



УДК: 616.28-002-036.11-08-092.4:616.42

**ОБОСНОВАНИЕ РЕГИОНАРНОЙ ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ
НА БАЗЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ОСТРОГО СРЕДНЕГО ОТИТА****С. Ю. Кротов, Ю. А. Кротов, И. Н. Путалова, А. В. Павлов****SUBSTANTIATION OF REGIONAL LYMPHOTROPIC THERAPY BASED
ON EXPERIMENTAL ACUTE OTITIS MEDIAE****S. Y. Krotov, Y. A. Krotov, I. N. Putalova, A. V. Pavlov**

ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»

(Зав. каф. оториноларингологии – проф. Ю. А. Кротов;

зав. каф. анатомии человека – проф. И. Н. Путалова)

У 35 крыс-самцов породы Wistar моделировали острый средний отит путем инфицирования уха культурой *S. aureus* на фоне создания системного иммунодефицита. Изучали реакцию регионарных лимфатических узлов: у интактных животных, при индуцированном воспалении среднего уха, традиционной и регионарной лимфотропной терапии. В группах животных, которым проводили лимфотропную терапию, наблюдали более раннее купирование инфекции в барабанной полости и полное восстановление основных структурных компонентов регионарных лимфатических узлов.

Ключевые слова: острый средний отит, лимфотропная терапия.

Библиография: 8 источников

35 immunodeficient Wistar male rats were inoculated by substance *S. aureus* into the middle ear to model acute otitis. We examined the response of regional lymph nodes of intact animals under induced middle ear inflammation to traditional and regional lymphotropic treatment. Animals undergone lymphotropic therapy showed an earlier elimination of infection within the tympanic cavity and complete recovery of regional lymph nodes' structural units.

Key words: acute otitis media, lymphotropic treatment.

Bibliography: 8 sources.

Острый средний отит относится к часто встречающейся патологии уха. Его возникновение связано с инфицированием воздухоносных полостей височной кости бактериальной либо вирусной микрофлорой [3, 4, 6, 7]. Ответом на микробную инвазию является развитие воспалительного процесса со стороны как первичного очага (барабанная полость, слуховая труба, воздухоносные ячейки сосцевидного отростка), так и лимфатического аппарата (лимфатические сосуды и узлы) височной и подчелюстной областей, являющегося основным путем элиминации токсинов, дренажа и детоксикации тканевой жидкости и лимфы. Центральным звеном лимфатического региона среднего уха считаются регионарные лимфатические узлы, которые в различной степени могут быть вовлечены в воспалительный процесс [5, 8]. Тем не менее их роль в патогенезе отита мало изучена и не учитывается при разработке и реализации различных методов лечения больных.

Цель исследования. Выявление морфофункциональных особенностей вовлечения лимфатической системы среднего уха в воспалительный процесс в условиях экспериментальной модели острого среднего отита для обоснования и разработки способа регионарной лимфотропной терапии данной патологии в клинической практике.

Материал и методы. Экспериментальное исследование проведено на 35 белых половозрелых крысах-самцах породы Wistar, массой 200–250 г, которых содержали в общелабораторном режиме и включали в эксперимент после адаптации в течение 7 суток. Уход, кормление, режим содержания и забой животных осуществляли согласно нормативным документам. Объектом исследования служили лимфатические узлы, относящиеся к зоне лимфатического региона среднего уха.

