

УДК 616.285

РЕГЕНЕРАЦИЯ ПОВРЕЖДЁННОЙ БАРАБАННОЙ ПЕРЕПОНКИ

¹Заргарян Б.М., ²Литвинов С.Д.

¹Городская больница, отделение оториноларингологии, Грузия, Рустави

²Частное учреждение образования, организация высшего образования
«Медицинский университет «Реавиз», Самара

Резюме. В обзоре приводятся данные о клинко-анатомических предпосылках регенерации повреждённой барабанной перепонки, а также о принципах использования композитного материала «ЛитАр» для лечения повреждений барабанной перепонки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Ключевые слова: барабанная перепонка, композитный материал «ЛитАр».

Для цитирования: Заргарян Б.М., Литвинов С.Д. Регенерация поврежденной барабанной перепонки // Вестник медицинского института «Реавиз». – 2020. – № 5. – С. 51–66. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2020.5.5>

TYMPANIC MEMBRANE REPAIR

¹Zargaryan B.M., ²Litvinov S.D.

¹Department of Otorhinolaryngology, City Hospital, Rustavi, Georgia

²Private Institution of Higher Education 'Medical University 'Reaviz,' Samara

Abstract. In this review, we describe clinical and anatomical prerequisites for the regeneration of injured tympanic membrane, as well as the principles of using composite material LitAr for tympanic membrane repair.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Funding. This research received no external funding.

Key words: tympanic membrane, composite material LitAr.

Cite as: Zargaryan B.M., Litvinov S.D. Tympanic membrane repair // Bulletin of Medical University Reaviz. – 2020. – № 5. – P. 51–66. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2020.5.5>

Вопросы диагностики, восстановления утраченных либо поврежденных тканей и органов в оториноларингологии относятся к важнейшим, не утратившим своей актуальности. Остаются дискуссионными и недостаточно изученными определенные моменты дифференцировки клеточных структур, пролиферации в ходе воспалительных процессов, активности репаративных процессов, протекающих в различные сроки болезни и ремиссии.

В натянутой части БПе выделяют три слоя: поверхностный эпителиальный, явля-

ющийся продолжением кожи НСП (наружный слуховой проход), средний фиброзный (собственную пластинку) и внутренний или слизистый, продолжающий выстилку слизистой оболочки БПо (барабанная полость). Внутренний слизистый слой со стороны БПо формирует в основном однослойный плоский или кубический (реже – цилиндрический), а в периферийных участках БПе – однослойный двурядный или многорядный мерцательный (рис. 1).



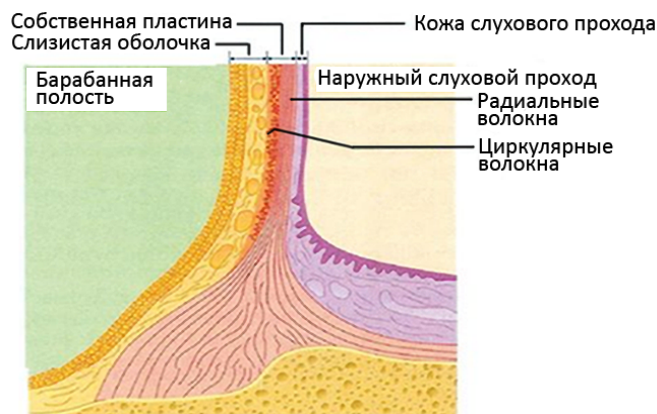


Рис. 1. Барабанная перепонка (фронтальный разрез)

Изучение клинической анатомии барабанной перепонки имеет важное значение в обосновании лечения её повреждений. Соединительнотканная основа БПе состоит из коллагеновых волокон, которые лежат в два слоя. В наружном слое они расположены радиально, а во внутреннем слое – циркулярно. Фиброзное кольцо является местом переплетения двух слоев коллагеновых волокон. Волокна переплетаются между собой, что обеспечивает прочность БПе и фактически определяет ее акустические свойства. Радиальные волокна, разветвляясь и перекрещиваясь, проходят лучеобразно от фиброзного кольца к центру БПе и нижней части рукоятки молоточка. В верхнем отделе БПе, в области рукоятки молоточка, радиальные волокна заходят в надкостницу последней под острым углом и, оплетая рукоятку, тем самым прикрепляют ее к БПе. Таким образом, радиальные волокна у центра БПе расположены гуще, чем на периферии. Внутренний слой собственной пластинки состоит из циркулярных волокон, которые наиболее густо расположены около фиброзного кольца. В области короткого отростка молоточка циркулярные волокна переплетаются с радиальными.

Широко распространено мнение о том, что успешный результат мирингопластики во многом определяется состоянием кровоснабжения восстановленного участка БПе и окружающих тканей. Основные причины неудачных исходов связаны с тем, что

пересаженный трансплантат, особенно при обширных дефектах БПе, находится в крайне неблагоприятных для приживания условиях, так как в процессе операции в таких случаях не представляется возможным сформировать достаточных размеров «раневое ложе». Кроме того, ткани, образующие его (остатки БПе, костная стенка НСП) имеют к тому же слабо развитую сосудисто-нервную сеть, что нередко не обеспечивает достаточное кровоснабжение трансплантата и, следовательно, его приживание.

По имеющимся литературным сведениям, костный отдел и внутренняя часть хрящевой НСП (наружного слухового прохода) получают кровь из глубокой ушной артерии, являющейся ветвью внутренней челюстной артерии. Эта артерия дает веточку к наружной поверхности БПе, благодаря которой и формируется наружная (кожная) артериальная сеть. В итоге с одной стороны она находится в связи с сосудами НСП, с другой – с внутренней (слизистой) артериальной сетью. Характерно, что кровеносные сосуды БПе имеют извилистый ход, соединяются между собой «конец в конец», а также поперечными или косыми анастомозами с образованием узких, замкнутых сосудистых петель. Обе сети анастомозируют между собой посредством прободящих перепонку сосудов как по ее периферии, так и в средней части (рис. 2 и 3). Все сосудистые сплетения соединены между собой продольными стволиками, идущи-

ми по ходу стенок НСП. Следует отметить, что благодаря этой объединенной сосудистой сети в НСП поддерживается самый постоянный уровень температуры в орга-

низме человека (+37,0 °C) и влажности независимо от колебаний температуры и влажности внешней среды, что обеспечивает стабильность упругих свойств БПе.

