

Международный научно-практический журнал

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Восточная
Европа

№ 3 (20) 2015



ISSN 2226-3322



9 772226 332005



ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ИЗДАНИЯ

Научные публикации.**Оригинальные исследования**

Оториноларингологическая картина при назофарингеальном охлаждении основания головного мозга, сопровождающемся повреждением стволовых структур
Аваков В.Е., Шахова И.А. 12

Микрориноскопическое исследование состояния слизистой оболочки перегородки носа у детей с сахарным диабетом 1-го типа
Гавриленко Ю.В., Лайко А.А., Сегал В.В., Степанова О.В. 21

Объективная и субъективная оценка функции носового дыхания при консервативном лечении вазомоторных ринитов с использованием метода локальной гипотермии
Гарюк Г.И., Гарюк О.Г., Харченко Е.И. 28

Выбор тактики лечения хронического полипозного риносинусита у пациентов с аспириновой триадой
Еременко Ю.Е., Котович А.Н. 36

Пути восстановления морфологических изменений слизистой оболочки среднего уха и слуховой трубы при секреторном отите
Исмагулова Э.К., Шагатаева Б.А. 42

Антиоксидантная активность перилимфы при острой нейросенсорной тугоухости в эксперименте и влияние глюкокортикостероидов на ее изменения при местном использовании
Казачонок Т.М., Петрова Л.Г. 45

Метод мастоидопластики после операции открытого типа на среднем ухе
Макарина Кибак Л.Э., Гребень Н.И., Еременко Ю.Е. 52

Экспериментальная модель аспириновой триады
Пашкевич С.Г., Еременко Ю.Е., Миринова Г.П., Гладкова Ж.А., Андриянова Т.Д., Токальчик Д.П., Рязцева С.Н., Деревянко И.А., Стукач Ю.П., Кульчицкий В.А. 58

Оптимизация комплексных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у взрослых с рецидивирующим папилломатозом гортани
Малец Е.Л. 63

Обоснование алгоритма диагностики нарушений слуха с использованием тимпанометрии и отоакустической эмиссии у недоношенных детей первого года жизни
Рахманова И.В., Матроскин А.Г., Ишанова Ю.С. 71

Злокачественные новообразования носоглотки у детей
Родионова О.И., Мазаник О.А., Неборская Н.И., Дудко М.А., Покало А.В. 79

Особенности реконструкции структур среднего уха при хроническом гнойном среднем отите в детском возрасте
Абдулкеримов Х.Т., Чиркова И.Б., Колесникова А.В., Кириллова М.В. 83

Динамика физического развития и физической подготовленности детей дошкольного возраста после кохлеарной имплантации под воздействием реабилитационной программы
Заставна О., Аравицья М. 87

Обзоры и лекции

Нейросенсорная потеря слуха и синдром обструктивного апноэ сна
Колядич Ж.В., Маймур А.В. 98

Организация оториноларингологической службы
 Распространенность хронического гнойного среднего отита среди детей в возрасте 2–14 лет
Орзиев С.Х., Карабаев Х.Э. 104

Анализ результатов аудиологического скрининга у новорожденных и детей первого года жизни
Тулебаев Р.К., Буркутбаева Т., Туленбекова Н. 112

Случай из практики
 Особенности клинического течения и лечения отогенных осложнений
Буркутбаева Т.Н., Умбеткулова С.Н., Ауелбаев М.Д., Булдаков А.М. 116

Применение лекарственных средств
 Оценка эффективности лечения препаратом Фурасол острых и хронических заболеваний горла разной этиологии
Биль Б.Н. 123

Оценка эффективности методов удаления серных пробок с помощью препарата Ремо-вакс
Биль Б.Н., Назаренко А.Н., Василенко Е.П. 130

Эффективность гипертонических растворов в лечении острых неосложненных риносинуситов у детей
Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю., Шкляр Д.В. 134

Ирригационная терапия полости носа с позиций доказательной медицины
Макроносова М.А. 142

Тезисы Международной конференции «Отитрия. Сегодня и завтра»
 Влияние острого риносинусита на функциональное состояние слуховой трубы
Большакова Е.С., Кобахидзе А.Г. 147

К вопросу о роли аллергического воспаления в развитии экссудативного среднего отита
Бурмистрова Т.В., Мухамедов И.Т., Дайхес Н.А. 147