По характеру исследования сформировали четыре экспериментальные группы. В 1-ю группу отнесены интактные животные (5 особей). Характер лимфооттока из интересующего реги-



она лимфосбора у них определяли путем введения туши в барабанную полость и регистрации направления окрашивания лимфатических сосудов и узлов. У крыс 2, 3, 4-й групп моделировали острый средний отит с левой стороны путем инфицирования среднего уха культурой *S. aureus* на фоне создания системного иммунодефицита. В последующем у животных 2-й группы (10 особей) лечения не проводили. В 3-й группе (10 особей) применяли традиционную терапию острого отита, включавшую внутримышечное введение цефтриаксона, закапывание в больное ухо 3% борного спирта и 0,1%-ного раствора нафтизина – в полость носа. Животным 4-й группы (10 особей) проводили регионарную лимфотропную терапию. Введение лекарственных средств осуществляли путем низкочастотного фонофореза. На первом этапе в барабанной полости создавали депо цефтриаксона, на втором – проводили через кожный фонофорез раствора лидазы и цефтриаксона в ткани заушной области со стороны больного уха и лимфатические узлы передней поверхности шеи. В качестве источника ультразвука использовался генератор с частотой колебаний 24,6 кГц, амплитудой – 50 мкм. Продолжительность лечения составила 7 дней (по 1 процедуре ежедневно, с 5-го по 11-й день).

Морфологическое и морфометрическое исследование лимфатических узлов во 2-й группе проводили на 4-е и 12-е сутки, в 3-й и 4-й группах – на 12-е сутки с момента индукции воспаления. Узлы фиксировали в растворе Телленицкого. Обезвоживание проводили в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин-воск. Из полученных блоков изготавливали срезы толщиной 5–7 мк, которые окрашивали гематоксилином и эозином и по методу Ван Гизон. Срезы изучали в световом микроскопе при увеличении 32 раза. Для определения структурной организации лимфоузлов использовали морфометрическую сетку Г. Г. Автандилова [1]. Площади структурных компонентов в ткани определяли точечным методом А. А. Глаголева [2].

Основными критериями морфометрической оценки лимфоузлов являлись: общая площадь среза ($S_{\text{общ}}$), относительные площади капсулы, краевого синуса, коркового плато (КП), паракортикальной зоны (ПЗ), мозговых синусов (МС), мозговых тяжей (МТ), количество вторичных (N_2) и первичных (N_1) лимфоидных узелков, их площади и площадь герминативных центров ($S_{\text{г.ц}}$). Рассчитывали удельные площади коркового (К в-в) и мозгового веществ (М в-в), Т- и В-зависимых зон, соотношение площадей коркового и мозгового веществ (К/М индекс), Т/В коэффициент. Для статистической обработки данных при нормальном распределении использовали t -критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, использовали критерий Манна–Уитни. Различия между средними значениями считали значимыми при $p \leq 0,05$ (табл.).

Результаты исследований и их обсуждение. К лимфатическому региону среднего уха относятся три группы лимфатических узлов шеи: поверхностные, лицевые и задние шейные (классификация по Tilney N. L., 1971) [8]. Детальному морфологическому исследованию подвергали задние шейные лимфоузлы как более специфично отражающие уровень лимфосбора и воспалительных реакций, протекающих в полостях среднего уха. Поверхностные и лицевые лимфоузлы менее специфичны по отношению к уху ввиду дополнительного наложения процессов со стороны слизистой оболочки полости носа и различных отделов глотки. По показателям морфометрического исследования косвенно судили о транспортном и детоксикационном потенциалах задних лимфатических узлов. Согласно данным Ю. И. Бородина (1968), первый, большей частью, связан с развитием мозгового вещества, мозговых синусов, общей площадью синусной системы; второй – с преобладанием площади структур, образующих корковое вещество.

В условиях физиологической нормы (1-я группа) задние лимфоузлы относятся к промежуточному морфотипу, с оптимальными условиями для осуществления как функции детоксикации, так и функции транспорта лимфы. Относительная площадь мозгового вещества в них составляет $56,21 \pm 10,04\%$; коркового – $38,53 \pm 3,83\%$. К/М-индекс равен $0,82 \pm 0,32$. На долю мозговых синусов приходится $20,93 \pm 3,94\%$, мозговых тяжей – $35,27 \pm 8,59\%$ от общей площади среза узла. В структуре коркового вещества соотношение первичных и вторичных лимфоидных узелков практически одинаковое (1:1). Их площади соответственно составили $3,17 \pm 1,15\%$ и $4,98 \pm 2,05\%$, а центров размножения – $2,16 \pm 0,81\%$ от общей площади среза. Корковое плато занимает $9,49 \pm 1,90\%$, площадь паракортикальной зоны – $20,9 \pm 6,86\%$. У интактных животных