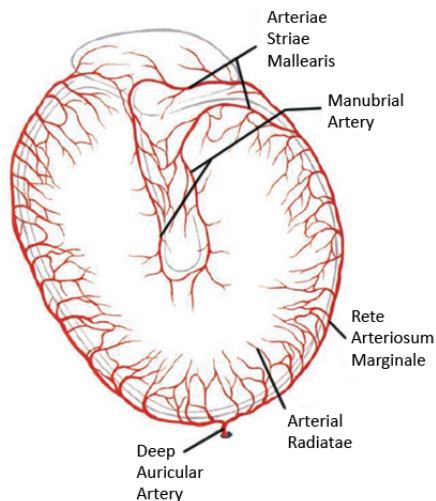
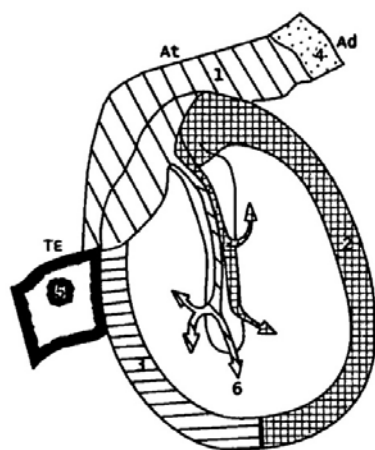


Рис. 2. Кровеносные сосуды наружной поверхности БПе (по Р. Janfaza et al., 2011)



1. Передняя барабанная артерия;
2. Шилососцевидная артерия;
3. Глубокая ушная артерия;
4. Шилососцевидная и поддуговая артерии;
5. Добавочная оболочечная (менингеальная) артерия;
6. Анастомоз шилососцевидной, передней барабанной и нисходящей артерии мукозного слоя перепонки.

At-аттик; Ad-адитус; Те-слуховая труба.

Рис. 3. Кровеносные сосуды БПо

В наружной артериальной сети дифференцируется молоточковая артерия. Она переходит на БПе в кожном тяже с верхней стенки НСП, далее следует в сопровождении двух вен параллельно рукоятке молоточка до пупка и здесь отдает ряд стволиков, от которых отходят радиарные веточки к периферической сосудистой сети. Последняя образована за счет радиарных веточек кожи НСП, распадающихся в капиллярное сплетение (рис. 4, 5).

Четко определяется сеть мелких кровеносных сосудов, большей частью расположенных вдоль рукоятки молоточка и в верхних квадрантах БПе, а также в области фиброзного кольца.

Известно, что в барабанной борозде проходят кровеносные сосуды и при их повреждении снижается или даже отсутствует регенерация БПе. При тщательном удалении эпидермиса необходимо учитывать расположение кровеносных сосудов в самой БПе и в прилегающих отделах НСП. Следует

остерегаться травмы фиброзного кольца во избежание повреждения его кровеносных сосудов. Особое значение имеет нижний край БПе, где проходят веточки глубокой ушной артерии. В то же время, при хирургической миринопластике часть БПе выделя-

ют из фиброзного кольца, для чего обычно производят разрез кожи костной части НСП, начиная от верхней и далее по задней стенке, отступя на 4–5 мм от *anulus tympanicus*, и ведут его параллельно заднему краю БПе от 12 до 6 часов (рис. 6).

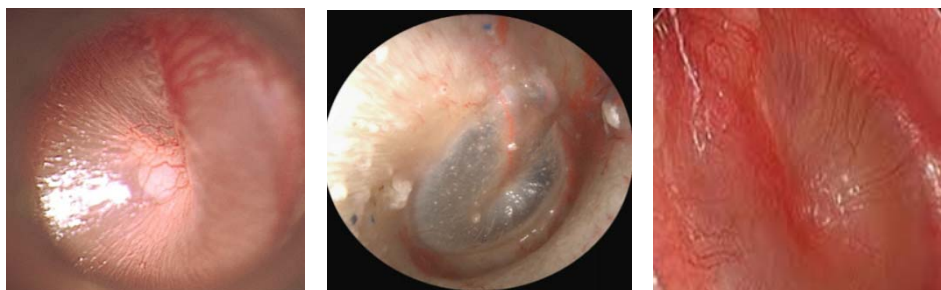


Рис. 4. Нормальная БПе: а. malleolaris с радиарными веточками

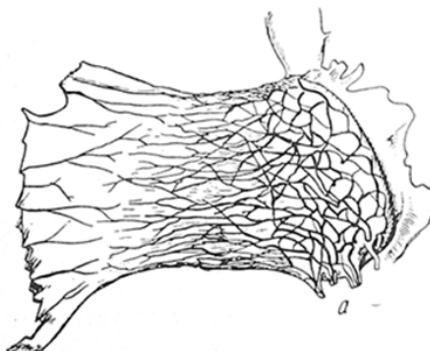


Рис. 5. Кровеносные сосуды кожи НСП (по Link): проникновение ветвей а. auricularis profundae к краю БПе



Рис. 6. Разрез Розена, сепаровка фибринозного кольца – кровотечение из сосудов, в основном из нижних квадрантов (а. profunda)

Доказано [1], что разрез в области задне-верхней стенки НСП вызывает, хоть и временное, но все же уменьшение кровообращения в этой области. А при выделении остатков БПе из барабанной борозды при хирургической миринопластике, безусловно, также происходит разностепени повреждение кровеносных сосудов.

