.
240. Acuin, J. Interventions for chronic suppurative otitis media (Cochrane Review) / J. Acuin, A. Smith, I. Mackenzie. – The Cochrane Library. – Issue 2. – 2003.
241. Akira, S. Interleukin-6 in biologie and medicine / S. Akira, T. Taga, T. Kishimoto // *Adv. Immunol.* – 1993. – Vol. 54. – P. 1 – 78.
242. Alterations in lymphocyte subsets as prognosticators of postoperative infections / R. Gennari, L. Dominioni, A. Imperatori [et al.] // *Eur. J. Surg.* – 1995. – Vol. 161, № 7. – P. 493 – 499.
243. An early mastoid cavity epithelialization technique using a postauricular pedicle periosteal flap for canal wall-down tympanomastoidectomy / S. Kanemaru, H. Hiraumi, K. Omori [et al.] // *Acta Otolaryngol. Supp.* – 2010. – № 11. – P. 20 – 23.
244. Anterior atticostomy for cholesteatoma surgery / Y. Uyar, K. Oztürk, B. Keles [et al.] // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2006. – Vol. 115, № 2. – P. 150 – 155.
245. Anti-microbial and therapeutic effects of modified Burow's solution on refractory otorrhea / O. Jinnouchi, T. Kuwahara, S. Ishida [et al.] // *Auris Nasus Larynx.* – 2012. – Vol. 39, № 4. – P. 374 – 377.
246. Antimicrobial effects of Burow's solution on *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* / Y. Hyo, S. Yamada, M. Ishimatsu [et al.] // *Med. Mol. Morphol.* – 2012. – Vol. 45, № 2. – P. 66 – 71.
247. Assessment of immunological status in the critically ill / D. Payen, V. Faivre, A. C. Lukaszewicz [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2000. – Vol. 66, № 5. – P. 351 – 357.
248. Attalah, M. S. Microbiology of chronic suppurative otitis media with cholesteatoma / M. S. Attalah // *Saudi Med. J.* – 2000. – Vol. 21, № 10. – P. 924 – 927.
249. Bacterial involvement in otitis media with effusion / M. Daniel, S. Imtiaz-Umer, N. Fergie [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2012. – Vol. 76, № 10. – P. 1416 – 1422.



250. Bacterial spectrum and their sensitivity pattern in patients of chronic suppurative otitis media / A. Sattar, A. Alamgir, Z. Hussain [et al.] // J. Coll. Physicians. Surg. Pak. – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 128 – 129.
251. Bacteriological profile of chronic otitis media in the ENT and neck surgery department at the Ouagadougou University Hospital Center (Burkina Faso) / R. W. Ouédraogo, Y. M. Gyébré, M. Sérème [et al.] // Med. Sante. Trop. – 2012. – Vol. 22, № 1. – P. 109 – 110.
252. Bardosi, L. Impaired metabolic activity of phagocytic cell after anaesthesia and surgery / L. Bardosi, M. Lekeres // J. Anaesthesiologi. – 1995. – Vol. 57, № 5. – P. 520 – 523.
253. Bazzoni, F. The tumor necrosis factor ligand and receptor families / F. Bazzoni, B. Beutler // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334, № 26. – P. 1717-1725.
254. Beier-Holgersen, R. Influence of postoperative enteral nutrition on postsurgical infections / R. Beier-Holgersen, S. Boesby // Gut. – 1996. – Vol. 39, № 96. – P. 833 – 835.
255. Benjamim, C. F. Role of oxide in the failure of neutrophil migration in sepsis / C. F. Benjamim, S. H. Ferreira, F. Q. Cunha // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 182, № 1. – P. 214 – 223.
256. Beutner, D. Long-term results following mastoid obliteration in canal wall down tympanomastoidectomy / D. Beutner, R. Stumpf, T. Zahner // Laringorhinootologie. – 2007. – Vol. 86, № 12. – P. 853 – 861.
257. Bilateral cataract in a subject carrying a C to A transition in the L ferritin promoter region / M. C. Faniello, M. Di Sanzo, B. Quaresima [et al.] // Clin. Biochem. – 2009. – Vol. 42, № 9. – P. 911 – 914.
258. Blackwell, T. S. Sepsis and cytokines: current Status / T. S. Blackwell, J. W. Christman // Br. J. Anaest. – 1996. – Vol. 77, № 1. – P. 110 – 117.
259. Bluestone, C. D. Epidemiology and pathogenesis of chronic suppurative otitis media: implications for prevention and treatment / C. D. Bluestone // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 1998. – Vol. 42, № 3. – P. 207 – 223.