Таблица
Общая площадь среза (усл. ед.) и площадь структурных компонентов (%) правых и левых глубоких лимфатических узлов шей у интактных животных, при остром среднем отите, после традиционной и регионарной лимфотропной антибактериальной терапии ($M \pm m$)

Критерии оценки	Экспериментальные группы											
	2-я				3-я				4			
	Воспаление				Традиционная терапия				Лимфотропная терапия			
	1-я		4-е сутки		12-е сутки		12-е сутки		12-е сутки		12-е сутки	
Контроль, $N = 10$			Правые, $N = 5$		Левые, $N = 5$		Правые, $N = 5$		Левые, $N = 10$		Правые, $N = 10$	
	Левые, $N = 5$	Правые, $N = 5$	Левые, $N = 5$	Правые, $N = 5$	Левые, $N = 5$	Правые, $N = 5$	Левые, $N = 10$	Правые, $N = 10$	Левые, $N = 10$	Правые, $N = 10$	Левые, $N = 10$	Правые, $N = 10$
Капсула (%)	5,77±1,27	5,86±1,33	5,32±2,34	5,98±2,09	6,10±3,74	3,66±1,15	3,66±1,15	4,89±1,41	*	2,21±0,96	*	*
Синусы (%)	5,46±1,66	6,33±2,53	2,76±0,91	2,49±1,35	5,55±2,79	3,30±1,38	3,30±1,38	4,03±1,60	*	1,24±0,45	*	@
N_1	5,4±1,63	6,6±1,7	4,33±1,5	3,67±1,5	5,5±2	5±0,8	5±0,8	3,75±0,95	*	5,75±3,4	*	*
S_1 (%)	3,61±0,92	4,17±0,89	2,41±0,39	2,36±1,09	3,89±1,28	5,59±1,29	5,59±1,29	2,11±1,27	*	4,33±2,15	*	*
N_2	6,2±2,03	10±2,64	19±7,3	4±1,7	14,25±3,81	11±2,28	11±2,28	5,5±1,5	@	5±1,47	@	@
$S_{г.ц}$ (%)	3,99±1,06	4,12±2,7	5,86±3,37	1,70±0,52	5,28±1,92	6,43±1,58	6,43±1,58	2,55±0,82	*	2,07±0,99	*	@
S_2 (%)	8,04±1,76	6,61±2,05	9,68±3,31	2,74±0,46	12±4,09	14,73±2,95	14,73±2,95	4,14±1,66	*	2,96±1,75	*	@
КП (%)	3,12±1,25	2,48±0,76	2,55±1,61	4,17±1,29	2,15±1,41	3,08±1,54	3,08±1,54	7,02±2,48	*	6,23±1,42	*	@
ПЗ (%)	45,02±3,75	41,60±2,56	37,62±4,84	5,18±2,81	15,10±4,25	22,61±5,33	22,61±5,33	10,52±2,90	!	11,78±7,65	!	@
$K_{в-в}$ (%)	59,80±8,84	54,86±2,31	52,27±3,25	14,44±3,01	33,14±5,13	46,01±5,33	46,01±5,33	23,81±8,09	!	25,30±6,35	!	@
$M_{в-в}$ (%)	28,97±5,13	32,96±4,73	39,66±5,52	77,09±4,84	55,21±7,76	47,05±5,40	47,05±5,40	67,27±12,45	!	71,26±12,31	!	@
МТ (%)	14,46±4,43	10,23±0,97	28,67±1,61	34,05±5,03	36,65±8,54	27,75±5,75	27,75±5,75	42,31±9,65	*	46,25±5,12	*	@
МС (%)	14,50±4,24	22,73±4,67	10,99±4,06	43,04±4,12	18,57±4,73	19,29±3,53	19,29±3,53	24,96±5,70	*	25,01±4,69	*	*
K/M -индекс	2,3±1,1	1,6±0,34	1,3±0,28	0,18±0,04	0,64±0,32	0,96±0,44	0,96±0,44	0,37±0,15	!	0,38±0,13	!	@
Т-зона (%)	48,14±7,51	44,08±1,86	40,17±3,37	9,35±2,07	17,25±3,39	25,69±5,24	25,69±5,24	17,55±6,67	!	18,01±6,75	!	*
В-зона (%)	18,46±6,93	14,35±2,94	34,53±1,77	35,75±5,39	41,93±8,89	34,17±3,85	34,17±3,85	44,86±9,30	*	48,32±4,97	!	@
Т/В-коэф.	3,1±0,69	2,41±0,72	1,16±0,13	0,25±0,05	0,45±0,15	0,94±0,34	0,94±0,34	0,42±0,19	!	0,39±0,2	!	@
Синусы (%)	19,97±4,32	29,06±3,70	13,75±3,53	45,53±4,45	24,12±5,48	22,59±6,92	22,59±6,92	29±2,70	*	26,25±4,52	*	*
$S_{общ}$	90,5±31,53	135,66±31,47	89,5±33,8	90,5±31,53	117±38,17	73±22,38	73±22,38	119,33±39,38	*	97±8,37	*	*

