

О.Ю. Мезенцева<sup>1</sup>, Ф.Н. Завьялов<sup>1</sup>, А.А. Воробьева<sup>1</sup>, Л.П. Попова<sup>2</sup>, М.В. Родионова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Курский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России

<sup>2</sup> Курская областная клиническая больница № 1

<sup>3</sup> Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи. Городской цитологический центр

## Цитологические особенности применения препарата фенспирид в лечении хронического экссудативного среднего отита

### Контактная информация:

Мезенцева Оксана Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России

Адрес: 305041, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3, тел.: (4712) 58-81-32, e-mail: mezoska@rambler.ru

Статья поступила: 16.03.2012 г., принята к печати: 12.04.2012 г.

Результаты цитологического исследования экссудата, полученного при тимпаностомиях, показали преобладание воспалительно-регенераторного типа цитогрaмм при применении фенспирида (Эреспал) в лечении секреторной стадии хронического экссудативного среднего отита. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение препарата сокращает продолжительность болезни, способствует более быстрой смене деструктивной стадии воспаления слизистой оболочки среднего уха на репаративную, что является профилактической мерой предупреждения развития адгезивного процесса в среднем ухе.

**Ключевые слова:** хронический экссудативный средний отит, противовоспалительная терапия, цитологическое исследование экссудата.

Экссудативный средний отит (ЭСО) — широко распространенное заболевание. Несмотря на разные подходы к лечению экссудативного среднего отита, многочисленные исследования свидетельствуют о неуклонном росте числа больных ЭСО. Так, за последние 20 лет частота заболеваемости увеличилась в 2,5 раза. Это, с одной стороны, можно объяснить улучшением диагностики ЭСО, а с другой — отсутствием единых взглядов на этиопатогенез данного заболевания, и как следствие, эффективных методик его лечения. В последние годы в России наметился рост числа детей, страдающих кондуктивной и смешанной формами тугоухости.

Во многом это обусловлено поздней диагностикой ЭСО [1]. Поздняя диагностика и несвоевременное лечение могут привести к развитию адгезивного процесса в среднем ухе, тугоухости смешанного типа, а у детей раннего возраста — к задержке речевого развития [2, 3] т.к. длительное воспаление среднего уха приводит к формированию спаек, рубцов, дистрофических изменений [4–8]. Комплексное лечение ЭСО кроме санации верхних дыхательных путей включает мероприятия, направленные на восстановление функций слуховой трубы, эвакуацию скопившегося экссудата из барабанной полости и купирование воспалительного

O.J. Mezentseva<sup>1</sup>, F.N. Zavjyalov<sup>1</sup>, A.A. Vorobjeva<sup>1</sup>, L.P. Popova<sup>2</sup>, M.V. Rodionova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Kursk State Medical University, Russia

<sup>2</sup> Kursk District Clinical Hospital № 1

<sup>3</sup> Kursk Municipal Clinical Hospital of Emergency Care. Municipal Centre of Cytology

## Cytological features of Fenspiride usage in treatment of chronic exudative otitis media

The cytological investigation of exudates, obtained during tympanostomies, showed the predomination of inflammatory-regenerative cytograms types when using Fenspiride (Eurespal) in treatment of secretory stage of chronic exudative otitis media. Received data confirm, that treatment with this drug shortens the course of exudative otitis media and contributes to more rapid change from destructive to reparative stage of inflammation, which prevents the development of adhesive process in the middle ear.

**Key words:** chronic exudative otitis media, anti-inflammatory therapy, cytological investigation of exudates.

процесса слизистой оболочки среднего уха [9–12]. При транстубарном медикаментозном воздействии во время катетеризации слуховой трубы чаще всего используют глюкокортикостероиды (дексаметазон). Дексаметазон, блокируя влияющие провоспалительных цитокинов (интерлейкина  $1\beta$  [ИЛ- $1\beta$ ] и фактора некроза опухоли  $\alpha$  [ФНО- $\alpha$ ]), оказывает противовоспалительное, антиэкссудативное и противоаллергическое действие [13].