260. Bone, R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation / R. C. Bone // *Critical Care Medicine*. – 1996. – Vol. 24, № 1. – P. 163 – 172.
261. Borregaard, N. Neutrophil granules: a library of innate immunity proteins / N. Borregaard, O. E. Sorensen // *Trends. Immunol.* – 2007. – Vol. 28, № 8. – P. 340 – 345.
262. Bradley, J. R. TNF-mediated inflammatory disease / J. R. Bradley // *J. Pathol.* – 2008. – Vol. 214, № 2. – P. 149 – 60.
263. Brook, I. Microbial dynamics of persistent purulent otitis media in children / I. Brook, E. Frazier // *J. Pediatrics*. – 1996. – Vol. 128, № 2. – P. 237 – 240.
264. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates / L. Monasta, L. Ronfani, F. Marchetti [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. 36226.
265. Burtis, C. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics / C. Burtis, E. Ashwood, D. Bruns. – Elsevier Inc., 2006. – 2412 p.
266. Chang, K. H. Functional evaluation of paratubal muscles using electromyography in patients with chronic unilateral tubal dysfunction / K. H. Chang, B. C. Jun, E. J. Jeon // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2013. – Vol. 270, № 4. – P. 1217 – 1221.
267. Characteristic of neutrophil dysfunction / G. Babcock, C. White-Owen, J. Alexander [et al.] // *Host defense dysfunction in trauma, shock and sepsis*. - Berlin: Springer, 1993. – P. 95-97.
268. Characterization of cytokines present in middle ear effusions / R. F. Yellon, G. Leonard, P. T. Marucha [et al.] // *Laryngoscope*. – 1991. – Vol. 101, № 2. – P. 165 – 169.
269. Chen, G. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway / G. Chen, D. V. Goeddel // *Science*. – 2002. – Vol. 296. – P. 1634 – 1635.

270. Cho, S. W. Mastoid obliteration with silicone blocks after canal wall down mastoidectomy / S. W. Cho, Y. B. Cho, H. H. Cho // Clin. Exp. Otorhinolaryngol. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 23 – 27.
271. Coates, H. Ototoxic eardrops and tympanic membrane perforations: time for a change? / H. Coates // Paediatr. Child. Health. – 2005. – Vol. 41, № 8. – P. 401 – 404.
272. Comparative analysis of the humoral immune response to *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae* surface antigens in children suffering from recurrent acute otitis media and chronic otitis media with effusion / S. J. Verhaegh, K. Stol, C. P. de Vogel [et al.] // Clin. Vaccine. Immunol. – 2012. – Vol. 19, № 6. – P. 914 – 318.
273. Complications of otitis media: an evolving state / S. Agrawai, M. Hussein, D. Macrae [et al.] // J. Otorhinolaryngology. – 2005. – Vol. 34, № 1. – P. 33 – 42.
274. Control of T - cell activation by CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> suppressor T cells / E. M. Shevach, R. S. McHugh, C. A. Piccirillo [et al.] // Immunol. Rev. – 2001. – Vol. 182. – P. 58 – 67.
275. Cruz, O. L. Efficacy of surgical treatment of chronic otitis media / O. L. Cruz, C. A. Kasse, F. D. Leonhart // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2003. – Vol. 128, № 2. – P. 263 – 269.
276. Cytokine-mediated inhibition of ketogenesis is unrelated to nitric oxide or protein synthesis / K. Pailla, M. Y. El-Mir, L. Cynober [et al.] // Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 320, № 4. – P. 313 – 317.
277. Davis, J. M. Abnormal rabbit heterophil chemotaxis following thermal injury / J. M. Davis, J. I. Gallin // Arch. Surg. – 1998. – Vol. 123. – P. 752 – 755.
278. De Domenico, I. Specific iron chelators determine the route of ferritin degradation / I. De Domenico, D. M. Ward, J. Kaplan // Blood. – 2009. – Vol. 11, № 8. – P. 351 – 359.
279. Detection and localization of interleukin-6 in the rat middle ear during experimental acute otitis media, using mRNA in situ hybridization and immunohisto-

- chemistry / M. Forséni, A. Melhus, A. F. Ryan [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2001. – Vol. 57, № 2. – P. 115 – 121.
280. Detection of malignant pleural effusions by tumor marker evaluation / F. Pavesi, M. Lotzniker, P. Cremashi [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1988. – Vol. 24, № 6. – P. 1005 – 1011.
281. Determination of serum ferritin using immunoturbidimetry or chemiluminescent detection in comparison with radioimmunoassay a compendium of a methodological juxtaposition / A. M. Dupuy, L. Debarge, M. Poulain [et al.] // *Clin. Lab.* – 2009. – Vol. 55, № 5 – 6. – P. 207 – 215.
282. Deventer, S. J. Cytokine and cytokine receptor polymorphisms in infectious disease / S. J. Deventer // *Intensive. Care. Med.* – 2000. – Vol. 26, № 1. – P. 98 – 102.
283. Diagnostic value of ferritin in malignant pleural and peritoneal effusions / A. Yinnon, G. M. Konijn, J. Mored [et al.] // *Cancer.* – 1988. – Vol. 62, № 12. – P. 2564 – 2568.
284. Differential expression of toll-like receptors in chronic suppurative otitis media and cholesteatoma / Y. Si, Z. G. Zhang, C. Y. Huang [et al.] // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* – 2012. – Vol. 47, № 5. – P. 388 – 393.
285. Diffusion-weighted MRI in the diagnosis of cholesteatomas / M. Teschner, K. Hinz, T. Stöver [et al.] // *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* – 2009. – Vol. 71, № 2. – P. 99 – 104.
286. Dinarello, C. A. Proinflammatory cytokines / C. A. Dinarello // *Chest.* – 2000. – Vol. 118, № 2. – P. 503 – 508.
287. Dinarello, C. A. Role of pro- and anti-inflammatory cytokines during inflammation: experimental and clinical findings / C. A. Dinarello // *Journal of Biological Regulation & Homeostatic Agents.* – 1997. – Vol. 11, № 3. – P. 91 – 103.
288. Donaldson, J. D. Acute otitis media, Surgical Treatment, from Middle Ear, Inflammatory Diseases, of the Medical textbooks for health professionals and consumers. – 2007. [www.eMedicine.com](http://www.eMedicine.com) (World Medical Library): topic211.
289. Dunne, A. A. Status of the controversial discussion of the pathogenesis and