Примечания. ! – различия статистически значимы в сравнении с контролем (1-й группой); * – различия статистически значимы при сравнении с 4-ми сутками воспаления; # – различия статистически значимы при сравнении стороны воспаления и противоположной стороны, @ – различия статистически значимы между методами лечения.



в структуре задних лимфоузлов преобладает площадь В-зависимой зоны ($37,44 \pm 7,99\%$), площадь Т-зоны составляет $30,38 \pm 7,46\%$, Т/В-коэффициент – менее единицы ($0,85 \pm 0,32\%$), что косвенно свидетельствует о равнозначности гуморального и клеточного типов иммунных реакций, протекающих в зоне лимфосбора.

Во 2-й группе на 4-е сутки с момента начала эксперимента на стороне инфицирования в левой барабанной полости наблюдали инфильтративное воспаление барабанной перепонки, слизистой оболочки костных стенок тимпанума, определяли гнойный экссудат в гипотимпануме и просвете слуховой трубы. При макроскопическом исследовании регистрировали двухстороннюю реакцию регионарных лимфатических узлов, но отмечали, что она в значительно большей степени выражена на стороне поражения, где дополнительно обнаруживали инфильтрацию и тканевое пропитывание околузловой клетчатки.

Морфометрическое исследование структурных компонентов задних шейных лимфоузлов свидетельствует об их перестройке в сторону увеличения доли коркового вещества. На стороне воспаления оно занимает до 55% ($59,80 \pm 8,84\%$), а на противоположной – до 42% ($54,86 \pm 2,31\%$). В структуре левого лимфатического узла (на стороне воспаления) уменьшается доля коркового плато с $9,46 \pm 1,90$ до $3,12 \pm 1,25\%$ ($t = 6,406$; $p = 0,000$) и до $2,48 \pm 0,76\%$ ($t = 5,990$; $p = 0,001$) – на противоположной. Площадь мозгового вещества на стороне воспаления уменьшается на 49% ($38,97 \pm 5,13\%$) ($t = 4,204$; $p = 0,02$), противоположной – на 42% ($32,96 \pm 4,73\%$) ($t = 3,713$; $p = 0,008$). Корово-мозговой индекс соответственно увеличивается до $2,3 \pm 1,1$ ($t = -3,192$; $p = 0,011$) и $1,6 \pm 0,34$ ($t = -3,641$; $p = 0,008$). В структуре коркового вещества с обеих сторон в 2 раза увеличивается площадь паракортикальной зоны. Соотношение мозговых тяжей к мозговым синусам на стороне воспаления практически одинаково – 1:1, противоположной 1:2. На 4-е сутки воспаления в структуре лимфоузлов начинает отчетливо преобладать площадь Т-зависимой зоны. На стороне воспаления Т/В-коэффициент составляет $2,96 \pm 1,23$ ($t = -3,922$; $p = 0,004$), противоположной – $3,1 \pm 0,5$ ($t = -3,038$; $p = 0,019$). Общая площадь синусов на стороне воспаления уменьшается на 13% ($19,97 \pm 4,32$) ($t = 4,218$; $p = 0,002$); а на противоположной стороне увеличивается до 26% ($2,9 \pm 3,70$) ($t = 4,709$; $p = 0,002$).