Реконструкция задней стенки наружного слухового прохода с применением костного имплантата «Остеоматрикс» и аутофибриновой мембраны
Варосян Е.Г., Мухамедов И.Т., Дайхес Н.А. 148

Современное состояние проблемы хирургического лечения пациентов с болезнью Меньера
Дайхес Н.А., Корвяков В.С., Диаб Х.М., Михалевич А.Е., Пащнина О.А., Кондратчиков Д.С., Сулейманов Ю.Б., Умаров П.У. 149

Электрокохлеография в комплексе аудиологических методов диагностики болезни Меньера
Дайхес Н.А., Диаб Х.М., Корвяков В.С., Сираева А.Р., Авчукова В.Н. 151

Одномоментная билатеральная кохлеарная имплантация у пациентов детского возраста, перенесших менингит
Диаб Х.М., Пащнина О.А., Дайхес Н.А., Сираева А.Р., Кондратчиков Д.С., Михалевич А.Е., Примако В.И. 152

Пашкевич С.Г.¹, Еременко Ю.Е.², Миронова Г.П.¹, Гладкова Ж.А.¹, Андрианова Т.Д.²,
Токальчик Д.П.¹, Рябцева С.Н.¹, Деревянко И.А.¹, Стукач Ю.П.¹, Кульчицкий В.А.¹

¹ Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, Беларусь

Pashkevich S.¹, Eryomenko Yu.², Mironova G.¹, Gladkova Zh.¹, Andrianova T.², Tokalchik D.¹,
Ryabtseva S.¹, Derevyanko I.¹, Stukach Yu.¹, Kulchitsky V.¹

¹ The Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Centre of Otorhinolaryngology, Minsk, Belarus

Экспериментальная модель аспириновой триады

Experimental model of aspirin triad

Резюме

В экспериментах на 45 белых крысах-самцах при ежедневных (75 сут.) аппликациях в полость носа 20 мкл липополисахарида кишечной палочки (10 мг/мл) и 20 мкл раствора ацетилсалициловой кислоты (10 мг/мл) зафиксировано развитие толерантности глубокой температуры тела к повторным инстилляциям эндотоксина и салицилатов. Одновременно в слизистой оболочке носа выявлены очаги инфильтрации, участки утолщения слизистой оболочки, чередующиеся с зонами атрофии тканей. Установленная картина патологических структурных изменений в полости носа экспериментальных животных ассоциируется с симптомами аспириновой триады.

Ключевые слова: модель, аспириновая триада, риносинусит, нестероидные противовоспалительные препараты.

Abstract

45 white male rats were subjected to daily (75 days) experimental applications of 20 mcl E. coli lipopolysaccharide (10 mg/ml) and 20 mcl of acetylsalicylic acid solution (10 mg/ml) into nasal cavity. The development of deep body temperature tolerance to repeated instillations of endotoxin and salicylates was recorded. At the same time infiltration foci, areas of mucosa thickening alternating with areas of tissue atrophy were revealed in nasal mucosa. The established pattern of pathological structural changes in nasal cavity of experimental animals is associated with aspirin triad symptoms.

Keywords: model, aspirin triad, rhinosinusitis, nonsteroidal antiinflammatory drugs.

■ ВВЕДЕНИЕ

Аспириновая триада, или аспириновая бронхиальная астма, в соответствии с МКБ-10 J45.1, J45.8 характеризуется комбинацией полипозного риносинусита, приступов удушья и непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [3–5].

В PubMed на сочетание слов «aspirin triad model experiment» на 21.08.2015 не обнаружено ни одной ссылки. На сочетание «aspirin triad model» обнаружены три ссылки 2003–2006 гг. На сочетание «aspirin triad» обнаружены 182 ссылки. На «aspirin bronchial asthma» 2234 ссылки. На «aspirin bronchial asthma model» 65 ссылок. На сочетание «aspirin bronchial asthma experiment» нет ссылок. Таким образом, в сложной проблеме побочных эффектов НПВП присутствует ряд невыясненных механизмов. Об этом свидетельствует отсутствие научных статей о разработанных моделях патологических процессов при аспириновой триаде. Традиционно механизмы патологических процессов изучают в экспериментальных исследованиях. Как продемонстрировано выше, общепринятых экспериментальных моделей аспириновой бронхиальной астмы не существует.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработка в эксперименте на белых крысах триады симптомов, характеризующейся риносинуситом, повышенной чувствительностью к салицилатам и признаками астматоидного нарушения дыхания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на крысах-самцах массой тела 230–280 г (n=45). Животных содержали в стандартных условиях вивария (12/12-часовой ритм освещения и темноты, температура воздуха на уровне 23±1 °C) при свободном доступе к воде и пище [7, 8]. Все манипуляции с животными выполнены с учетом рекомендаций Европейской конвенции о гуманном обращении с лабораторными животными [1].