- treatment of chronic otitis media / A. A. Dunne, J. A. Werner // *Laryngorhinootologie*. – 2001. – Vol. 80, № 1. – P. 1 – 10.
290. Dynamics of immunoglobulin synthesis after major trauma. Influence of recombinant lymphokines / W. Ertel, E. Faist, C. Nestle [et al.] // *Arch. Surg.* – 1989. – Vol. 12, № 12. – P. 1437 – 1442.
291. Effectiveness of ototopical antibiotics for chronic suppurative otitis media in Aboriginal children: a community-based, multicentre, double-blind randomised controlled trial. National Aboriginal Community Controlled Health organization / S. Couzos, T. Lea, R. Mueller [et al.] // *Med. J. Aust.* – 2004. – Vol. 181, № 2. – P. 84.
292. Effects of natural and recombinant IL 2 on regulation of IFN gamma production and natural killer activity: lack of involvement of the Tac antigen for these immunoregulatory effects / J. R. Ortaldo, A. T. Mason, J. P. Gerard [et al.] // *J. Immunol.* – 1984. – Vol. 133, № 2. – P. 779 – 783.
293. Elevated transforming growth factor B concentration correlated with posttrauma immunosuppression / K. L. Meert, I. P. Ofenstein, C. Genyey [et al.] // *J. Trauma*. – 1996. – Vol. 40, № 6. – P. 901 – 906.
294. Evaluation of topical povidone-iodine in chronic suppurative otitis media / C. Jaya, A. Job, E. Mathai [et al.] // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2003. – Vol. 129, № 10. – P. 1098 – 1099.
295. Expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\alpha$ , interleukin-6 and interleukin-10 in chronic otitis media with bone osteolysis / J. Kuczkowski, M. Sakowicz-Burkiewicz, E. Iżycka-Świeszewska [et al.] // *J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* – 2011. – Vol. 73, № 2. – P. 93 – 99.
296. Faurschou, M. Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation / M. Faurschou, N. Borregaard // *Microbes Infect.* – 2003. – Vol. 14, № 5. – P. 1317 – 1327.
297. Fernandez, C. M. Intracranial otogenic complications. A persising problem / C. M. Fernandez, G. Samuel, G. L. Steinberg // *Larungoscope*. – 1986. – Vol. 96, № 3. – P. 272 – 278.

298. Fouqueray, B. Mesangial cell-derived IL-10 modulators mesangial response to lipopolysaccharide / B. Fouqueray, V. Boutarol, C. Phipippe // *Am. J. Patol.* – 2003. – Vol. 147. – P. 176 – 182.
299. Garman-Fattal, M. Spectre activite bacterioststique de la fusafungine. Absense induction de laresistence / M. Garman-Fattal // *Gaz. Med.* – 1987. – Vol. 36. – P. 17 – 19.
300. Goresky, C. A. Xenon handling in the liver: red cell capacity effect / C. A. Goresky, A. J. Schwab, C. P. Rose // *Circ. Res.* – 1988. – Vol. 63, № 4. – P. 767 – 778.
301. Granik, S. Structure and physiological functions of ferritin / S. Granik // *Physiol. Rev.* – 1951. – Vol. 31, № 4 – P. 489 – 511.
302. Greene, W. C. The human interleukin-2 receptor / W. C. Greene, W. J. Leonard // *Ann. Rev. Immunol.* – 1986. - № 4. – P. 69 – 95.
303. Haynes, D. S. Perioperative antibiotics in chronic suppurative otitis media / D. S. Haynes // *Ear. Nose. Throat. J.* – 2002. – Vol. 81, № 8. – P. 13 – 15.
304. Helease mechanisms of postoperative changes in various acut phase, pioteins and immuttaoglobullns / J. Rem, O. Neilsen, H. Brandt [et al.] // *Acta. Oneir. Scand.* -1980. – Vol. 502. – P. 51 – 56.
305. Heslop, A. Severe acute middle ear infections: microbiology and treatment / A. Heslop, T. Ovesen // *Int. J. Pediatric Otorhinolaryngology.* – 2006. – Vol. 70, № 10. – P. 111 – 117.
306. Historical changes in the postoperative treatment of appendicitis in children: impact on medical outcome / J. L. Lelli, R. A. Drongowski, S. Ravis [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* – 2000. – Vol. 35, № 2. – P. 239 – 244.
307. Horst, M. Postappendectomy abscess – the role of fecoliths / M. Horst, G. Eich, P. Sacher // *Swiss. Surg.* – 2001. – Vol. 7, № 5. - P. 205 – 208.
308. Human leukocyte elastase and cathepsin G are specific inhibitors of C5a-dependent neutrophil enzyme release and chemotaxis / T. Tralau, U. Meyer-Hoffert, J. M. Schröder [et al.] // *Exp. Dermatol.* – 2004. – Vol. 13, № 5. – P. 316 – 325.