Согласно данным литературы, фенспирид (Эреспал, Servier, Франция) обладает противовоспалительной активностью, уменьшает продукцию ряда биологически активных веществ (цитокинов, особенно ФНО- $\alpha$ ), производных арахидоновой кислоты, свободных радикалов), играющих важную роль в развитии воспаления. Ингибирование фенспиридом метаболизма арахидоновой кислоты потенцируется блокадой гистаминовых  $H_1$ -рецепторов, т.к. гистамин стимулирует образование ее продуктов (простагландинов и лейкотриенов). Таким образом, фенспирид уменьшает действие ряда факторов, которые способствуют гиперсекреции провоспалительных факторов и развитию воспаления.

Цель работы — изучить клиническую эффективность применения противовоспалительного препарата фенспирид при лечении хронического экссудативного среднего отита.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено обследование и лечение 88 детей в возрасте от 4 до 7 лет, страдающих хроническим ЭСО.

Группу сравнения составили 48 детей, которым амбулаторно на догоспитальном этапе лечения назначали стандартную консервативную терапию ЭСО (антибиотики, противовирусные препараты, сосудосуживающие капли в нос, физиотерапевтические процедуры, продувание слуховых труб по Политцеру) и фенспирид в виде сиропа в возрастной дозировке сроком 1 мес. В анамнезе у 22 больных (45,8%) отмечались частые ОРВИ (до 4–5 раз в год), 25 детям (52%) уже выполнялась аденоотомия. У 25 больных (52%) была выявлена гипертрофия глоточной миндалины II степени, у 13 (27%) — гипертрофия глоточной миндалины III степени. Хронический аденоидит встречался у 10 (20,8%) пациентов. В этих случаях распространение воспалительного процесса с лимфоидной ткани глоточной миндалины на слизистые оболочки слуховой трубы и среднего уха способствовало дисфункции слуховой трубы и развитию секреторного среднего отита. При осмотре носоглотки глоточная миндалина была гипертрофирована до II степени, имела стелющийся на боковые стенки характер, была покрыта вязким слизистым или слизисто-гнойным отделяемым. Аллергическая реакция на лекарственные препараты отмечена у 1 пациента (2,1%), на неспецифические раздражители (инфекция, различные химические вещества, температура и т.д.) — у 2 (4,2%).

Группу сравнения составили 40 детей с ЭСО, которым проводили консервативное лечение, аналогичное основной группе, но без применения фенспирида.

Всем больным производилось эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки с помощью ригидных эндоскопов фирмы KarlStorz (Германия) с оптикой 0, 30 и 70°. Отоскопия, микроотоскопия проводились с помощью микроскопа фирмы Ormi-pico K. Zeiss. Речевое исследование — шепотной и разговорной речью. Тональная аудиометрия проводилась с помощью клинического аудиометра MA-31 (Германия) с измерительной частотой от 125 до 8000 Гц. Акустическая импе-

дансометрия проводилась на аппарате «Impedance Audiometer AZ 26», (Interacoustics, Дания) [14]. У всех детей была выявлена тимпаногамма типа В.

Всем 88 детям под общей анестезией выполнялась аденоотомия под эндоскопическим контролем с ревизионной носоглотки. Одновременно детям выполнялась тимпаностомия (58 — в основной и 55 — в контрольной группе). Мы учитывали каждое поражение среднего уха как отдельный случай и оценивали его индивидуально. При неэффективности консервативной терапии в секреторную стадию ЭСО, а также во всех случаях мукозной стадии заболевания пациентам была показана тимпаностомия (шунтирование барабанной полости) [15, 16]. Это признанный в мире метод лечения данного заболевания и эффективный способ быстрой нормализации тимпанального давления, искусственной аэрации барабанной полости и восстановления слуха на фоне экссудата. По данным разных авторов, положительный результат от тимпаностомии наблюдается в 90% случаев [5, 9]. Установка шунта обеспечивает вентиляцию среднего уха и отток содержимого через наружный слуховой проход, способствуя улучшению состояния слизистой оболочки барабанной полости. Благодаря этому методу нарушается цепь патологических изменений, развивающихся в полостях среднего уха при обструкции слуховой трубы. Наличие тимпаностомы у больного позволяет санировать среднее ухо и длительно вводить лекарственные препараты, разжижающие секрет и восстанавливающие функцию ее слизистой оболочки [5, 9, 15]. Ряд авторов рекомендует проведение оперативного вмешательства на среднем ухе в течение 4 мес после установления диагноза ЭСО и тугоухости ниже 20 дБ [17].

