



УДК: 616.285-089.844:615.8

ЗНАЧЕНИЕ NO-ТЕРАПИИ В РЕПАРАТИВНОМ ПРОЦЕССЕ ПОСЛЕ ТИМПАНОПЛАСТИКИ

Е. А. Шевчик, В. М. Свистушкин, Н. М. Захарова, С. Н. Шагохина,
Г. Н. Никифорова, А. В. Ратова, С. А. Кокорева, Г. А. Голубовский

THE ROLE OF NO-THERAPY IN THE REPARATIVE PROCESS AFTER TYMPANOPLASTY

E. A. Shevchik, V. M. Svistushkin, N. M. Zaharova, S. N. Shatohina,
G. N. Nikiforova, A. V. Ratova, S. A. Kokoreva, G. A. Golubovskiy

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

(Директор – з. д. н. РФ, член-корр. РАМН, проф. Г. А. Оноприенко)

Газообразный монооксид азота обладает способностью усиливать репаративные процессы, благодаря чему в настоящее время NO-терапия применяется во многих областях медицины. В ЛОР-клинике МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского впервые проведено исследование по применению газообразного оксида азота у пациентов, перенесших тимпаноластику. Результаты цитологического исследования свидетельствуют об усилении процессов регенерации у пациентов, которым в послеоперационном периоде проводилось обдувание неотимпанальной мембраны газообразным оксидом азота (NO).

Ключевые слова: тимпаноластика, NO-терапия.

Библиография: 18 источников.

Gaseous nitrogen oxide enhances repair process. Therefore NO-therapy is widely applied in medicine. In our clinic we used NO-therapy after tympanoplasty for the first time. The results of cytological screening demonstrate the estimation of regenerative process and better graft healing in the patients, who underwent NO-therapy.

Key words: tympanoplasty, NO-therapy.

Bibliography: 18 sources

Оксид азота (NO) является простейшим химическим соединением, непрерывно продуцирующимся в клетках организма человека и выполняющим роль универсального регулятора-мессенджера. NO играет важную роль при стрессе, адаптации, иммунных нарушениях, инфекции, воспалении, опухолевом росте [5]. Участие оксида азота в таких жизненно-важных процессах, как иммунный ответ, регуляция сосудистого тонуса, проведение нервного импульса позволило предположить возможность влияния данного соединения на течение раневого процесса [13].

Изучение механизмов действия NO на процесс заживления началось более 20 лет назад. Первые результаты обнаружили прямое положительное влияние эндогенного оксида азота на синтез коллагена в ране, прочность рубца, процессы реэпителизации [15, 17]. Дальнейшие исследования были посвящены влиянию экзогенного NO на раневое заживление. При этом был обнаружен выраженный биостимулирующий эффект газообразного оксида азота, который проявлялся в ускорении заживления ран, трофических язв. Позже в терапевтических целях стал использоваться поток низкотемпературной газовой смеси с высокой концентрацией молекул монооксида азота, образованной за счет охлаждения воздушной плазмы [9].

Основные механизмы влияния оксида азота на течение раневого процесса были описаны А. Б. Шехтером и соавт. [10]:

- прямое или опосредованное (через образование пероксинитрита) бактерицидное воздействие;
- индукция фагоцитоза бактерий и некротического детрита нейтрофилами и макрофагами;
- ингибция свободных кислородных радикалов, оказывающих патогенное воздействие, а также возможная активация антиоксидантной защиты;



- усиление ангиогенеза, улучшение сосудистой трофики и тканевого обмена за счет нормализации микроциркуляции, которая обеспечивается путем регуляции тонуса сосудов, антиагрегантных и антикоагулянтных свойств NO;
- улучшение нервной проводимости;
- регуляция иммунных нарушений, характерных для раневой патологии;
- секреция активированными макрофагами цитокинов, усиливающих рост фибробластов, факторов ангиогенеза, хемокинов, в частности моноцитарного хемоаттрактирующего пептида, G-протеина и других биологически активных факторов, регулирующих раневой и воспалительный процесс;
- прямая индукция пролиферации фибробластов и синтеза ими белка, усиление или регуляция синтеза коллагена;
- регуляция апоптоза при ремоделировании грануляционно-фиброзной ткани;
- ускорение дифференцировки клеток плоского эпителия и, следовательно, эпителизации раневого дефекта.