309. Hunt, J. R. Body iron excretion by healthy men and women / J. R. Hunt, C. A. Zito, L. K. Johnson // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89, № 6. – P. 1792 – 1798.
310. Immune depression in polymicrobial sepsis: the role of necrotic (injured) tissue and endotoxin / A. Ayala, G. Y. Song, C. S. Chung [et al.] // *Crit. Care. Med.* – 2000. – Vol. 80, № 3 – P. 2949 – 2955.
311. Immune paralysis of T-lymphocytes and monocytes in postoperative abdominal sepsis. Correlation of immune Function with survival / C. D. Heidecke, H. Weighardt, T. Hensler [et al.] // *Chirurg.* – 2000. – Vol. 71, № 2. – P. 159 – 165.
312. Implications for persistent chlamydial infections of phagocyte-microorganism interplay / I. Sarov, E. Geron, Y. Shemer-Avni [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 10, № 2. – P. 119 – 123.
313. Indudharan, R. Role of glucocorticoids in ototopical antibiotic-steroid preparations in the treatment of chronic suppurative otitis media / R. Indudharan, K. A. Valuyeetham, S. S. Raju // *Arch. Med. Res.* – 2005. – Vol. 36, № 2. – P. 154 – 158.
314. Interleukin 2 acts directly on a Tac-positive cloned B cell line established from a patient with adult T cell leukemia / N. Arima, Y. Daitoku, S. Hidaka [et al.] // *J. Immunol.* – 1985. – Vol. 135, № 4. – P. 2474 – 2477.
315. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction / M. A. Febbraio, N. Hiscock, M. Sacchetti [et al.] // *Diabetes.* – 2004. – Vol. 53, № 7. – P. 1643 – 1648.
316. Isse, K. IL-8 expression by biliary epithelial cells is associated with neutrophilic infiltration and reactive bile ductules / K. Isse, K. Harada, Y. Nakanuma // *Liver Int.* – 2007. – Vol. 27, № 5 – P. 672 – 680.
317. Jahn, A. F. Chronic otitis media: diagnosis and treatment / A. F. Jahn // *Med. Clin. North. Am.* – 1991. – Vol. 75, № 6. – P. 1277 – 1291.

- 318.Jain, A. Middle Ear, Chronic Suppurative Otitis, Surgical Treatment, of the Medical textbooks for health professionals and consumers / A. Jain, R. J. Knight. – 2007. [www.eMedicine.com](http://www.eMedicine.com) (World Medical Library): topic215.
- 319.Jarnicki, A. G. T helper type-2 cytokine re-sponses: potential therapeutic targets / A. G. Jarnicki, P. G. Fallon // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2003. – Vol. 3, № 4. – P. 449 – 455.
- 320.Kaplow, L. S. Assessment of monocyte esterase by flow cytometry / L. S. Kaplow, H. Dauber, E. Lerner // *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. – 1976. – Vol. 24, № 1. – P. 363 – 372.
- 321.Karov, I. Preoperative treatment of children with chronic suppurative otitis media / I. Karov // *Folia Med.* – 1996. – Vol. 38, № 3. – P. 63 – 69.
- 322.Khujadze, M. The results of surgical treatment of middle ear cholesteatoma by using open and closed techniques / M. Khujadze, N. Vashakidze, G. Gogniashvili // *Georgian Med. News*. – 2008. – Vol. 163. – P. 21 – 24.
- 323.Kidd, P. Th1 / Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease / P. Kidd // *Altern. Med. Rev.* – 2003. – Vol. 8, № 3. – P. 223 – 246.
- 324.Klein, J.O. Strategies for decreasing multidrug antibiotic resistance: role of ototoxic agents for treatment of middle ear infections / J. O. Klein // *Am. J. Manag. Care*. – 2002. – Vol. 8, № 14. – S. 345 – 352.
- 325.Koenen, H. J. IL-15 and cognate antigen successfully expand de novo-induced human antigen-specific regulatory CD4<sup>+</sup> T cells that require antigen-specific activation for suppression / H. J. Koenen, E. Fasse, I. Joosten // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 171, № 12. – P. 6431 – 6441.
- 326.Kos, M. I. Obliteration of the tympanomastoid cavity: long term results of the Rambo operation / M. I. Kos, O. Chavallaz, J. P. Guyot // *J. Laryngol. Otol.* – 2006. – Vol. 120, № 12. – P. 1014 – 1018.
- 327.Kristo, B. Microbiology of the chronic suppurative otitis media / B. Kristo, M. Buljan // *Med. Glas. Ljek. komore Zenicko-dobojskog kantona*. – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 284 – 286.