В результате становится более понятной роль кровоснабжения БПе. По мнению [2], более благоприятный прогноз в плане лечения составляют травматические перфорации БПе, локализирующиеся в задних квадрантах. Большинство авторов отмечает, что результаты тимпанопластики хуже при перфорациях в передних отделах БПе,

закрывать которые технически сложнее, кроме того, кровоснабжение перепонки здесь снижено по сравнению с задними отделами.

Известны стадии заживления раневого повреждения: воспалительная реакция в ответ на альтерацию, пролиферация, реорганизация рубца. Еще [4] описал ряд особенностей, характерных для регенерации БПе: базальный слой эпидермальных клеток обладает способностью к синтезу ДНК и митозу; первой стадией заживления ран является воспаление, которое микроскопически выглядит как сквамозный гиперпластический эпителий на границе с перфорацией, с обильным образованием кератина [5]. Как подчеркивает [6], считалось, что кератин является строительным материалом для эпителия. Однако он не нужен для регенерации и скорее всего является побочным продуктом кератоцитов. А [5] в своих исследованиях указал на то, что при острой травме БПе в толще эпителия по краю перфорации накапливается экссудат, состоящий из интерстициальной жидкости, крови и лимфы, из которого впоследствии образуется уплотненный слой, обеспечивающий благоприятную среду для заживления раны. При этом на расстоянии около 2 мм от края перфорации БПе он наблюдал эпителиальные клетки, которые находились в состоянии митоза, в наибольшем количестве в области прикрепления рукоятки молоточка к БПе [6]. Вторая стадия заживления ран – пролиферативная, которая характеризуется пролиферацией и миграцией плоского эпителия, фибробластов, клеток кубического эпителия. В работе [6] описаны микроскопические особенности регенерации тканей БПе после травматической перфорации в различных участках БПе в эксперименте на крысах: область прикрепления рукоятки молоточка к БПе автор указал как центр роста кератиноцитов, поскольку именно в этой области была отмечена наибольшая митотическая

активность эпителиальных клеток, фибробластов, быстрый рост эпителиальных клеток, кровеносных сосудов по сравнению с отдаленными от области прикрепления рукоятки молоточка частями БПе. Некоторые авторы [7] считают, что к центру пролиферации также можно отнести кольцевидную связку БПе. Доказано, что частичное иссечение рукоятки молоточка приводит к незаживающей перфорации БПе. Этот факт указывает на то, что именно рукоятка молоточка является центром пролиферационной активности. Это наблюдение показывает, что вмешательства, подразумевающие улучшение регенерации перфорации БПе, должны быть сконцентрированы на области прикрепления рукоятки молоточка, а не на месте перфорации перепонки [8]. В третьей стадии заживления ран по мере созревания рубца количество коллагена увеличивается, а клеток и сосудов становится меньше. В ткани рубца происходит непрерывное медленное удаление коллагена ферментом коллагеназой.

В литературе имеются сообщения о существовании эпителиальных пролиферативных центров около ручки молоточка и в области фиброзного кольца БПе [7, 9, 10]. Зарубежными авторами проведен ряд исследований, доказывающих эндогенный регенеративный потенциал БПе. Согласно результатам, в области фиброзного кольца БПе и рукоятки молоточка обнаружены фибробласты [11].

Следует отметить, что к фиброному кольцу примыкает краевая зона БПе. Для этой области характерна чрезвычайно высокая пролиферативная активность, которая объясняется сосочковыми врастаниями в герминативный слой (рис. 7).

Эпителиальный, или кутикулярный, слой (роговой слой) по строению похож на кожу НСП. Поэтому, становится понятным, почему ряд авторов сравнивают регенерацию БПе с регенерацией кожи [4].

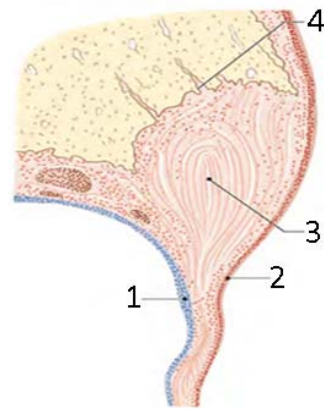


Рис. 7. Задне-верхний квадрант БПе (сагиттальный разрез): 1 – слой эпидермиса, аналогичный таковому кожи НСП вблизи границы с БПе; 2 – слизистая оболочка среднего уха; 3 – фиброзное кольцо; 4 – костная борозда фиброзно-хрящевого кольца (по Walter B. et al., 2012)

Площадь опоры трансплантата хорошо снабжается кровью только в том случае, если сохранено богатое сосудами фиброзное кольцо дезэпидермизированной БПе, которое целесообразно не пересекать. Но нередко оно частично или полностью разрушено, и края трансплантата приходится укладывать на кость, слабо снабжаемую кровью. Сохранение остатков *annulus fibrosus* имеет большое значение не только как поддержки для трансплантата, но и как важной питательной «базы». Если *anulus fibrosus* отсутствует, основой для питания трансплантата служит дно НСП. При малых центральных перфорациях достаточно поместить трансплантат на *annulus fibrosus*, или сохранить его с богатой васкуляризацией, чтобы обеспечить удовлетворительное питание всех его участков.

Поэтому, по нашему мнению, выделение остатков БПе из фиброзного кольца и использование разреза по Розену при хирургической мирингопластике приводит к травме этой области и нарушению регенераторного центра. Кроме того, фиброзное кольцо и рукоятка молоточка являются опорой для будущей неотимпанальной мембраны [12]. Известно, что даже частичное иссечение рукоятки молоточка приводит к незаживающей перфорации БПе (рис. 8). Приведенное наблюдение свидетельствует о целесообразности, по возможности, щадящего отношения к этой

области, являющейся генерационным центром.