В настоящее время воздушно-плазменная терапия газообразным оксидом азота (NO-терапия) широко используется при различных заболеваниях верхних дыхательных путей, таких как острый и хронический синуситы, хронический тонзиллит, хронический фарингит, инфильтративная форма острого паратонзиллита, абсцедирующая форма острого паратонзиллита. Помимо этого, он задействован для активации процессов регенерации и профилактики осложнений при реконструктивных операциях на гортани и трахее [4].

В ЛОР-клинике МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского впервые проведены исследования по применению газообразного оксида азота у больных, перенесших тимпаноластику.

Несмотря на большое разнообразие хирургических методик и способов, результаты тимпаноластики не всегда бывают удовлетворительными. У некоторых пациентов наблюдается частичный или полный некроз неотимпанальной мембраны, что приводит к снижению функционального результата и возникновению рецидивов заболевания [2, 18].

По данным различных авторов, в процессе приживления ткань фасциального трансплантата подвергается реорганизации. Вокруг трансплантата происходит образование островков соединительной ткани, которая содержит тонкостенные кровеносные сосуды и клетки фибробластического ряда. Увеличение количества фибробластов происходит за счет их пролиферации со стороны соединительнотканного компонента, а не путем восстановления собственного клеточного состава фасции. После того как пластический лоскут становится опорой для нарастания соединительной ткани, собственные ткани его разрушаются и происходит их замещение новыми коллагеновыми волокнами [1, 3, 6]. Одним из методов повышения эффективности тимпаноластики является стимуляция репаративных процессов в послеоперационном периоде.

Цель работы. Изучение особенностей репаративного процесса у пациентов, перенесших тимпаноластику при проведении NO-терапии.

Пациенты и методы. Под нашим наблюдением находилось 35 пациентов в возрасте от 25 до 62 лет (средний возраст $47,7 \pm 7,2$ года) с диагнозом мезотимпанит, ремиссия. Пациенты были разделены на две группы методом случайных чисел. Всем им была выполнена тимпаноластика с закрытием перфорации барабанной перепонки фасцией височной мышцы. Пациентам основной группы (20 человек) в послеоперационном периоде, наряду с традиционным лечением, проводилась NO-терапия. Пациенты контрольной группы получали только традиционное лечение, включающее в себя антибиотикотерапию, симптоматическую терапию, анемизацию полости носа, туалет уха после удаления тампонов из наружного слухового прохода.

NO-терапию проводили после удаления тампонов из наружного слухового прохода и резиновых прокладок с неотимпанального лоскута (на 10–12-е сутки после операции). С помощью аппарата «Плазон» воздействовали NO-содержащим газовым потоком непосредственно на неотимпанальную мембрану в течение 1,5 мин ежедневно в течение 5 дней (5 сеансов). Оптимальное время воздействия и количество сеансов были определены на основании данных предыдущих работ по эффективности NO-терапии, проведенных в том числе и в нашей клинике [4, 11].



Оценка эффективности регенерации проводилась на основании цитологического исследования мазков-отпечатков с поверхности неотимпанальной мембраны.

Цитологическое исследование осуществлялось до операции и на 12–17-е сутки после проведения тимпанопластики. Материал брали ежедневно в течение 5 дней после удаления тампонов. Для получения мазков-отпечатков с поверхности неотимпанальной мембраны использовали стерильную губку, смоченную физиологическим раствором. Материал наносили на предметные стекла, высушивали на воздухе, фиксировали и окрашивали по методу Паппенгейма, а затем микроскопировали.

Результаты исследования. У всех пациентов до операции в цитологических препаратах были обнаружены ороговевшие чешуйки (элементы гиперкератоза) на «чистом» фоне, что было свидетельством отсутствия воспалительного процесса.

В первые сутки после удаления тампонов (на 10–12-е сутки после операции) цитологическая картина у пациентов основной и контрольной групп была идентичной. В мазках-отпечатках были обнаружены признаки реактивных изменений в клетках плоского эпителия, воспалительной реакции в зоне хирургического вмешательства, а именно умеренно-выраженная инфильтрация лейкоцитами. В инфильтрате были обнаружены сегментоядерные нейтрофилы – до 85%, гистиоциты – до 10%, лимфоциты – до 5%. В 20% было обнаружено умеренное количество бактерий, среди которых преобладали кокки.