Во время тимпаностомии для определения характера содержимого барабанной полости и клинической стадии экссудативного среднего отита проводили цитологический анализ экссудата. Во всех случаях после мирингоцентеза был получен жидкий экссудат. Стадию заболевания мы соотносили с макроскопическим анализом экссудата. При цитологическом исследовании экссудата ни в одном случае микробной флоры обнаружено не было. Экссудат барабанной полости представляет собой важный объективный критерий течения воспалительного процесса в среднем ухе при ЭСО. Исследование характера экссудата позволяет установить причину заболевания, выявить особенности морфологических изменений слизистой оболочки среднего уха, определить фазу воспалительного процесса [7, 9]. Исследование проводилось в цитологической лаборатории Курской областной клинической больницы и Городского цитологического центра ОБУЗ ГКБСМП. Забор экссудата выполнялся интраоперационно, после мирингоцентеза методом «отпечатка», предложенным М.П. Покровским и М.С. Макаровой (1942) с фиксацией в 95% спирте и окраской азури-эозин. После анализа всего поля полученного отпечатка под 400- и 1000-кратным увеличением цифровой камеры «Electronic eyepiece DMC130 score», адаптированной к световому микроскопу «Микмед», были получены панорамные компьютерные изображения размером 35×25 см. Тип цитогамм определялся по классификации М.Ф. Камаева (1970) в модификации О.С. Сергель и З.Г. Гончаровой (1990) [18].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах длительность ЭСО составила от 4 нед до 12 мес, что, согласно классификации Н.С. Дмитриева с соавт. (1996), является секреторной стадией заболевания и соответствует предложенному авторами времен-

ному интервалу — менее 12 мес [15]. Цитологическое исследование экссудатов производилось всем больным с экссудативным средним отитом.

Основную группу составили 48 детей с хроническим ЭСО на секреторной стадии заболевания: 38 (79,2%) пациентов с односторонним процессом, 10 (20,8%) — с двусторонним. При отоскопии в 25 (52%) случаях барабанные перепонки были втянуты, истончены, в барабанной полости просматривался уровень жидкости с пузырьками воздуха. В 23 (48%) случаях барабанные перепонки выбухали, что свидетельствовало о наличии жидкости в барабанной полости, опознавательные знаки были сглажены.

Во всех случаях пробы Тойнби и Вальсальвы были отрицательные. В 40 (83,3%) случаях при продувании слуховых труб по Политцеру определялась подвижность барабанных перепонки, в 8 (16,7%) случаях они были неподвижны.

При проведении тональной аудиометрии в 20 (41,6%) случаях выявлена кондуктивная тугоухость I степени, в 26 (54,2%) случаях — II степени, в 2 (4,2%) случаях — III степени. Сенсоневральный компонент тугоухости на аудиограмме был выявлен в 2 (4,2%) случаях.

В основной группе было проведено 58 тимпаностомий (38 пациентов с односторонним процессом, 10 — с двусторонним): интраоперационно в 28 (48,3%) случаях отмечено свободное истечение серозного бесцветного прозрачного экссудата в наружный слуховой проход; в 30 (51,7%) случаях экссудат был слизистого характера,

непрозрачный, вязкий, с желтоватым оттенком; удален аспиратором.