Изучая распределение лимфатических и кровеносных сосудов в БПе и НСП, [15] отметил их радиальный ход. [16] пришел к заключению, что основное направление миграции эпидермиса проходит вдоль БПе от ее передних квадрантов к задним, определяя худшее заживление перфораций БПе в передних квадрантах (передне-центральных перфораций). [17] продемонстрировал характер миграции эпидермиса в условиях нормы и определил скорость его смещения (0,005 мм в сутки). По данным [18], скорость миграции равна 0,07 мм в сутки [20]. [7] сообщают, что эпителий мигрирует в среднем со скоростью 70–131 микрон в день (0,07–0,13 мм/сутки).

Существует несколько гипотез о механизме миграции эпидермиса в НСП: гипотеза лимфотока, вибрации, роста всего органа, амёбовидных движений. Наиболее достоверной считается гипотеза роста из генерального дифференцированного центра [19]. Постулируется движение эпидермального слоя БПе относительно ее среднего соединительнотканного слоя. Механизмом этого движения может быть разная скорость роста эпидермиса. В центре БПе рост может быть наиболее интенсивным за счет усиленной митотической активности клеток. Этот активный рост и выталкивает эпителиальный слой центро-

петально относительно генерационного центра, который располагается у человека в районе *umbo* (рис. 9). По данным [21], рост эпителия более быстрый в центре БПе и замедляется по направлению к перифе-

рии. Изложенная гипотеза удовлетворительно объясняет факт, почему чернильная точка удерживается в коже, передвигаясь вместе с эпидермисом, а не удаляется в просвет НСП слушиванием.



Рис. 8. Удаление остатков БПе с рукоятки молоточка

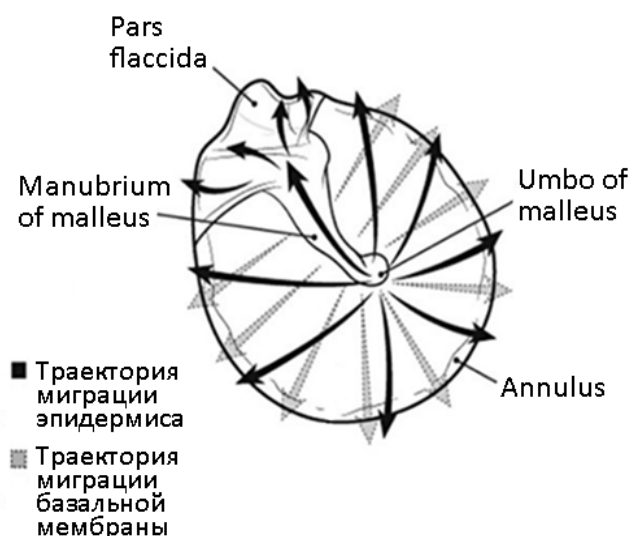


Рис. 9. Миграция эпидермиса БПе (Dornhoffer, John L. et al.)

Миграция (обычный путь показан толстой линией) в основном происходит из центра БПе (*umbo*) вдоль рукоятки молоточка к верхним квадрантам с преобладанием направления к верхне-задней стенке и распространяются кнаружи. Альтернативный путь миграции, наблюдающийся в 20 %, показан пунктирной линией и представляет собой траекторию миграции базального слоя эпидермиса при регенерации травматического повреждения БПе.

Исследования [22] позволили сделать заключение, что клеточный генерационный цикл состоит из нескольких фаз, которые занимают различные промежутки времени и сводятся к таким биологическим актам, как синтез ДНК. Далее наступает премитотическая фаза, в течение которой внутриклеточный материал подготавливается к клеточному делению. Затем следует митотическая фаза и фаза дифференцировки в сторону зрелости и специфической функции данного тканевого типа. Некоторые

клетки никогда не подвергаются дифференцировке и сохраняют функцию «родителей» или репродукторов для других клеток. Проведенные эксперименты показали, что митотическая активность в клетках эпидермиса генерационного центра, который у человека располагается в районе *imbo*, в 2,5 раза выше, чем в любом другом участке кожи [23, 22]. Полученные в результате проведенных экспериментов данные свидетельствуют в пользу концепции движения эпидермиса кнаружи от генерационного центра вдоль БПе и стенок НСП в сторону ушной раковины.

Необходимо обратить внимание на то, что наружные отиты и другие патологические процессы могут приводить к нарушению эпидермальной миграции, изменению направления миграции или ее полной остановке.

Следует отметить, что становится более понятной зависимость генерационного центра с высокой митотической активностью клеток от уровня кровоснабжения данной области. Вполне очевидно, что это обусловлено степенью влияния доставки питательных веществ клеткам БПе, что напрямую зависит от уровня кровоснабжения. Как видно из результатов исследований многих авторов, высокой степенью кровоснабжения отличается область рукоятки молоточка, верхних квадрантов и фиброзного кольца БПе, получающие кровь из глубокой ушной артерии (*a. auricularis profunda*), являющейся ветвью внутренней челюстной артерии. Эта артерия дает веточку к наружной поверхности БПе, благодаря которой и формируется наружная (кожная) артериальная сеть. В наружной артериальной сети дифференцируется молоточковая артерия. Она переходит на БПе в кожном тяжке с верхней стенки НСП. Вышеперечисленные артерии являются представителями крупнокалиберных кровеносных сосудов. Молоточковая артерия способствует повышенному кровоснабже-

нию области *imbo* и рукоятки молоточка, что необходимо для активного митоза клеток. По нашему мнению, таким образом создаются благоприятные условия для образования генерационного центра с повышенной митотической активностью клеток.