На 3-и сутки после удаления тампонов (на 13–15-е сутки после операции) у пациентов основной группы отмечено уменьшение инфильтрации. Лейкоциты в мазках-отпечатках были немногочисленны. Бактериальная флора, как правило, отсутствовала, или были обнаружены полиморфные палочки в незначительном количестве, единичные кокки. Кроме того, в материале встречались немногочисленные элементы парагиперкератоза, в 10% случаев – клетки глубоких слоев плоского эпителия, единичные в препарате фибробласты.

У пациентов контрольной группы в эти сроки воспалительная реакция усиливалась, о чем говорит повышение количества лейкоцитов в мазках-отпечатках, незавершенный фагоцитоз бактерий.

К 5-м суткам у пациентов контрольной группы в 80% случаев инфильтрация усиливалась, в 20% – становилась несколько меньше, но все же сохранялась. Обсемененность бактериальной флорой возрастала, в ряде случаев были найдены вегетативные формы гриба. У пациентов основной группы на 5-е сутки инфильтрация отсутствовала, в мазках-отпечатках присутствовали фибробласты, что свидетельствует о регенераторной фазе воспалительного процесса.

Кроме того, обращают на себя внимание особенности цитологической картины у пациентов основной группы, которым в послеоперационном периоде проводилась НО-терапия. У всех пациентов основной группы уже на 3-и сутки после снятия тампонов в мазках-отпечатках были обнаружены светлые, секреторирующие макрофаги, в ряде случаев – в значительном количестве. Было замечено, что нейтрофилы и гистиоциты содержали большое количество цитоплазматических вакуолей, что свидетельствовало о повышении ферментативной активности и являлось косвенным признаком активизации иммунного ответа. Также были обнаружены нейтрофилы с несегментированными ядрами, что является признаком воздействия лечебных препаратов (в данном случае – НО) [12]. О повышении активности иммунитета свидетельствует также фагоцитоз обломков эпителиальных клеток гистиоцитами, а не макрофагами. В мазках-отпечатках было обнаружено умеренное количество округлых клеток плоского эпителия небольших размеров с базофильной цитоплазмой, плотными, гиперхромными ядрами. Подобные изменения в клетках можно расценить как проявление апоптоза. Кроме того, в ряде случаев были обнаружены элементы гиперкератоза, свидетельствующие о корнификации (ороговении), что является одним из видов клеточной гибели [14].

Обсуждение результатов. Полученные нами результаты показали, что до лечения и в первые сутки после удаления тампонов (на 10–12-е сутки после операции) цитограммы мазков-отпечатков сравниваемых двух групп больных были идентичны.

На 3-и сутки использования НО-терапии у пациентов основной группы были обнаружены признаки регенерации плоского эпителия, менее выраженная воспалительная реакция, незна-

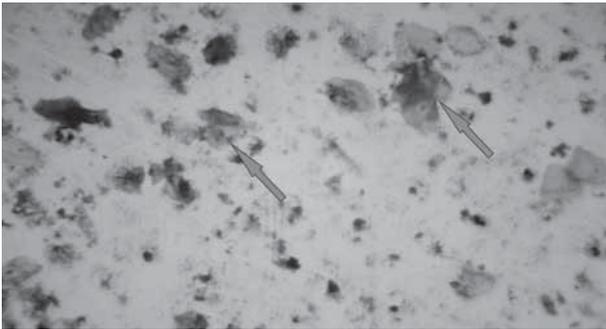


Рис. 1. Мазок-отпечаток с поверхности неотимпанальной мембраны до операции. Об. х 40: Стрелками отмечены элементы гиперкератоза.

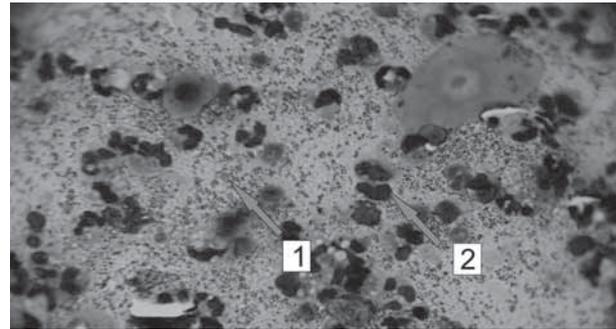


Рис. 2. Мазок-отпечаток с поверхности неотимпанальной мембраны в 1-е сутки после снятия тампонов (на 12-е сутки после операции). Об. х 40: 1 – умеренно выраженная инфильтрация нейтрофилами, 2 – бактериальная флора.

