

О.Ю. Мезенцева¹, Ф.Н. Завьялов¹, А.А. Воробьева¹, Л.П. Попова², М.В. Родионова³

¹ Курский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России

² Курская областная клиническая больница № 1

³ Курская городская клиническая больница скорой медицинской помощи. Городской цитологический центр

Цитологические особенности применения препарата фенспирид в лечении хронического экссудативного среднего отита

Contacts:

Mezentseva Oksana Yur'evna, MD, postgraduate of the Department of Otolaryngology of Kursk State Medical University

Address: 3, Karl Marks Street, Kursk, RF, 305041, Tel.: (4712) 58-81-32, e-mail: mezoksa@rambler.ru

Article received: 16.03.2012, Accepted for publication: 12.04.2012

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 процесса слизистой оболочки среднего уха [9–12]. При транстубарном медикаментозном воздействии во время катетеризации слуховой трубы

O.J. Mezentseva¹, F.N. Zavjyalov¹, A.A. Vorobjeva¹, L.P. Popova², M.V. Rodionova³

¹ Kursk State Medical University, Russia

² Kursk District Clinical Hospital № 1

³ 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.

чаще всего используют глюкокортикостероиды (дексаметазон). Дексаметазон, блокируя влияние провоспалительных цитокинов (интерлейкина 1β [ИЛ- 1β] и фактора некроза опухоли α [ФНО- α]), 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- α), 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 слизистую оболочку 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 проводилась 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 импедансометрия 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 ревизией 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 мириноцентеза 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 КГКБСМП. Забор экссудата выполнялся интраоперационно, после мириноцентеза методом «отпечатка», предложенным М.П. Покровским и М.С. Макаровой (1942) с фиксацией в 95% спирте и окраской азур-эозином. После анализа всего поля полученного отпечатка под 400- и 1000-кратным увеличением цифровой камеры «Electroniceyepiece 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 временному 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.

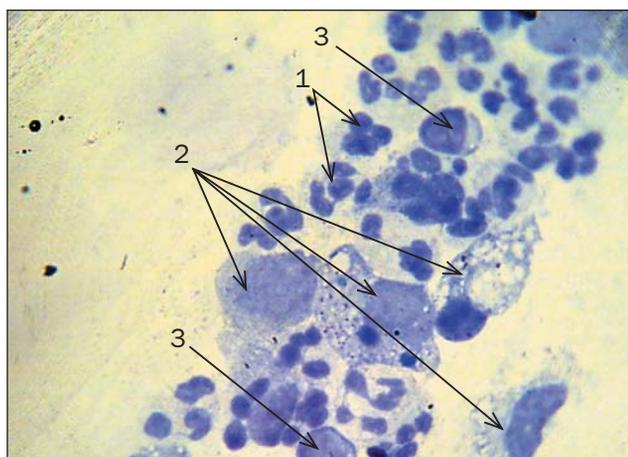
В основной группе было проведено 58 тимпаностомий (38 пациентов с односторонним процессом, 10 — с двусторонним): интраоперационно в 28 (48,3%) случаях отмечено свободное истечение серозного бесцветного прозрачного экссудата в наружный слуховой проход; в 30 (51,7%) случаях экссудат был слизистого характера,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

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



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

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, 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.

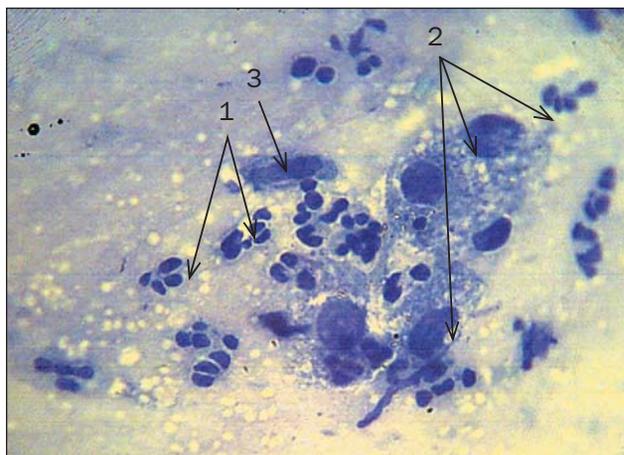
Проведено 55 тимпаностомий: в 25 (45,5%) случаях интраоперационно отмечено свободное истечение серозного бесцветного прозрачного экссудата в наружный слуховой проход; в 30 (54,5%) случаях экссудат был слизистого характера, непрозрачный, вязкий, с желтоватым оттенком (удален аспиратором).

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 цитограммы (табл.).