При цитологическом исследовании экссудатов в секреторной стадии ЭСО в 16 (27,6%) случаях был выявлен воспалительный и в 42 (72,4%) случаях — воспалительно-регенераторный тип цитограммы.

Характерной цитологической особенностью экссудатов больных с воспалительно-регенераторным типом цитограммы являлось значительное число лимфоцитов ( $13,29 \pm 2,8\%$ ), тканевых полибластов ( $5,96 \pm 1,33\%$ ), макрофагов ( $11,42 \pm 2,87\%$ ) и фибробластов ( $5,29 \pm 1,83\%$ ); межклеточное вещество экссудата содержало ограниченное количество коллагеновых волокон на фоне очагового скопления нейтрофилов ( $63,96 \pm 5,29\%$  в поле зрения (рис. 1–3).

У больных с воспалительным типом цитограммы в экссудате на фоне слизистых масс определялось значительное число нейтрофилов ( $88,65 \pm 3,05\%$  в поле зрения) (рис. 4, 5).

Группу сравнения составили 40 детей с ЭСО на секреторной стадии заболевания: в 25 (62,5%) случаях односторонний процесс, в 15 (37,5%) — двусторонний.

При отоскопии в 28 (70%) случаях барабанные перепонки были втянуты, истончены, в барабанной полости просматривался уровень жидкости с пузырьками воздуха, в 12 (30%) случаях барабанные перепонки выбухали, опознавательные знаки были сглажены.

При проведении тональной аудиометрии выявлены: кондуктивная тугоухость I степени — в 10 (25%) случаях,

# Биопарокс® фузафунгин **НОВЫЙ**



- ✓ Новая упаковка
- ✓ Улучшенные насадки для носа и горла + детская насадка для носа
- ✓ Новый удобный режим дозирования

**С 2,5 ДО 14 ЛЕТ**  
 По 2 ингаляции через рот и/или по 1 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день

**Взрослые**  
 По 4 ингаляции через рот и/или по 2 ингаляции в каждый носовой ход 4 раза в день

III ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
 III ЗАТРАТЫ

- ✓ УНИКАЛЬНЫЕ ПРИРОДНЫЕ СВОЙСТВА
- ✓ ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ С 1 ДНЯ ЛЕЧЕНИЯ
- ✓ ДЕЙСТВУЕТ ОТ СИНУСОВ ДО БРОНХОВ
- ✓ ОТЛИЧНАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Рег.уд. П № 015629/01 от 16.07.2009

# Эреспал® фенспирид



**Эффективное  
 противовоспалительное  
 средство**

**Патогенетическая  
 терапия респираторных  
 инфекций**

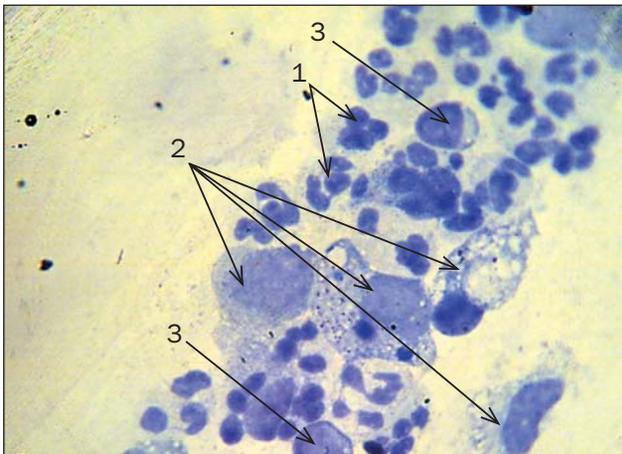
- ✓ Уменьшение отека и гиперсекреции
- ✓ Нормализация вязкости мокроты
- ✓ Улучшение мукоцилиарного клиренса
- ✓ Высокая эффективность при сухом и влажном кашле
- ✓ Взрослые: 2-3 таблетки в день