- 328.Krook, A. IL-6 and metabolism – new evidence and new questions / A. Krook // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51, № 7. – P. 1097 – 1099.
- 329.Kubler-Kielb, J. Wskazniki prognostyczne posocznicy I wstrzasu septycznego. (Prognostic markers of sepsis and septic shock) / J. Kubler-Kielb, B. Adamik // *Postepy. Hig. Med. Dosw.* – 2000. – Vol. 54, № 2. – P. 119 – 132.
- 330.Lin, E. Inflammatory cytokines and cell response in surgery / E. Lin, S. E. Calvano, S. F. Lowry // *Surgery*. – 2000. – Vol. 127, № 2. – P. 117 – 126.
- 331.Loock, J. W. A randomized controlled trial of active chronic otitis media comparing courses of eardrops versus one-off topical treatments suitable for primary, secondary and tertiary healthcare settings / J. W. Loock // *Clin. Otolaryngol.* – 2012. – Vol. 37, № 4. – P. 261 – 270.
- 332.Lymphocyte function during open-heart surgery. Effects of Anaesthesia and Surgery / J. Eskola, M. Salo, M. Vilianen [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 1984. – Vol. 56, № 8. – P. 89 – 97.
- 333.Lymphocyte subpopulations after extensive small bowel resection in the rat / M. J. Barrena, I. Eizaguirre, P. Aldazabal [et al.] // *J. pediatr Surg.* – 1995. – Vol. 30, № 10. – P. 1447 – 1449.
- 334.Macfadyen, C. A. Topical antibiotics without steroids for chronically discharging ears with underlying eardrum perforations / C. A. Macfadyen, J. M. Acuin, C. Gamble // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2005. – Vol. 19, № 4. – P. 4618.
- 335.Malignant otitis externa in an infant with selective IgA deficiency: a case report / A. C. Paul, A. Justus, A. Balraj [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2001. – Vol. 60, № 2. – P. 141 – 145.
- 336.Mancini, G. Immunochemical quantification the antigen by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A. O. Carbonara, J. F. Heremans // *Immunochemistry*. – 1965. – Vol. 2, № 3. – P. 235 – 254.
- 337.Maniu, A. Mastoid obliteration with concha cartilage graft and temporal muscle fascia / A. Maniu, M. Cosgarea // *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* – 2012. – Vol. 74, № 3. – P. 141 – 145.

- 338.Marks, V. Differential diagnosis by laboratory medicine / V. Marks. – Springer, 2002. – 1136 p.
- 339.Mastoid obliteration combined with soft-wall reconstruction of posterior ear canal / H. Takahashi, T. Ivanaga, S. Kaieda [et al.] // Oto-Rhino-Laryngology. – 2007. – Vol. 264, № 8. – P. 867 – 871.
- 340.Mastoidectomy audit5 results of the Royal College of Surgeons of England comparative audit of ENT surgery / P. Harkness, P. Brown, S. Fowler [et al.] // Clin Otolaryngol. – 1995. – Vol. 20, № 1 – P. 89 – 94.
- 341.Medzhitov, R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response / R. Medzhitov // Nature. – 2007. – Vol. 449, № 18 – P. 819 – 826.
- 342.Meierhoff, W. Panel discussion: pathogenesis of otitis media / W. Meierhoff, G. Giebink // Rev. Laringol. Otol. Rhinol. – 1982. –Vol. 109, № 3. – P. 213 – 222.
- 343.Microbiology of cerumen in patients with recurrent otitis externa and cases with open mastoidectomy cavities / Y. S. Pata, C. Ozturk, Y .Akbas [et al.] // J. Laryngo.l Otol. – 2004. – Vol. 118, № 4. – P. 260 – 262.
- 344.Microvascular effects of oral interleukin-6 on ischemia reperfusion in the murine small intestine / F. M. Rollwagen, Y. Y. Li, N. D. Pacheco [et al.] // Am. J. Pathol. – 2000. – Vol. 156, № 4. - P. 1177 – 1182.
- 345.Mills, K. H. Regulatory T cells: friend or foe in immunity to infection? / K. H. Mills // Nat. Rev. Immunol. – 2004. – Vol. 4, № 11. – P. 841 – 855.
- 346.Miro, N. Controlled multicentes study on chronic suppurative otitis media treated with topical applications of ciprofloxacini 0,2 % solution in sungledose containers or combination of polymyxin B, neomycin and hydrocortisone suspension / N. Miro // Otolaryngol. Head Neak Surg. – 2000. – Vol. 125, № 5. – P. 617 – 623.
- 347.Montesano, L. Otitis externa en paciente con cavidad mastoidea radical / L. Montesano, A. Arribi, A. Del Palacio // Enferm Infecc Microbiol Clin. – 1998. – Vol. 16, № 1. – P. 35 – 37.

348. Naka, T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine / T. Naka, N. Nishimoto, T. Kishimoto // *Arthritis Res.* – 2002. – Vol. 4. – S. 233 – 242.
349. Neutrophil elastase levels in periapical exudates of symptomatic and asymptomatic teeth / N. O. Alptekin, H. Ari, T. Ataoglu [et al.] // *J. Endod.* – 2005. – Vol. 31, № 5. – P. 350 – 353.
350. O'Suilleabhain, C. B. Injury induces alterations in T-cell activation / C. B. O'Suilleabhain, S. Kim, M. R. Rodrick // *Shock.* – 2001. – Vol. 15, № 6. – P. 432 – 437.
351. Ouchterlony, O. Antigen-antibody reactions in gels. IV. Types of reactions in coordinated systems of diffusion / O. Ouchterlony // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* – 1953. – Vol. 32, № 2. – P. 230 – 240.
352. Pajor, A. Evaluation of apoptosis expression in granulation tissue in chronic otitis media / A. Pajor, M. Danilewicz, T. Durko // *Otolaryngol. Pol.* – 2009. – Vol. 63, № 2. – P. 147 – 153.
353. Palmitate, but not unsaturated fatty acids, induces the expression of interleukin-6 in human myotubes through proteasome-dependent activation of nuclear factor-kappa B / C. Weigert, K. Brodbeck, H. Staiger [et al.] // *J. Biol Chem.* – 2004. – Vol. 279, № 23. – P. 23942 – 23952.
354. Palva, T. Musculoperiosteal flap in cavity obliteration / T. Palva, A. Palva, J. Karaja // *Arch. Otolaryngol.* – 1988. – Vol. 92. – P. 366 – 371.
355. Paparella, M. M. Mastoidectomy Update / M. M. Paparella, C. S. Kim // *Laryngoscope.* – 1977. – Vol. 87, № 12. – P. 1877 – 1988.
356. Park, B. H. Infection and nitroblue-tetrazolium reduction by neutrophils. A diagnostic acid / B. H. Park, S. M. Fikrig, E. M. Smithwick // *Lancet.* – 1968. – Vol. 7, № 2. – P. 532 – 536.
357. Parlesak, A. A. Low concentration of ethanol reduces the chemiluminescence of human granulocytes and monocytes but not the tumor necrosis factor alpha production by monocytes after endotoxin stimulation / A. A. Parlesak, J. P. Die-drich, C. Schäfer // *Infect. Immun.* – 1998. – Vol. 66, № 6. – P. 2809 – 2813.