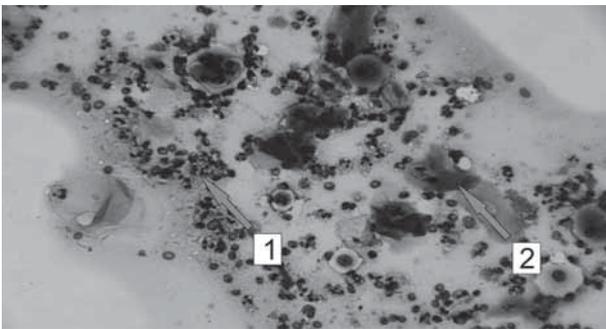


Рис. 3. Мазок-отпечаток с поверхности неотимпанальной мембраны пациента основной группы на 3-и сутки после снятия тампонов (на 15-е сутки после операции). Об. х 40: 1 – менее выраженная инфильтрация нейтрофилами; 2 – элементы гиперкератоза.

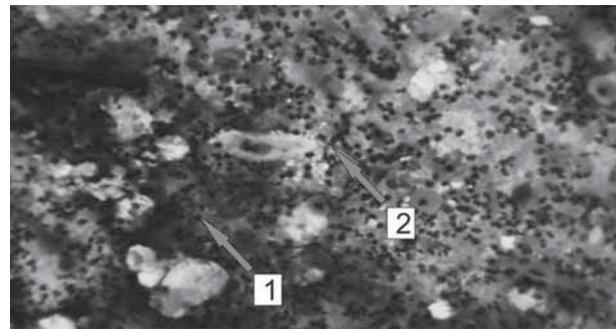


Рис. 4. Мазок-отпечаток с поверхности неотимпанальной мембраны пациента контрольной группы на 3-и сутки после снятия тампонов (на 15-е сутки после операции). Об. х 40: 1 – выраженная инфильтрация нейтрофилами, обильная кокковая флора; 2 – вегетативная форма гриба.

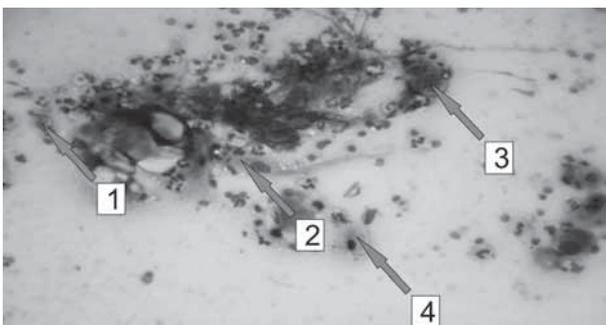


Рис. 5. Мазок-отпечаток с поверхности неотимпанальной мембраны пациента основной группы на 5-е сутки после снятия тампонов (на 17-е сутки после операции). Об. х 40: 1 – инфильтрация не выражена; 2 – фибробласт; 3 – макрофаг; 4 – лечебный патоморфоз.

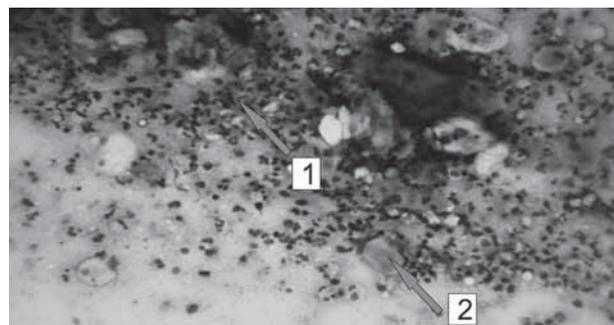


Рис. 6. Мазок-отпечаток с поверхности неотимпанальной мембраны пациента контрольной группы на 5-е сутки после снятия тампонов (на 17-е сутки после операции). Об. х 40: 1 – сохраняется инфильтрация нейтрофилами; 2 – элементы гиперкератоза.

чительное количество бактериальной флоры. Особенности цитогрaмм мазков-отпечатков с неотимпанальной мембраны у пациентов контрольной группы были реактивные изменения в плоском эпителии, выраженная воспалительная реакция, значительное количество бактериальной флоры.