Липополисахарид *Escherichia coli* (ЛПС, 0111: B4, List Biological Laboratories, Campbell, CA; lot№ LPS-25E, концентрация 10 мг/мл), ацетилсалициловую кислоту (АСК, РУП «Белмедпрепараты» Р.09/07/680 годен до 03.18, концентрация 10 мг/мл), воду для инъекций (ОАО «Боримед» годен до 01.19) вводили интраназально (и/н) в объеме 20 мкл по 10 мкл в каждую носовую полость [9]. Сформированы 5 групп животных:

- 1-я группа – ежедневно в 9.00 и/н инстиллировали воду для инъекций (n=9);
- 2-я группа – ежедневно в 9.00 и/н апплицировали ЛПС (n=9);
- 3-я группа – ежедневно в 9.00 и/н вводили АСК (n=9);
- 4-я группа – ежедневно в 9.00 и/н последовательно с интервалом до 20 с инстиллировали ЛПС и АСК (n=9);
- 5-я группа – два раза в неделю (вторник, четверг) в 9.00 и в 16.00 и/н непоследовательно с интервалом до 20 с инстиллировали ЛПС и АСК (n=9).

Еженедельно у крыс регистрировали глубокую температуру тела. Для этого на 1,5 ч через анальное отверстие на глубину 8–9 см в кишечник вводили медь-константановую термопару электротермометра (Physitemp, США). Учитывая отсутствие в большинстве исследуемых выборок нормального распределения, для сравнения групп данных использовали непараметрический метод Манна – Уитни.

Через 75 сут. после начала эксперимента у двух животных из каждой группы после декапитации осуществляли забор биологического

Нормальность распределения величин оценивали с использованием W-критерия Шапиро – Уилка.

материала из полости носа и придаточных пазух. На микротоме-криостате (HM 525, Германия) готовили серийные срезы слизистой оболочки носа толщиной 8 мкм и окрашивали гематоксилин-эозином [6]. Морфологическое исследование срезов на светооптическом уровне выполняли с помощью бинокулярного микроскопа OptecBK 5000 (КНР).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Периодические колебания глубокой температуры тела у крыс 1-й группы в течение 1,5 ч после однократного и через 75 сут. после ежедневных аппликаций воды для инъекций не превышали $0,3-0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$, что отражает естественные терморегуляторные реакции. В 1-й и 3-й группах отмечена тенденция к постепенному снижению исходной глубокой температуры тела на $0,2-0,3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Одной из форм защитных реакций организма при воздействии эндотоксинов является лихорадка. Во 2-й экспериментальной группе животных после первой однократной аппликации ЛПС к 50-й мин прирост глубокой температуры тела составил $0,6\pm 0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$. На протяжении 75 сут. о развитии толерантности свидетельствовало отсутствие повышения уровня глубокой температуры тела после ежедневных аппликаций ЛПС.

В 4-й группе после однократной аппликации ЛПС и АСК у 4 особей подъемы температуры не зарегистрированы, а у 5 составил $0,8\pm 0,3\text{ }^{\circ}\text{C}$. В этой группе на протяжении 75 сут. ежедневных аппликаций ЛПС и АСК наблюдали подъем исходной температуры тела на $0,6\pm 0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$. При оценке соматического статуса у животных 4-й группы (у 7 особей из 9) через 1 мес. после и/н инстилляций отмечены спонтанные носовые кровотечения, слизистые выделения, периодические чихания, всхлипывания. Подобные дисфункции зафиксированы у отдельных крыс в 5-й группе (в 3 случаях из 9). При этом рост температуры на и/н аппликации однократные или через 75 сут. по схеме, указанной выше, отмечен только у двух особей из 9 ($0,7\text{ }^{\circ}\text{C}$).