**Дети: до 14 лет – сироп 2 мл/кг в день  
 до 2 лет (до 10 кг) – 2 – 4 ч.л. в день  
 старше 2 лет (более 10 кг) – 2 – 4 ст. л. в день**

Рег. уд. П №012547/02-280610 (Эреспал сироп)  
 Рег. уд. П №012547/01-070410 (Эреспал таблетки)

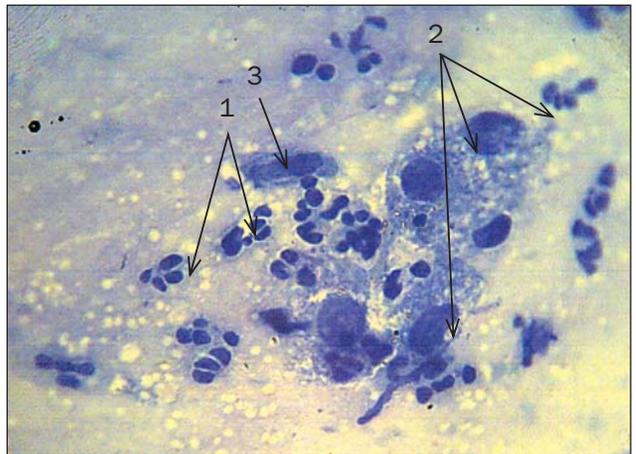


**Рис. 1.** Микроскопическая картина экссудата больного И., 5 лет. Воспалительно-регенераторный тип цитогаммы



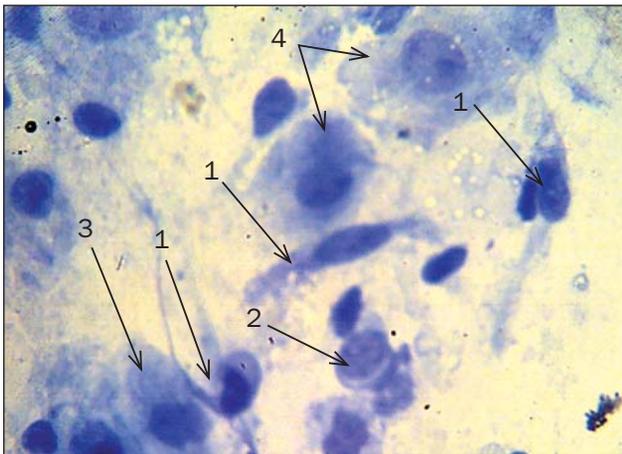
Примечание. 1 — сегментоядерный лейкоцит (нейтрофил); 2 — макрофаг; 3 — лимфоцит. Окраска аzur-эозин. Микрофото  $\times 1000$ .

**Рис. 2.** Микроскопическая картина экссудата больного Р., 6 лет. Воспалительно-регенераторный тип цитогаммы



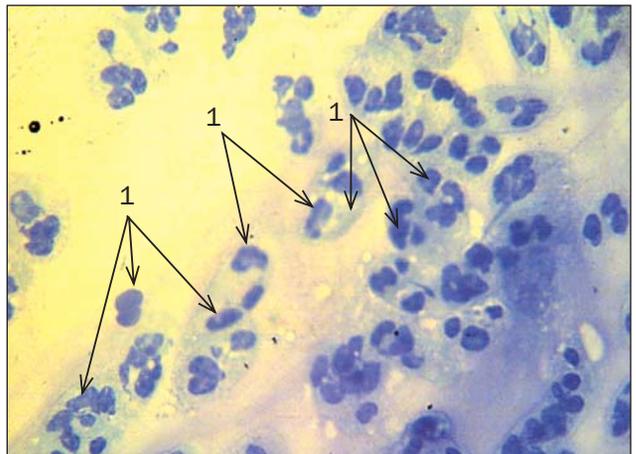
Примечание. 1 — сегментоядерный лейкоцит (нейтрофил); 2 — макрофаги; 3 — фиброцит. Окраска аzur-эозин. Микрофото  $\times 1000$ .