Задние отделы внутренней поверхности БПе получают кровоснабжение от *a. stylomastoidea*, а передние – от *r. carotico tympanicus* (маленького калибра). *A. tympanica anterior* является мелкой ветвью *a. maxillaris internae*, которая снабжает передние отделы БПе. Следовательно, кровоснабжение задних и нижних квадрантов лучше, чем передних и верхних, и, по видимому, зависит от калибра артерии.

Наружная артериальная сеть особенно четко проявляется при начальной стадии катарального среднего отита и при острой травматической перфорации БПе (рис. 10). По мнению [7] при среднем отите интенсивная активность на всей БПе увеличивается. При острой травме БПе через 12 часов наблюдается увеличение васкуляризации БПе в области рукоятки молоточка, молоточковых складок и фиброзного кольца. Митотическая активность может быть продемонстрирована гистологически через 10–12 часов после травмы. В обоих случаях видны расширенные сосуды не только БПе, но и кожи НСП. Закрытие перфорации происходит в основном за счет пролиферации эпидермального слоя из отдаленного происхождения, в основном соединении БПе с рукояткой молоточка. Есть малая митотическая активность на краях раны, но она наблюдается позже и процесс менее интенсивный (рис. 10).

[24] отмечают, что многослойный и однослойный эпителий наслаивался на дефект БПе, закрытый пластинкой из материала «Гиаматрикс», используя ее в том же качестве, в каком пролиферирующий эпителий в условиях *in situ* использует подлежащую соединительную ткань.



Рис. 10. А – острый катаральный средний отит; В – острая травматическая перфорация БПе

Проведенный анализ исследований [25] позволил авторам заключить, что под воздействием бактериальных патогенов структура БПе существенно изменяется. Толщина БПе увеличивается за счет отека соединительной ткани органа, усиливается миграция форменных элементов крови в соединительную ткань БПе, а также прилежащих участков НСП и слизистой оболочки среднего уха. Показательно, что вновь образованные коллагеновые волокна располагались в межклеточном веществе соединительной ткани беспорядочно, в разных направлениях.

Анализ вышеприведенных исследований позволил нам высказать свое мнение по поводу производства мирингопластики при ХГСО: хроническим гнойный процесс в среднем ухе следует считать через 1,5 месяца после его возникновения. Пациенту необходимо провести кратковременный курс интенсивного консервативного лечения, именно в течение этих 2 недель, а затем не позднее следующих 2 недель после прекращения или значительного уменьше-

ния гноетечения произвести мирингопластику, т. к. в течение этого срока наблюдается наивысшая степень митотической активности тканей поврежденной БПе, в то время как в ходе хронизации воспалительного процесса происходит снижение репаративных возможностей.

Что касается ХГСО, то здесь дело обстоит несколько иначе. При дефекте тканей БПе в виде перфорации, возникшей в результате ХГСО, для ее закрытия необходимо нанести травму краям перфорации, чтобы запустить регенераторный процесс. Иными словами, вызвать (спровоцировать) травматический перфоративный мирингит. С этой целью предпочтительнее резецировать небольшую полоску края перфорации (рис. 11), что даст толчок для начала регенерации поврежденной ткани, а также уберет преграду для этого процесса в виде омертвевшей каллезной ткани. После этого начнется процесс регенерации поврежденной БПе, свойственный травматической перфорации.



Рис. 11. Резекция краев перфорации БПе (увеличение размера перфорации)

По имеющимся сведениям, процесс реэпителизации с неповрежденной поверхностью БПе начинается уже в первые 12 часов после травмы. Скорость миграции эпидермиса составляет от 4 до 45 мкм/час, т.е. 0,096–1,08 мм/сутки [32]. Реэпителизация начинается с изменением формы эпителиальных клеток, расположенных по краям раны. Эти клетки теряют свою форму, распластываются, образуют цитоплазматические выросты, направленные в сторону раневой поверхности. Начиная со 2-х суток после травмы мигрирующие клетки начинают делиться, теряя при этом свою специфичность и дифференцировку. Считают, что основным источником здесь являются базальные клетки эпителия, расположенные по краям раневой поверхности, а факторами, инициирующими начало реэпителизации, могут быть тактильные ощущения отсутствия соседней клетки либо локальная продукция эпидермального фактора роста и трансформирующего фактора роста. По завершении эпителизации поврежденной поверхности начинается обратный процесс: клетки снова дифференцируются и приобретают специфические функции.

В исследованиях [25] установлено, что при мирингопластике вновь образованные коллагеновые волокна располагались в межклеточном веществе соединительной ткани беспорядочно, в разных направлениях. Любая новая тимпанальная мембрана колеблется несинхронно, с большим пропуском колебаний и интерференцией их, в результате чего амплитуда колебаний резко уменьшается, а цепь косточек (колумелла) функционирует менее эффективно. Расслабленная неотимпанальная мембрана ослабляет передачу звуковых колебаний, рассеивает их. Молоточек, тесно связанный с БПе и придающий ей коническую форму, усиливает ее акустическую роль, поэтому важно сохранять связь рукоятки с фиброзным слоем перепонки. Неотимпанальная мембрана в идеальном варианте должна иметь слой эластических волокон и по толщине приближаться к естественной.

Необходимо обратить внимание на то, что при консервативной мирингопластике с использованием композитного материала «ЛитАр» [39] между регенерированными слоями БПе (эпидермис и слизистая оболочка) после лизиса основной массы материала остается некоторое количество «ЛитАр», по сути дела, «зарезервированная» часть биокомпозита, которая будет продолжать стимулировать процесс регенерации фиброзного слоя БПе необходимое время.