В 1-3-й группах аналогичных дисфункций не выявлено.

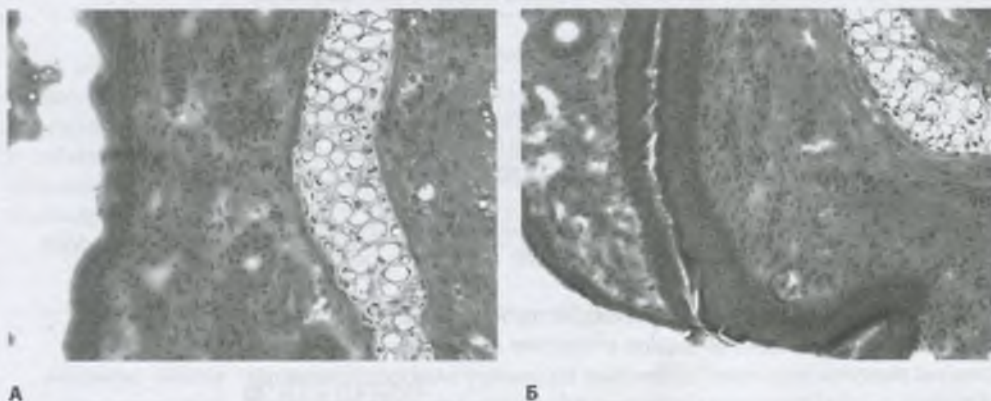


Рис. 1. Гистологическая характеристика слизистой оболочки носа крыс 5-й группы: А – однослойный эпителий с резервно-клеточной гиперплазией ($\times 200$); Б – фиброз стромы с минимальной воспалительной инфильтрацией (гематоксилин и эозин) ($\times 200$)

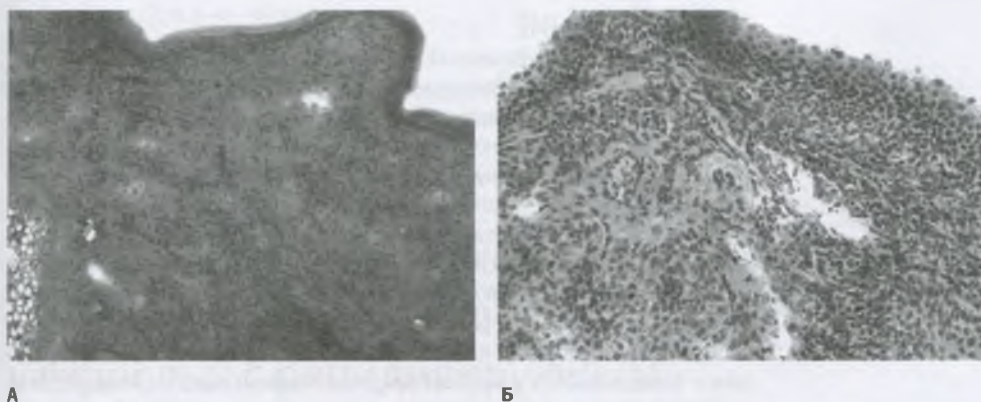


Рис. 2. Гистологическая характеристика слизистой оболочки носа крыс 4-й группы:
А – выраженный фиброз стромы с очагами плотного скопления лейкоцитов (указано стрелкой)
($\times 100$); Б – парез капилляров в субэпителиальных отделах (гематоксилин и эозин) ($\times 200$)

При анализе морфологических особенностей слизистой оболочки экспериментальных животных 5-й группы в эксперименте во фрагменте биологического материала визуализирован многослойный плоский эпителий с участками столбчатого однорядного эпителия. В однорядном эпителии отмечена резервно-клеточная, а в многослойном плоском эпителии – базально-клеточная гиперплазия (рис. 1А, 1Б). Базальная мембрана эпителия сохранена на всем протяжении, строма незначительно утолщена, с очаговым фиброзом (рис. 1Б). В строме выявлены толстостенные артерии и тонкостенные вены. В зонах фиброза зафиксированы единичные круглоклеточные элементы воспалительной инфильтрации (рис. 1Б).