**Рис. 3.** Микроскопическая картина экссудата больного Е., 5 лет. Воспалительно-регенераторный тип цитогаммы



Примечание. 1 — фиброцит; 2 — лимфоцит; 3 — клетка реснитчатого эпителия; 4 — молодые клетки плоского эпителия. Окраска аzur-эозин. Микрофото  $\times 1000$ .

**Рис. 4.** Микроскопическая картина экссудата больного Ц., 6 лет. Воспалительный тип цитогаммы



Примечание. 1 — сегментоядерный лейкоцит (нейтрофил). Окраска по аzur-эозин. Микрофото  $\times 1000$ .

**Рис. 5.** Микроскопическая картина экссудата больного Г., 6 лет. Воспалительный тип цитогаммы



Примечание. 1 — сегментоядерный лейкоцит (нейтрофил). Окраска аzur-эозин. Микрофото  $\times 1000$ .

II степени — в 26 (65%) случаях, III степени — в 4 (10%) случаях. Во всех случаях пробы Тойнби и Вальсальвы были отрицательные. Сенсоневральный компонент тугоухости на аудиограмме был выявлен в 1 (2,5%) случае.

Проведено 55 тимпаностомий: в 25 (45,5%) случаях интраоперационно отмечено свободное истечение серозного бесцветного прозрачного экссудата в наружный слуховой проход; в 30 (54,5%) случаях экссудат был слизистого характера, непрозрачный, вязкий, с желтоватым оттенком (удален аспиратором).

При цитологическом исследовании экссудатов в секреторной стадии ЭСО в 32 (58,1%) случаях был выявлен воспалительный и в 23 (41,9%) случаях — воспалительно-регенераторный тип цитогаммы (табл.).

Клеточный состав экссудата воспалительно-регенераторной цитогаммы секреторной стадии ЭСО связан с переходом деструктивной фазы воспаления в фазу репарации. Лимфоциты и макрофаги (моноклеарные клетки) закрепляют санацию очага и устраняют последствия разрушений, нанесенных нейтрофилами. Моноклеары

**Таблица.** Типы цитограмм экссудата у обследованных больных основной и группы сравнения

Группа больных	Тип цитограммы	Абсолютные показатели	Процентное соотношение
Основная (n = 58)	Воспалительная	16	27,6
	Воспалительно-регенераторная	42	72,4
Всего		58	100
Сравнения (n = 55)	Воспалительная	32	58,1
	Воспалительно-регенераторная	23	41,9
Всего		55	100

очищают очаг от продуктов тканевого распада, подготавливая почву для репарации. Особую роль играют фибробласты, синтезирующие компоненты матрикса соединительной ткани в очаге (коллаген, протеогликаны, структурные гликопротеины) [1]. Таким образом, у данной группы пациентов в среднем ухе отмечалась смена деструктивной формы воспаления на репаративную, что со стороны слизистой оболочки барабанной полости характеризовалось началом процессов репарации на фоне ее воспалительных изменений.

При воспалительном типе цитограмм наблюдалось обилие активных форм нейтрофилов и их продуктов (активные формы кислорода, протеазы), способных повреждать собственную ткань: разрушать базальные и клеточные мембраны, приводя их в состояние частичной или полной деградации; характеризуется деструкцией слизистой оболочки барабанной полости [1].

При сопоставлении анамнестических, клиничко-аудиологических и цитологических данных был выявлен ряд особенностей течения заболевания у обследованных больных в основной и контрольной группах.

В основной группе детей, которым наряду со стандартной терапией ЭСО назначали фенспирид в виде сиропа, почти в два раза чаще встречались воспалительно-регенераторные типы цитограмм — 42 (72,4%), воспалительные составили 16 (27,6%). В группе сравне-

ния воспалительно-регенераторные (32 [58,1%]) и воспалительные (23 [41,9%]) типы цитограмм выявлены почти с одинаковой частотой. Учитывая, что указанные соотношения являлись статистически значимыми, т.к. были выше критического значения критерия знаков ( $G = 10$ , при  $n = 58$ ,  $n = 55$ ;  $p = 0,5$ ), можно считать, что применение противовоспалительного препарата фенспирид в комплексном лечении ЭСО ведет к потенцированию репаративных изменений слизистой оболочки среднего уха.