На 12-е сутки на стороне воспаления продолжается увеличение (на 35%) относительной площади коркового вещества ($t = 2,383$; $p = 0,049$); в контралатеральных же узлах она уменьшается на 73% по отношению к предыдущему сроку наблюдения ($t = 18,472$; $p = 0,000$). В структуре коркового вещества происходит дальнейшее количественное (в 3 раза) ($t = -2,123$; $p = 0,007$) и пространственное (в 2 раза) ($u = 1,0$; $p = 0,039$) увеличение лимфоидных узелков. В правых лимфатических узлах в 2,3 раза увеличивается площадь мозгового вещества ($t = -11,288$; $p = 0,000$). Как и на 4-е сутки, в них преобладает площадь мозговых синусов, но на 12-е сутки она увеличивается в 2 раза ($t = -5,547$; $p = 0,005$), что составляет $43,04 \pm 4,12\%$, при этом площадь мозговых тяжей возрастает в 3 раза ($p = -8,054$; $t = 0,001$).

Таким образом, на 12-е сутки в структуре задних лимфатических узлов на стороне воспаления продолжает преобладать площадь коркового вещества, что свидетельствует о сохранении местного токсикоза и большей потребности в функции детоксикации. На противоположной стороне в структуре лимфатических узлов отмечается увеличение общей площади синусов, это свидетельствует о компенсаторном усилении в регионе лимфосбора дренажной и транспортных функций.

После проведения курса традиционной терапии в лимфатических узлах на стороне воспаления происходит уменьшение площади коркового вещества на 45% ($t = -3,035$; $p = 0,029$), однако в его структуре сохраняется преобладание вторичных лимфоидных узелков (соотношение первичных и вторичных лимфоидных узелков 1 : 2,5). В сравнении с интактными животными площадь вторичных лимфоидных узелков и герминативных центров левых задних лимфатических узлов увеличивается в 2,4 раза. На противоположной стороне также происходит уменьшение площади коркового вещества (на 16%) в структуре узла ($t = -5,035$; $p = 0,004$) и сохраняется повышенное количество вторичных лимфоидных узелков (соотношение первичных и вторичных лимфоидных узелков 1 : 2,2). Аналогично левым лимфатическим узлам в корковом веществе в сравнении с контролем отмечали увеличение площади вторичных лимфоидных узелков в 2,9 раза ($t = 3,099$; $p = 0,006$), центров размножения – в 2,5 раза ($U = 1$, $p = 0,019$).



После проведения регионарной лимфотропной терапии на стороне воспаления площадь коркового вещества уменьшается на 60% ($t = 5,605$; $p = 0,002$), на противоположной стороне – на 54% ($t = 6,567$; $p = 0,001$). В структуре коркового вещества, правых и левых лимфатических узлов восстанавливается соотношение первичных и вторичных лимфоидных узелков (1:1), восстанавливается общая площадь и площадь центров размножения вторичных лимфоидных узелков. В сравнении с 4-ми сутками происходит увеличение площади коркового плато, на стороне воспаления корковое плато увеличивается в 2,2 раза ($t = -2,692$; $p = 0,049$), на противоположной стороне – в 2,5 раза ($t = 2,725$; $p = 0,046$).