Полученные результаты цитологического исследования свидетельствуют о том, что воздействие экзогенного оксида азота приводит к усилению иммунного ответа, индукции пролиферации фибробластов.



Уменьшение количества бактериальной флоры может свидетельствовать об антибактериальном действии монооксида азота, что подтверждают другие авторы [6].

Регуляция оксидом азота некроза и апоптоза приводит к элиминации поврежденных клеток, уравниванию процесса пролиферации, что обуславливает формирование полноценной ткани.

Выводы

Применение NO-терапии после тимпаноластики способствует усилению репаративных процессов и, как следствие, повышению эффективности слухоулучшающих операций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блоцкий А. А., Еланская Е. С., Целуйко С. С. Лазерная фиксация трансплантата при устранении дефекта барабанной перепонки // Folia otorhinolaryngologica. – 2003. – Vol. 9, N 3–4. – P. 73–78.
2. Боярский Г. Ф. Вопросы тимпаноластики и перспективы применения склеивающих материалов (клинико-экспериментальное исслед.): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1971. – 20 с.
3. Гаевский В. А. Гистоморфологические исследования аутоотрансплантатов вены, удаленных из окна преддверия при реоперации // Журн. ушн., нос. и горл. бол. – 1984. – № 5. – С. 43–48.
4. Голубовский Г. А. Применение экзогенного оксида азота в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями и повреждениями верхних дыхательных путей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 20 с.
5. Грачев С. В. NO-терапия – новое направление в медицине. Взгляд в будущее // NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. – Моск. мед. академия им. И. М. Сеченова; Моск. гос. тех. ун-т им. Н. Э. Баумана, 2001. – С. 19–22.
6. Дмитриев Н. С., Косяков С. Я., Федосеев В. И. Влияние различных типов аутоотрансплантатов на результативность миринголастики // Мат. III междунар. симп. «Современные проблемы физиологии и патологии слуха». – М., 1998. – С. 87.
7. Изучение влияния экзогенного оксида азота, генерируемого аппаратом «Плазон», на рост микроорганизмов in vitro / А. М. Шулуто [и др.] // NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. – Моск. мед. академия им. И. М. Сеченова; Моск. гос. тех. ун-т им. Н. Э. Баумана, 2001. – С. 41–43.
8. Микроскопическая техника: Руководство для врачей / Под ред. Д. С. Саркисова, Ю. Л. Перова. – М.: Медицина, 1990. – 568 с.
9. Применение экзогенного оксида азота в медицине: медико-биологические основы, клинико-морфологические аспекты, механизмы, проблемы и перспективы / А. Б. Шехтер [и др.] // NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. – Моск. мед. академия им. И. М. Сеченова; Моск. гос. тех. университет им. Н. Э. Баумана, 2001. – С. 22–26.
10. Теоретические основы и клинико-морфологические аспекты применения NO-терапии в лечении хирургических инфекций / А. Б. Шехтер [и др.]. – IV Всеармейская междунар. конф. «Интенсивная терапия и профилактика хирургических инфекций»: тез. докл. – М., 2004. – С. 118–119.
11. Чирикова Е. Г., Мансурова Г. Т. Обоснование оптимального воздействия оксидом азота на трофическую язву с использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии // NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. – Моск. мед. академия им. И. М. Сеченова; Моск. гос. тех. ун-т им. Н. Э. Баумана, 2001. – С. 91–95.
12. Шиффман Ф. Д. Патофизиология крови / Пер. с англ. – М.; СПб.: БИНОМ; Невский Диалект, 2000. – 448 с.
13. Epidermal growth factor suppresses nitric oxide and hydrogen peroxide production by keratinocytes / D. E. Heck [et al.] // Potential role for nitric oxide in the regulation of wound healing // J. Biol. Chem. – 1992, oct. 25. – N 267(30). – P. 21277–80.
14. Kerr J. F. Neglected opportunities in apoptosis research // Trends Cell Biol. – 1995, feb. – N 5(2). – P. 55–57.
15. Nitric oxide regulates wound healing / M. R. Schaffer [et al.] // J. Surg. Res. – 1996 jun. – N 63(1). – P. 237–240.
16. Pau HW. Revascularization of fascia after tympanoplastic grafts. A study by fluorescein angiography // Arch. Otorhinolaryngol. – 1984. – N 239(1). – P. 7–13.
17. The function of nitric oxide in wound repair: inhibition of inducible nitric oxide-synthase severely impairs wound reepithelialization / B. Stallmeyer [et al.] // J. Invest. Dermatol. 1999, dec. – N 113(6). – P. 1090–1098.
18. Tympanic reperforation in myringoplasty: evaluation of prognostic factors / R. Albera [et al.] // Ann Otol Rhinol Laryngol. 2006, dec. – N 115(12). – P. 875–879.