Тимпановентиляционные трубки устранялись на сроках от 4 до 6 мес. Дальнейшее наблюдение составило 6 мес. В группе детей, получавших фенспирид, рецидивов заболевания не было. В группе сравнения у 4 (10%) детей ЭСО рецидивировал.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение противовоспалительно-го препарата Эреспал сокращает длительность течения ЭСО, способствует более быстрой смене деструктивной стадии воспаления слизистой оболочки среднего уха на репаративную.

Использование Эреспала при хроническом экссудативном среднем отите уменьшает вероятность рецидива заболевания, что является профилактической мерой предупреждения развития адгезивного процесса в среднем ухе.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лопатин А.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита: Пособие для врачей. СПб.: ООО «РИА-АМИ». 2004. 48 с.
2. Босенко Ю.А., Караулов А.В., Сидоренко И.В. Распространенность аллергических заболеваний у дошкольников. Сборник материалов XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». 2007. С. 95.
3. Гущин И.С., Ильина Н.И., Польшнер С.А. Аллергический ринит. Пособие для врачей. М.: ГНЦ — Институт иммунологии, РААКИ. 2002. 68 с.
4. Арефьева Н.А., Стратиева О.В. Обоснование выбора тактики лечения экссудативного среднего отита. Вестник оториноларингологии. 1998; 2: 24–27.
5. Наумов О.Г., Наумова О.В. Рецидивы экссудативного среднего отита у детей. Рос. оториноларингология. Материалы научно-практической Конференции «Прикладная и фундаментальная наука — российской оториноларингологии». 2010; прил. 1: 176.
6. Bluestone C.D., Klein J.O. Otitis media, atelectasis, and Eustachian tube dysfunction. *Pediatric Otolaryngology, Philadelphia*. 1990. P. 320–487.
7. Palva T., Makinen I. Middle ear mucosa in chronic effusions. *Otorino-laring (Buc.)*. 1980; 43 (5): 241–247.
8. Tos M., Hvid T., Stangerup S. Prevalence and progressions of sequelae after secretory otitis. *Ann. of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. 1990; 99: 36–28.
9. Шеврыгин Б.В. Экссудативный средний отит у детей. Вестник оториноларингологии. 1986; 6: 47–51.
10. Butler C.C., William R.G. The Etiology, Pathophysiology, and Management of Otitis Media with Effusion. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2003; 5 (3): 205–212.
11. Cantekin E., Me Guire T. Antibiotics are not effective for otitis media with effusion. *Otorhinolaryngol. Nova*. 1998; 8: 214–222.
12. Double-blind randomized trial of coamoxiclav versus placebo for persistent otitis media with effusion in general practice. *Lancet*. 1996; 348: 713–716.
13. Савенко И.В. Экссудативный средний отит. СПб.: Диалог. 2010. 80 с.
14. Бобшко М.Ю., Лопотко А.И. Слуховая труба. СПб.: Спец. лит. 2003. 360 с.
15. Дмитриев Н.С., Милешина Н.А., Колесова Л.И. Экссудативный средний отит у детей (патогенетический подход к лечению). Методические рекомендации. Москва. 1996. 22 с.
16. Локтева А.А. Латентный аперфоративный средний отит — современное течение острого среднего отита. Рос. оториноларингология. 2010; 1 (44): 70–73.
17. Siegel G. Chandra Laser office ventilation of ears with insertion of tubes. *ORL Head Neck Surg*. 2002; 20 (3): 13–15.
18. Камаев М.Ф. Инфицированная рана и ее лечение. М.: Медицина. 1970. 159 с.