Как правило, «ЛитАр» после введения в перфорацию БПе, придя в контакт с окружающими тканями, подвергается постепенной биодеградации в течение 2–3 недель. В течение этого промежутка времени осуществляется стимуляция стволовых клеток всех трех слоев поврежденной ткани БПе и запуск процессов регенерации, в которых активное участие принимают фибробласты, пришедшие впоследствии из крови и соседних участков соединительной ткани в ответ на введение клеток. Фибробласты стимулируют естественную регенерацию соединительной ткани, активизируя процессы обновления клеток, местного метаболизма, естественного производства коллагена и эластина (в том числе собственными фибробластами пациента), усиливают рост капилляров в сторону участков, где клетки испытывают гипоксию ввиду недостаточности кровоснабжения ткани. За счет опосредованного влияния фибробластов возрастает скорость деления клеток. Как следствие этих процессов происходит репарация соединительного, эпидермального и слизистого слоев БПе. Можно сказать, что взаимосвязанная сеть пор композитного материала необходима для того, чтобы позволить клеткам мигрировать по каркасу и способствовать росту ткани на протяжении всего шаблона. В конечном счете идеальные каркасы стимулируют рост кровеносных сосудов (ангиогенез) внутри сети пор.

Фактически, при нашей методике консервативной мирингопластики биопласти-

ческий биodeградируемый композитный материал «ЛитАр» используется в качестве фактора роста. Он оказывает непосредственное действие на пролиферацию клеток и обладает способностью к неоваскуляризации. Для восстановления поврежденной БПе совершенно необходимы пролиферация фибробластов в качестве каркаса и сохранение кровотока, достаточные для поддержания трехслойной структуры. «ЛитАр» оказывает непосредственное стимулирующее действие на пролиферацию фибробластов, а также оказывает индуцирующее действие на развитие кровеносных сосудов и поставку питательных веществ окружающей ткани (рис. 12).

Как видно на рисунке 12, после биodeградации композита «ЛитАр» через 3 недели после произведенной мирингопластики отмечается значительное уменьшение размера перфорации. Примечательно, что без повторной пластики в последующие 2 недели произошло полное ее закрытие. По нашему мнению, это, по-видимому, можно объяснить небольшим размером оставшейся перфорации, позволившим продолжающимся регенеративным процессам восстановить целостность поврежденной БПе.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что все общепринятые методы предназначены для устранения дефектных частей БПе посредством предоставления возможности окружающей ткани распространяться вдоль основы пластинчатого каркасного материала, соединенной с перфорацией БПе.

Поскольку преследуемой целью является регенерация ткани мембраны, идея использования пластинчатого материала в качестве каркаса, по-видимому, является несомненно обоснованной. Однако восстановление было бы возможным при условии, что перфорация БПе локализована только в плоской части. В то же время, БПе является сложной по форме и к ней прилегают слуховые косточки, вследствие чего по мере увеличения размера дефекта БПе все в большей мере трудно покрыть всю поверх-

ность плоским пластинчатым материалом. Неспособность к полному покрытию дефектной части сделала бы восстановление БПе невозможным или могла бы привести к сращению с окружающей тканью, приводя к осложнениям. При использовании любого каркасного пластинчатого материала при наличии перфорации большого размера возможно образование неотимпанальной мембраны, но, видимо, без 3-слойной структуры. Выход, по нашему мнению, был найден в применении материала, способного быстро и в течение необходимого времени стимулировать одновременно все три слоя перфорированной БПе. Это позволило уравнивать скорость процессов регенерации всех ее 3-х слоев.

Необходимо обратить внимание на то, что «ЛитАр» – этот биоматериал, запускающий (иницирующий регенерацию) на генетическом уровне, который без привлечения клеток *in vitro*, благодаря своему химическому составу, стимулирует клеточную деятельность самого организма, т. е. запускает регенераторный механизм, аппелируя к малодифференцированным клеткам самого организма-хозяина. Важной характеристикой композитного материала «ЛитАр» является его финансовая доступность и простота технологии производства, что позволяет иметь его в неограниченных количествах всегда, создать банк трансплантата и использовать его при хирургических вмешательствах в амбулаторных условиях.

Проведенный анализ различных способов мирингопластики по мере совершенствования техники вмешательства позволил нам более обоснованно рассматривать модифицированный нами метод консервативной мирингопластики для закрытия перфораций БПе [39] (рис. 13).

Напомним, что успех имплантации во многом зависит от постоянных благоприятных условий температуры и влажности. Кроме того, для приживления имплантата необходимо обеспечить его питание посредством плазматической циркуляции из просвета БПо, которое должно сохраняться

до тех пор, пока реваскуляризация из краев имплантата не достигнет его центра. Как показал опыт культивирования тканей, эпителиальные клетки особенно быстро растут в водной питательной среде и хуже – в среде с высоким содержанием белков, например, в кровяных сгустках. В опытах на моделях доказано, что плазматическая циркуляция – это не активное явление обмена веществ, а чисто физический процесс,

диффузия. Как показали опыты, через наружную сторону имплантата жидкость поступает в очень незначительном количестве и не может поэтому служить для питания. Если же наружная сторона имплантата не поддерживается во влажном состоянии, наступают явления высыхания, т.е. уменьшается плазматическая циркуляция. Поэтому необходимо поддерживать во влажном состоянии и наружную сторону имплантата.