Шевчик Елена Александровна – очный аспирант каф. оториноларингологии ФУВ МОНИКИ. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, тел.: +7-916-777-09-85, e-mail: elena.shevchik@gmail.com; **Свистушкин** Валерий Михайлович – докт. мед. наук, профессор, руководитель ЛОР-клиники, зав. каф. оториноларингологии ФУВ Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского (МОНИКИ). 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; e-mail: svvm3@yandex.ru; **Шатохина** Светлана Николаевна – докт. мед. наук, профессор, руководитель клинико-диагностической лаборатории МОНИКИ. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; **Захарова**



Наталья Михайловна – канд. мед. наук, ст. н. с. клинко-диагностической лаборатории МОНИКИ. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; **Голубовский** Герман Александрович – канд. мед. наук, врач отделения оториноларингологии МОНИКИ. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; тел.: 8-495-631-08-01, e-mail: dr-ggm@mail.ru; **Кокорева** Светлана Анатольевна – канд. мед. наук, ст. н. с. каф. оториноларингологии ФУВ МОНИКИ. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; **Никифорова** Галина Николаевна – докт. мед. наук, доцент каф. оториноларингологии ФУВ МОНИКИ. 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; e-mail: gn_nik_63@mail.ru; **Ратова** Анна Вадимовна – очный аспирант каф. оториноларингологии ФУВ МОНИКИ, e-mail: demonovna@mail.ru

УДК: 616.284-002.2: 616.08-035

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ВАРИАНТОВ САНИРУЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ НА УХЕ

В. П. Шпотин, А. И. Проскурин

COMPARATIVE RESULTS OF OPTIONS OF SANIFYING OPERATIONS ON THE EAR

V. P. Shpotin, A. I. Proskurin

ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия

Минздравсоцразвития России»

(Ректор – засл. врач РФ, проф. Х. М. Галимзянов)

В работе проанализированы ближайшие и отдаленные результаты «открытых» и «закрытых» вариантов санирующих операций на ухе с тимпанопластикой у 109 больных эпитимпанитом. Эффективность оперативного лечения оценивалась по клиническим и функциональным результатам. Установлено, что клинические и функциональные результаты после операций «открытого» и «закрытого» типов на среднем ухе значимо не различались и зависели, скорее, от тщательности санации, последующей эпидермизации и рубцевания полостей среднего уха.

Ключевые слова: хронический гнойный средний отит, санирующая операция, способ лечения.

Библиография: 12 источников.

In the examined the immediate and remote results of “open” and “closed” option of sanazing operation with tympanoplastic in 109 patients with epithympanitis. The effectiveness of surgical treatment was evaluated on clinical and functional outcomes. Found that the clinical and functional results after operations of “open” and “closed” type at the middle ear does not significantly vary and depend more on careful sanazing, the subsequent scarring and epidermization cavities of the middle ear.

Key words: chronic purulent average otitic, sanazing operation, method of treatment.

Bibliography: 12 sources.

Несмотря на успешное решение многих вопросов хирургического лечения больных хроническим гнойным средним отитом, продолжаются дискуссии относительно выбора того или иного метода санирующей операции [1, 8, 11]. Многими авторами доказана клиническая и функциональная эффективность «закрытых» способов операций [2, 3, 12]. В то же время «открытые» операции не потеряли своей актуальности и продолжают быть востребованными [5, 7, 9]. Указание в литературе на одинаковую частоту послеоперационных холестеатом, реперфораций и функциональных нарушений при «открытых» и «закрытых» методиках санирующих операций на ухе обосновывает интерес к этому вопросу [4, 6, 10].

Цель работы. Анализ ближайших и отдаленных результатов «открытых» и «закрытых» вариантов санирующих операций на ухе.