358. Pediatric reference intervals for soluble transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index / C. L. Ooi, N. Lepage, E. Nieuwenhuys [et al.] // *World J. Pediatr.* – 2009. – Vol. 2, № 5. – P. 122 – 126.
359. Plank, L. D. Sequential metabolic changes following induction of systemic inflammatory response in patients with severe sepsis or major blunt trauma / L. D. Plank, G. L. Hill // *J. Surg.* – 2000. – Vol. 24, № 6. – P. 630 – 638.
360. Pneumococcal septic shock is associated with IL – 10 - 1082 gene promoter polymorphism / Z. Xing, K. Dalhoff, G. Cox [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 168, № 4. – P. 476 – 480.
361. Post-translational modifications of human interleukin-6 / U. Santhanam, J. Ghrayeb, P. B. Sehgal [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1989. – Vol. 247, № 1. – P. 161 – 170.
362. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation / P. C. Heinrich, I. Behrmann, S. Haan [et al.] // *Biochem. J.* – 2003. – Vol. 374, № 1. – P. 1 – 20.
363. Prognostic importance of serum transferrin and ferritin in childhood Hodgkins Disease / W. L. Hann, B. Lange, M. W. Stahlhut [et al.] // *Cancer.* – 1990. – Vol. 66, № 2. – P. 313 – 316.
364. Prognostic value of cytokine concentrations (tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10) and clinical parameters in severe melioidosis / A. J. Simpson, M. D. Smith, G. J. Weverling [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 181, № 2. – P. 621 – 625.
365. Prognostic value of cytokines in SIRS general medical patients / M. Rodriguez-Gaspar, F. Santolaria, A. Jarque-Lopez [et al.] // *Cytokine.* – 2001. – Vol. 15, № 4. – P. 232 – 236.
366. Proinflammatory cytokines detectable in synovial fluids from patients with temporomandibular disorders / T. Takahashi, T. Kondoh, M. Fukuda [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* – 1998. – Vol. 85, № 2. – P. 135 – 141.
367. Pulec, J. L. Modified radical mastoidectomy / J. L. Pulec, C. Deguine // *Ear. Nose Throat. J.* – 2004. – Vol. 83, № 3. – P. 150.

368. Ramakrishnan, A. Cortical mastoidectomy in surgery of tubotympanic disease. Are we overdoing it? / A. Ramakrishnan, N. K. Panda, S. Mohindra // Surgeon. – 2011. – Vol. 9, № 1. – P. 22 – 26.
369. Randomised controlled trial of treatment of chronic suppurative otitis media in Kenyan schoolchildren / A. W. Smith, J. Hatcher, I. J. Mackenzie [et al.] // Lancet. – 1996. – Vol. 26, № 10. – P. 1128 – 1133.
370. Rate of isolation and trends of antimicrobial resistance of multidrug resistant pseudomonas aeruginosa from otorrhea in chronic suppurative otitis media / S. K. Lee, D. C. Park, M. G. Kim [et al.] // Clin. Exp. Otorhinolaryngol. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 17 – 22.
371. Reduced serum hepcidin levels in patients with chronic hepatitis C / D. Girelli, M. Pasino, J. B. Goodnough [et al.] // J. Hepatol. – 2009. – Vol. 12, № 8. – P. 158 – 164.
372. Regulation of human neutrophil granule protein expression / N .Borregaard, K.Theilgaard-Mönch, O. E. Sorensen [et al.] // Curr. Opin. Hematol. – 2001. - Vol. 8, № 1. – P. 23 – 30.
373. Renal cell carcinoma: t1 and t2 signal intensity characteristics of papillary and clear cell types correlated with pathology / M. R. Oliva, J. N. Glickman, K. H. Zou [et al.] // Am. J. Roentgenol. – 2009. – Vol. 192, № 6. – P. 1524 – 1530.
374. Results of revision mastoidectomy / S. Berçin, A. Kutluhan, K. Bozdemir [et al.] // Acta. Otolaryngol. – 2009. – Vol. 129, № 2. – P. 138 – 141.
375. Rickers, J. Long-term follow-up evaluation of mastoidectomy in children with non-cholesteatomatous chronic suppurative otitis media / J. Rickers, C. G. Petersen, C. B. Pedersen // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2006. – Vol. 70, № 44. – P. 711 – 715.
376. Roland, S. P. Middle Ear, Cholesteatoma, of the Medical textbooks for health professionals and consumers / S. P. Roland. - 2007. [www.eMedicine.com](http://www.eMedicine.com) (World Medical Library): topic 220.