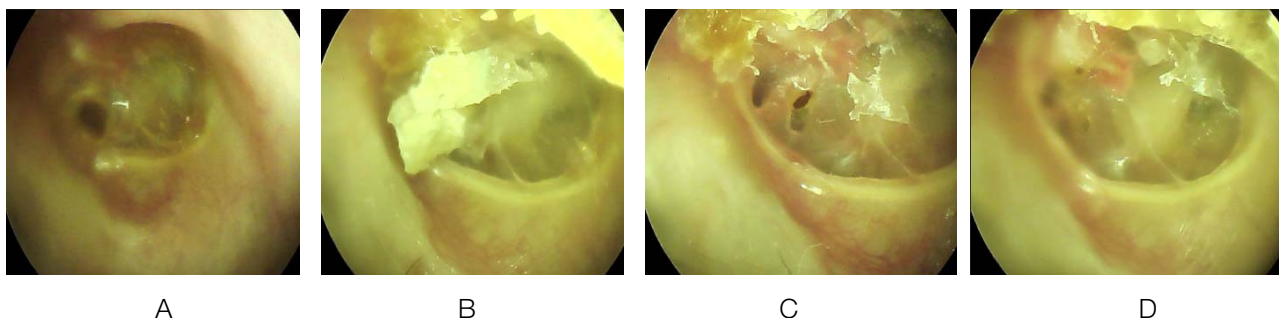


Рис. 12. Консервативная мирингопластика: А – перфорация в передне-нижнем квадранте БПе; В – материал «ЛитАр» в перфорации; С – через 3 недели после пластики – уменьшение размера перфорации; D – через 5 недель после пластики – образование неотимпанальной мембраны

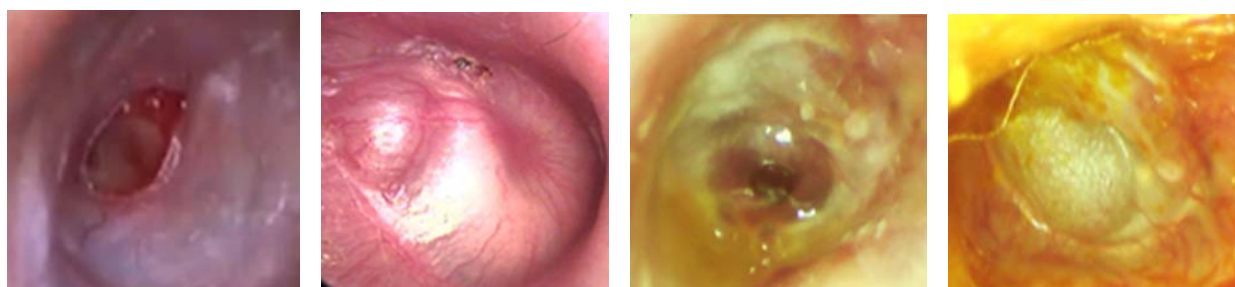


Рис. 13. Образование неотимпанальной мембраны после мирингопластики

В качестве примера (рис. 14) приводим наше наблюдение: больной нарушил рекомендации врача и после проведенной мирингопластики не увлажнял имплантат стерильным физиологическим раствором. В результате произошло высыхание имплантата с потерей его функций, не позволившее получить положительный результат.

Эндоскопия БПе ригидным эндоскопом 4 мм и 0° позволила увидеть лишь часть перфорации в задних квадрантах из-за нависания костной части НСП, что не явилось препятствием при использовании эндоскопа 2,8 мм и 30° и способствовало

успешному тушированию всех краев перфорации трихлоруксусной кислотой под его контролем. Анализ данного случая позволил нам предположить, что высыхание имплантата, наружная поверхность которого покрыта клеем «ЛТК» (латекс-тканевой клей), находящегося в просвете перфорации БПе, произошло из-за отсутствия поддержания его влажности со стороны НСП через остатки эпидермиса БПе и НСП, что особенно важно в течение первых 3–4 дней, пока начинается ангиогенез. Одновременно произошла биодеградация «ЛитАр», находящегося в БПо.

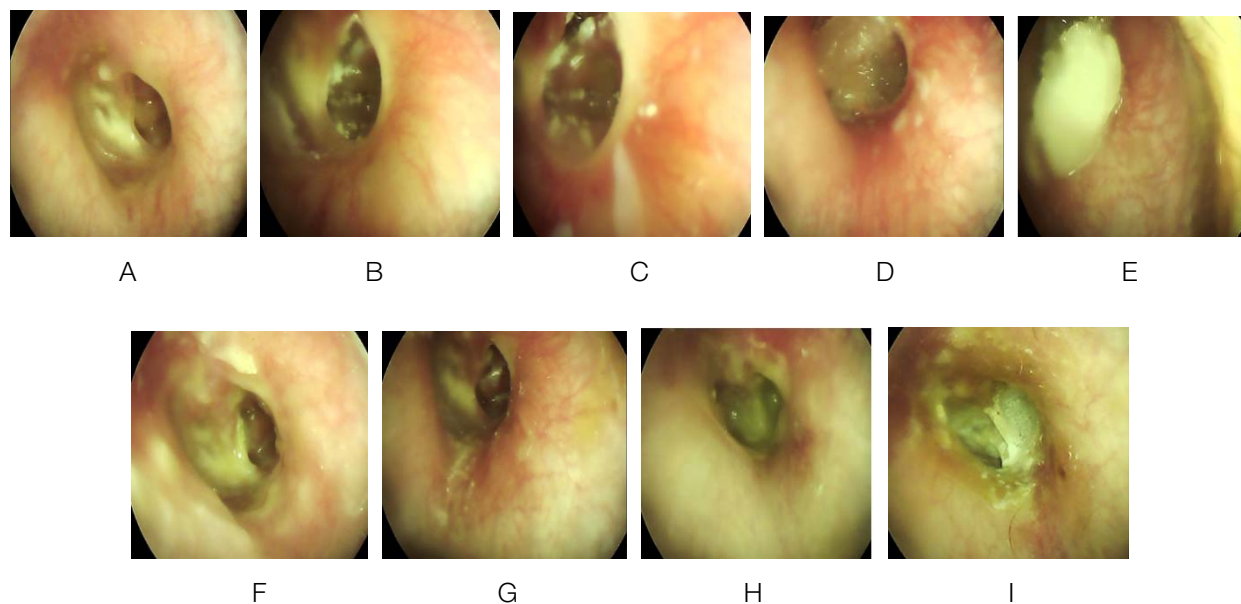


Рис. 14. Консервативная миринопластика: А – ригидный эндоскоп 0°; В – эндоскоп 30°; С – туширование краев перфорации трихлоруксусной кислотой; D – «ЛитАр» в БПо; Е – «ЛитАр» в перфорации; F – перфорация БПе после удаления сухого «ЛитАр» через 3 недели после миринопластики; G и H – вид БПе через 1 неделю – реперфорация; I – неотипанальная мембрана после повторной миринопластики через 2 недели