В отличие от 5-й группы (рис. 1) в 4-й группе слизистая оболочка резко утолщена, на всем протяжении выстлана многослойным плоским эпителием с базально-клеточной гиперплазией разной степени выраженности (рис. 2А). Базальная мембрана эпителия сохранена. Строма фиброзирована с наличием умеренно выраженной диффузной круглоклеточной инфильтрации с примесью сегментоядерных нейтрофилов. Встречаются очаговоплотные скопления лимфоцитов, напоминающие по форме лимфоидные фолликулы (рис. 2А). В субэпителиальных отделах доминирует парез капилляров с признаками эритродиapedеза, стаза и сладж-феномена (рис. 2Б).

Таким образом, выявленные гистологические изменения слизистой оболочки полости носа крыс соответствуют перенесенному воспалительному процессу с остаточными изменениями в строме слизистой оболочки и признаками репарации в эпителии. Морфологическая картина слизистой оболочки полости носа во 2-й группе исследования соответствует хроническому активному воспалению с выраженным фиброзом стромы и неравномерно выраженной воспалительной инфильтрацией.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в экспериментах на белых крысах разработана модель аспириновой триады. Критерием триады в опытах на крысах является морфологически подтвержденная картина риносинусита и развитие длительной лихорадки (повышение глубокой температуры тела на 0,5 °С и более), а также появление у животных признаков астмоидного состояния (периодическое чихание и всхлипывание), особенно после инстилляции ЛПС и АСК. Следовательно, ежедневное сочетанное воздействие АСК и ЛПС в полость носа является триггером развития аллергических реакций у животных. Полученные в экспериментальных исследованиях данные целесообразно рассматривать осмысленно в аспекте модели аспириновой триады у людей. Признаки изменения иммунных реакций – толерантность к повторным аппликациям ЛПС и салицилатов и, наоборот, признаки сенсибилизации на уровне слизистой оболочки полости носа, выражающиеся в очаговой инфильтрации тканей полости носа лейкоцитами с появлением участков дистрофии. Подобная картина в слизистой оболочке напоминает изменения в тканях полости носа при аспириновой триаде [2].

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Europ Treaty Series (1986) *European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. Strasbourg: Europ. Treaty Series, no123, 48 p.
2. Velazquez Juan R., Teran Luis M. (2013) Aspirin-Intolerant Asthma: A Comprehensive Review of Biomarkers and Pathophysiology. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, vol. 45, pp. 75–86.
3. Ledford D.K., Wenzel S.E., Lockey R.F. (2014). Aspirin or other nonsteroidal inflammatory agent exacerbated asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 2, pp. 653–657.
4. National Institute for Health and Care Excellence (UK), National Clinical Guideline Centre (UK) (2014) *Drug Allergy: Diagnosis and Management of Drug Allergy in Adults, Children and Young People*, 36 p.
5. Steinke J.W., Negri J., Liu L., Payne S.C., Borish L. (2014) Aspirin activation of eosinophils and mast cells: implications in the pathogenesis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *The Journal of Immunology*, vol. 193, pp. 41–47.
6. Volkova O., Eleckij Yu. (1982) *Osnovy gistologii i gistologicheskoy tehniki* [Fundamental of histology and histological techniques]. Moscow: Medicine, 304 p. (in Russian).
7. Zapadnyuk I. (1983) *Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, soderzhanie, ispol'zovanie v e'ksperimente* [Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment]. Kiev: High school, 383 p. (in Russian).
8. *Sanitarnye pravila i normy SanPiN 2.1.2.12–18–2006 «Ustrojstvo, oborudovanie i soderzhanie'eksperimental'no-biologicheskikh klinik (vivarijev)», utverzhdennye postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Respubliki Belarus' ot 31 oktyabrya 2006 № 131* [Sanitary rules and regulations SanPiN 2.1.2.12–18–2006 Configuration, equipment and support of experimental biological clinics (vivaria) approved by the Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Belarus from October 31, 2006. № 131], 21 p. (in Russian).
9. Strizhak I. (2011) Analiz povedencheskoj aktivnosti krysa posle intranazal'no japplikacii e'ndotoksina [Analysis of the behavioral activity of rats following intranasal application of endotoxin]. *News NASB. Ser med sciences*, no 3, pp. 89–93. (in Russian).