Площадь мозгового вещества левых задних лимфатических узлов после проведения лимфотропной терапии увеличивается в 2,3 раза ($t = -3,524$; $p = 0,017$), на противоположной стороне – в 2,1 раза ($t = 2,914$, $p = 0,033$). В структуре мозгового вещества восстанавливается соотношение площадей мозговых тяжей и мозговых синусов.

Выводы

1. Морфологические преобразования глубоких лимфоузлов шеи в достаточной степени отображают динамику воспалительного процесса при индуцированном остром среднем отите у экспериментальных животных.

2. Особенностью течения экспериментального острого среднего отита у подопытных животных является вовлечение в процесс глубоких лимфоузлов как на стороне воспаления, так и на стороне, противоположной очагу первичного воспаления.

3. На 12-е сутки традиционной терапии крыс с экспериментальным отитом большинство критерияльных показателей состояния регионарных лимфоузлов свидетельствует в пользу сохраняющегося антигенного прессинга и неполной элиминации инфекции в барабанной полости.

4. На фоне регионарной лимфотропной терапии микроанатомические преобразования регионарных лимфоузлов характеризуются более динамичным и полным восстановлением основных структурных компонентов, что свидетельствует о прекращении поступления токсинов и микробных антител из первичного очага.

5. Полученные в ходе эксперимента данные о морфофункциональном состоянии лимфатической системы среднего уха на модели острого среднего отита и после регионарной лимфотропной терапии свидетельствуют о целесообразности разработки данной методики в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с.
2. Глаголев А. А. Геометрический метод количественного анализа агрегатов под микроскопом. – Львов: Гостеолитиздат, 1941. – 82 с.
3. Завадский Н. В. Острое воспаление среднего уха: этиология, патогенез и лечение // Вест. оторинолар. – 2000. – № 6. – С. 4–7.
4. Косяков С. Я., Атанесян А. Г. Средние отиты и их осложнения // Consilium medicum. – 2007. – Т. 9, № 10. – С. 57–64.
5. Морфология регионарных лимфатических узлов при лимфотропной терапии острого среднего отита / Х. Э. Шайхова [и др.] // Вестн. оторинолар. – 1999. – № 2. – С. 8–10.
6. Янов Ю. К., Рязанцев С. В. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов // Consilium medicum. – 2005. – № 4. – С. 290–297.
7. Heikkinen T., Chonmaitree T. Importance of Respiratory Viruses in Acute Otitis Media // Clinical Microbiology Reviews. – 2003. – Vol. 16. – N 2. – P. 230–241.
8. Tilney N. L. Patterns of lymphatic drainage in adult laboratory rat // J. Anat. – 1971. – Vol. 109, N 3. – P. 363–383.

Кротов Сергей Юрьевич – очный аспирант каф. оториноларингологии Омской ГМА. 644043, Омск, ул. Ленина, д. 12, тел.: 8-913-644-41-44, e-mail: krtvsergey@rambler.ru; **Кротов** Юрий Александрович – докт. мед. наук, профессор, зав.каф. оториноларингологии Омской ГМА. 644043, Омск, ул. Ленина, д. 12; тел.: 8-3812-359-163, e-mail: profkrotov@mail.ru; **Путалова** Ирина Николаевна – докт. мед. наук, профессор, зав. каф. анатомии человека Омской ГМА. 644043, Омск, ул. Ленина, д.12; тел.: 8-3812-275-371, e-mail: anatomogma@mail.ru; **Павлов** Алексей Вячеславович – врач-патологоанатом Омской областной клинической больницы; e-mail: anatomogma@mail.ru, тел.: 8-3812-234-297, 8-3812-234-297.