377. Ruhl, C. M. Role of aerating mastoidectomy in noncholesteatomatous chronic otitis media / C. M. Ruhl, M. L. Pensak // *Laryngoscope*. – 1999. – Vol. 109, № 12. – P. 1924 – 1931.
378. Selective epitympanic dysventilation syndrome / D. Marchioni, M. Alicandri-Ciufelli, G. Molteni [et al.] // *Laryngoscope*. – 2010. – Vol. 120, № 5. – P. 1028 – 1033.
379. Serum ferritin level changes in children with sickle cell disease on chronic blood transfusion are non-linear, and are associated with iron load and liver injury / T. V. Adamkiewicz, M. R. Abboud, C. Paley [et al.] // *Blood*. – 2009. – Vol. 31, № 8. – P. 179 – 186.
380. Shaheen, M. M. Prevalence and associated socio-demographic factors of chronic suppurative otitis media among rural primary school children of Bangladesh / M. M. Shaheen, A. Raquib, S. M. Ahmad // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2012. – Vol. 76, № 8. – P. 1201 – 1204.
381. Sigmoid sinus thrombosis following mastoiditis: early diagnosis enhances good prognosis / D. Ozdemir, H. Cakmakci, A. O. Ikiz [et al.] // *Pediatric Emergency Care* – 2005. – Vol. 21, № 9. – P. 60 – 69.
382. Sikora, J. P. The role of cytokines and reactive oxygen species in the patogenesis of sepsis / J. P. Sikora // *Pol. Merkuriusz. Lek.* – 2000. – Vol. 43, № 7. – P. 47 – 50.
383. Staging-based surgical results in chronic otitis media with cholesteatoma / T. Kitahara, Y. Mishiro, M. Sakagami [et al.] // *Nihon. Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* – 2012. – Vol. 115, № 2. – P. 91 – 100.
384. Stangerup, S. E. Recurrence of attic cholesteatoma: different methods of estimating recurrence rates / S. E. Stangerup, D. Drozdiewicz, M. Tos // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* – 2000. – Vol. 123, № 3. – P. 283 – 287.
385. Steensberg, A. The role of IL-6 in exercise-induced immune changes and metabolism / A. Steensberg // *Exerc. Immunol. Rev.* – 2003. – Vol. 9. – P. 40 – 47.

386. Stouthard, J. M. Interleukin-6 enhances glucose transport in 3T3-L1 adipocytes / J. M. Stouthard, R. P. Oude Elferink, H. P. Sauerwein // *Biochem. Biophys. Res Commun.* – 1996. – Vol. 220, № 2. – P. 241 – 245.
387. Stuck, B. A. Treatment of therapy refractory chronic otitis by local injection of triamcinolone acetate crystalline suspension / B. A. Stuck, F. Riedel, K. Hormann // *HNO.* – 2001. – Vol. 49, № 3. – P. 199 – 203.
388. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo / V. Mohamed-Ali, S. Goodrick, A. Rawesh [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82, № 12. – P. 4196 – 4200.
389. Subdural empyema and cerebellar abscess due to chronic otitis media / K. S. Polyzoidis, G. Vranos, G. Exarchakos [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2004. – Vol. 58, № 2. – P. 214 – 217.
390. Surgery of cholesteatoma: surgical technique and cholesteatoma recurrences / N. Arsovic, R. Radulovic, S. Jesic [et al.] // *Acta. Chir. Iugosl.* – 2004. – Vol. 51, № 1. – P. 103 – 107.
391. Surgical treatment of labyrinthine fistula in patients with cholesteatoma / Y. Ueda, T. Kurita, Y. Matsuda [et al.] // *J. Laryngol. Otol.* – 2009. – Vol. 123, № 31. – P. 64 – 67.
392. Sorensen, O. E. Antimicrobial peptides in innate immune responses / O. E. Sorensen, N. Borregaard, A. M. Cole // *Contrib. Microbiol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 61 – 77.
393. The appearance of L-selectin(low) polymorphonuclear leukocytes in the circulating pool of peripheral blood during myocardial infarction correlates with neutrophilia and with the size of the infarct / M. Kassirer, D. Zeltser, B. Gluzman [et al.] // *Clin. Cardiol.* – 1999. – Vol. 22, № 11. – P. 721 – 727.
394. The development of antibiotic resistant organisms with the use of ototopical medications / P. C. Weber, P. S. Roland, M. Hannley [et al.] // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2004. – Vol. 130, № 3. – P. 89 – 94.