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

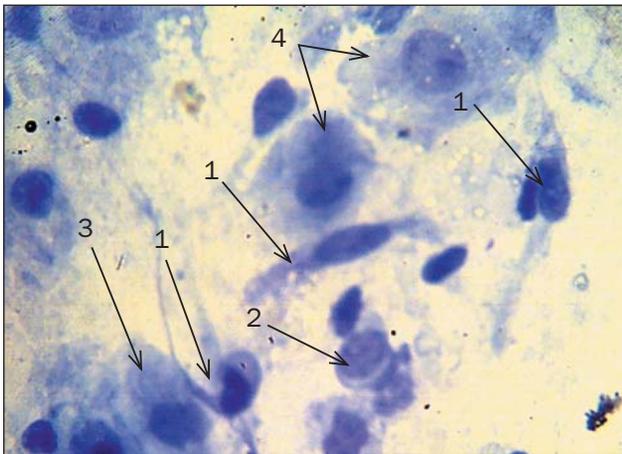
При воспалительном типе цитограмм наблюдалось обилие активных форм нейтрофилов и их продуктов (активные формы кислорода, протеазы), способных повреждать собственную ткань: разрушать базальные

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



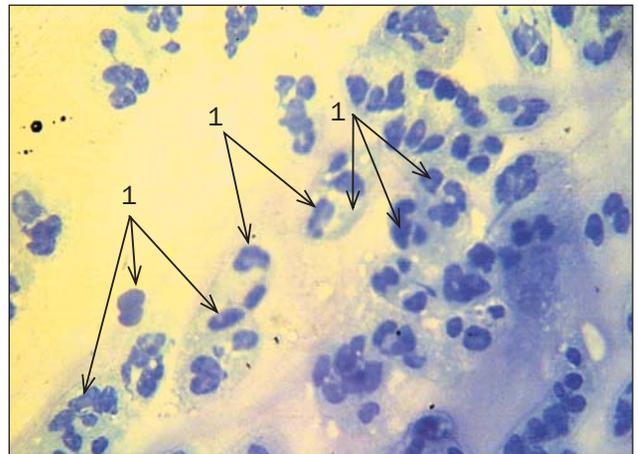
Примечание. 1 — сегментоядерный лейкоцит (нейтрофил); 2 — макрофаги; 3 — фиброцит. Окраска азур-эозин. Микрофото $\times 1000$.

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



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

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



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

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



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

и клеточные мембраны, приводя их в состояние частичной или полной деградации; характеризуется деструкцией слизистой оболочки барабанной полости [1].

При сопоставлении анамнестических, клинико-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 сравнения 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 устранились 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 противовоспалительного 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.

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

REFERENCES

1. Lopatin A.S. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu allergicheskogo rinita: Posobie dlya vrachei* [Clinical Recommendations on Diagnosis and Treatment of Allergic Rhinitis: Guideline for doctors]. St. Petersburg, OOO «RIA-AMI», 2004. 48 p.
2. Bosenko Yu.A., Karaulov A.V., Sidorenko I.V. *Rasprostranennost' allergicheskikh zabolevanii u doshkol'nikov. Sbornik materialov XI Kongressa pediatrov Rossii «Aktual'nye problemy pediatrii»* [Morbidity of Allergic Diseases in Children under School Age]. Moscow, 2007. p. 95.
3. Gushchin I.S., Il'ina N.I., Pol'ner S.A. *Allergicheskii rinit. Posobie dlya vrachei* [Allergic Rhinitis. Guideline for doctors]. Moscow, GNTs — Institut immunologii, RAAKI. 2002. 68 p.
4. Aref'eva N.A., Stratieva O.V. *Vestnik otorinolaringologii — Bulletin of Otolaryngology*. 1998; 2: 24–27.
5. Naumov O.G., Naumova O.V. *Ros. otorinolaringologiya — Russian Otolaryngology*. 2010; 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. Shevrygin B.V. *Vestnik otorinolaringologii — Bulletin of Otolaryngology*. 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. Savenko I.V. *Ekssudativnyi srednii otit* [Glue Ear Media]. St. Petersburg, Dialog, 2010. 80 p.
14. Boboshko M.Yu., Lopotko A.I. *Slukhovaya truba* [Eustachian Tube]. St. Petersburg, Spets. lit., 2003. 360 p.
15. Dmitriev N.S., Mileshina N.A., Kolesova L.I. *Ekssudativnyisrednii otit u detei (patogeneticheskii podkhod k lecheniyu). Metodicheskie rekomendatsii* [Glue Ear Media in Children (Pathogenetic Method of Treatment). Recommendations]. Moscow, 1996. 22 p.
16. Lokteva A.A. *Ros. otorinolaringologiya — Russian Otolaryngology*. 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. Kamaev M.F. *Infitsirovannaya rana i ee lechenie* [Infected Wound and its Treatment]. Moscow, Meditsina, 1970. 159 p.