395. The effect of endodontic therapy on periapical exudate neutrophil elastase and prostaglandin-E2 levels / N. O. Alptekin, H. Ari, S. Haliloglu [et al.] // J. Endod. – 2005. – Vol. 31, № 11. – P. 791 – 796.
396. The effects of general anesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production / J. M. Brandt, H. Kirchner, C. Poppe [et al.] // Clin Immunol. Immunopathol. – 1997. – Vol. 83, № 2. – P. 190 – 194.
397. The severity range of restless legs syndrome (RLS) and augmentation in a prospective patient cohort: association with ferritin levels / B. Frauscher, V. Gschliesser, E. Brandauer [et al.] // Sleep. Med. – 2009. – Vol. 10, № 6. – P. 611 – 615.
398. Theilgaard-Mönch, K. Systems biology of neutrophil differentiation and immune response / K. Theilgaard-Mönch, B. T. Porse, N. Borregaard // Curr. Opin. Immunol. – 2006. – Vol. 18, № 1. – P. 54 – 60.
399. Thomson, A. W. The Cytokine Handbook / A. W. Thomson, M. T. Lotze. – London, San Diego: «Academic Press». – 2003. – 145 p.
400. Thrasher, D. R. Middle Ear, Otitis Media with Effusion, of the Medical textbooks for health professionals and consumers / D. R. Thrasher. – 2007. [www.eMedicine.com](http://www.eMedicine.com) (World Medical Library): topic 209.
401. TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappaB: variations on a common theme / L. Verstrepen, T. Bekaert, T. L. Chau [et al.] // Cell. Mol. Life. Sci. – 2008. – Vol. 65, № 19. – P. 2964 – 2978.
402. Toll-like receptors 2, 3 and 4 (TLR-2, TLR-3 and TLR-4) are expressed in the microenvironment of human acquired cholesteatoma / M. Szczepański, W. Szyfter, R. Jenek [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2006. – Vol. 263, № 7. – P. 603 – 607.
403. Tong, M. C. A double - blind comparative study of ofloxacin otic drops versus neomycin-polymyxin B-hydrocortisone otic drops in the medical treatment of chronic suppurative otitis media / M. C. Tong, J. K. Woo, C. A. VanHasselt // J. Laryngol. Otol. – 1996. – Vol. 110, № 4. – P. 309 – 314.
404. Tos, M. Causes of the disease / M. Tos // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1990. – Vol. 99, № 4. – P. 6 – 7.



405. Treatment of chronic postoperative otorrhea with cultured keratinocyte sheets / T. Somers, G. Verbeken, S. Vanhalle [et al.] // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 1997. – Vol. 106, № 1. – P. 15 – 21.
406. Treatment of postoperative otorrhoea by grafting of mastoid cavities with cultured autologous epidermal cell / D. J. Premachandra, B. M. Woodward, C. M. Milton [et al.] // *Lancet.* – 1990. – Vol. 335. – P. 365 – 367.
407. Tumor necrosis factor (TNF) binding proteins (soluble TNF receptor forms) with possible roles in inflammation and malignancy / I. Olsson, T. Gatanaga, U. Gullberg [et al.] // *Eur. Cytokine Netw.* – 1993. – № 4. – P. 169 – 180.
408. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta levels in recurrent and persistent otitis media with effusion / S. Yetiser, B. Satar, A. Gumusgun [et al.] // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* – 2002. – Vol. 126, № 4. – P. 417 – 422.
409. Tumour necrosis factor-alpha gene expression and production in human umbilical arterial endothelial cells / T. Neuhaus, G. Totzke, E. Gruenewald [et al.] // *Clin. Sci. (Colch).* – 2000. – Vol. 98, № 4. – P. 461 – 470.
410. Usuda, K. A case of headache attributed to otitis media chronica cholesteatomica with cerebral sigmoid sinus thrombosis / K. Usuda, M. Sakamaki, E. Mokuno // *J. Nippon. Med. Sch.* – 2008. – Vol. 75, № 6. – P. 340 – 343.
411. Vartiainen, E. Effect of aerobic bacteriology on the clinical presentation and treatment results of chronic suppurative otitis media / E. Vartiainen, J. Vartiainen // *J. Laryngol. Otol.* – 1996. – Vol. 110, № 4. – P. 315 – 318.
412. Vennewald, I. Mycological and histological investigations in humans with middle ear infections / I. Vennewald, J. Schonlebe, E. Klemm // *Mycoses.* – 2003. – Vol. 46, № 1 – 2. – P. 12 – 18.
413. Vigo, C. Effect of C-reactive protein on platelet activating factor induced platelet aggregator and membrane stabilization / C. Vigo // *J. Biological. Chemistry.* – 1985. – Vol. 260, № 6. – P. 3418 – 3422.
414. Wachstein, M. The histohe histochemical demonstration of esterase activity in human blood and bone marrow smears / M. Wachstein, G. Wolf // *J. Histochem. Cytochem.* – 1958. – № 6. – P. 457.

415. Wallis, R. Macrophages, mycobacteria and HIV: the role of cytokines in determining mycobacterial virulence and regulating viral replication / R. Wallis, J. Ellner, H. Shiratsuchi // Res. Microbiol. – 1992. – Vol. 143, № 4. – P. 398 – 405.
416. Wang, P. C. Impact on quality of life after mastoid obliteration / P. C. Wang // Laryngoscope. – 2009. – Vol. 119, № 2. – P. 42 – 44.
417. Weiner, H. L. Induction and mechanism of action of trans-forming growth factor-beta-secreting Th3 regulatory cells / H. L. Weiner // Immunol. Rev. – 2001. – Vol. 182. – P. 207 – 214.
418. Wing, K. Characterization of human CD25+CD4+T cells in thymus, cord and adult blood / K. Wing, A. Ekmark, H. Karlsson // Immunology. – 2002. – Vol. 106, № 2. – P. 190 – 199.