Вполне очевидно, что после миринопластики внутренняя часть композита становится влажной за счет впитывания, с одной стороны, слизистого отделяемого БПо, или влажного воздуха, с другой стороны, появляющегося в среднем ухе после закрытия перфорации БПе имплантатом. Благодаря пластике БПе восстанавливаются физиологические условия в среднем ухе, в частности влажность. Важно зафиксировать имплантат в перфорации хотя бы на 3–4 дня, пока начнется ангиогенез. Мы считаем, что для этого лучше всего подходит клей «ЛТК». Когда встает вопрос о размере имплантата, то можно убедительно сказать, что композитом можно заполнить большую часть БПо, т. к. в процессе регенерации поврежденной части БПе используется необходимая его часть, а остальная рассасывается. Так что можно смело имплантировать большой объем композита, чтобы он плотно obturated перфорацию. Необходимо подчеркнуть, что следует избегать нанесения клея на поверхность ма-

териала «ЛитАр» в местах его контакта с краями перфорации, т.к. клей, являясь к тому же «изолятором», препятствует регенерации тканей БПе.

Таким образом, использование композитного материала «ЛитАр» при пластике дефектов барабанной перепонки является анатомически обоснованным и клинически эффективным. К преимуществам использования данного материала относят его финансовую доступность и простоту технологии производства, что позволяет иметь его в неограниченных количествах всегда, создать банк трансплантата и использовать его при хирургических вмешательствах в амбулаторных условиях. Проведенный анализ различных способов миринопластики по мере совершенствования техники вмешательства позволил более обоснованно рассматривать модифицированный метод консервативной миринопластики для закрытия перфораций БПе и регенерации слизистой оболочки среднего уха.

Литература / References

- 1 Belokopytova E.YU. Dinamicheskie osobennosti krovosnabzheniya barabannoj pereponki pri miringoplastike: dis. ... kand. med. nauk. – Moscow, 2009. – 121 s.
- 2 Kocherov S.N. Sravnitel'naya ocenka effektivnosti vosstanovleniya perforacij barabannoj pereponki v zavisimosti ot ih lokalizacii // Byulleten' sibirskoj mediciny. – 2016. – № 15 (4). – S. 59–66.
- 3 Elanskaya E. S. Varianty miringoplastiki s ispol'zovaniem vysokoenergeticheskogo lazernogo izlucheniya: dis. ... kan. med. nauk. – M., 2006. – 143 s.
- 4 Broekaert D. The tympanic membrane: a bio-chemical updating of structural components // Acta Otorhinolaryngol Belg. – 1995. – № 49. – P. 127–137.
- 5 Boedts D. Tympanic membrane perforations // Acta Otorhinolaryngol Belg. – 1995. – № 49. – P. 149–158.
- 6 Santa Maria P.L., Redmond S.L., Atlas M.D., Ghassemifar R. Histology of the healing tympanic membrane following perforation in rats // Laryngoscope. – 2010. – № 120 (10). – P. 2061–2070.
- 7 Dornhoffer, John L. et al. The Fundamentals of Chronic Ear Disease. – 2016. – 371 p.
- 8 Boedts D. The tympanic epithelium in normal and pathological conditions // Acta Otorhinolaryngol Belg. – 1978. – № 32. – P. 295–419.
- 9 Araujo de M.M., Batista A.A., Maria M.V., CeliaJamur A.M., Hyppolito M.A. Spontaneous healing of the tympanic membrane after traumatic perforation in rats Brazilian // Journal of Otorhinolaryngology. – July–August, 2014. – Vol. 80, Issue 4. – P. 330–338.
- 10 Von Unge M. The early events in the healing of laser-produced tympanic membrane perforation / M. Von Unge, M. Hultcrantz // Acta Otolaryngol. – 2011 May. – № 131 (5). – P. 480–487.
- 11 Knutsson J., Von Unge M., Rask-Andersen H. Localization of progenitor stem cells in the human tympanic membrane // Audiol Neurotol. – 2011. – № 16. – P. 63–69.
- 12 Ivanova N.I., Dolgov V.A., Shevlyuk N.N. Sostoyanie regenerativnoj aktivnosti tkanej barabannoj pereponki i rezul'taty miringoplastiki na raznyh srokah remissii eksperimental'nogo srednego otita // Vestnik otorinolaringologii. – 2014. – № 5. – S. 11–13.
- 13 Gornostaj I.I. Faktory, povyshayushchie effektivnost' miringoplastiki // Medicinskij zhurnal. – 2008. – № 2. – S. 33–35.
- 14 Blake N. 1882 (Cit. po K. A. Nikitin, 1913 «K voprosu o gigiene naruzhnogo sluhovogo prohoda»).
- 15 Link A., 1952 (Cit. po M.S. Pluzhnikov, G.V. Lavrenova, V.V. Diskalenko «Zabolevaniya naruzhnogo uha», 2000).
- 16 Stinson S., 1936 (Cit. po M.S. Pluzhnikov, G.V. Lavrenova, V.V. Diskalenko «Zabolevaniya naruzhnogo uha», 2000).
- 17 Litton J., 1963 (Cit. po M.S. Pluzhnikov, G.V. Lavrenova, V.V. Diskalenko «Zabolevaniya naruzhnogo uha», 2000).
- 18 Alberti P., 1964 (cit. po M.S. Pluzhnikov, G.V. Lavrenova, V.V. Diskalenko «Zabolevaniya naruzhnogo uha», 2000).
- 19 Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Nikitin K.A., Filimonov S.V. Zabolevaniya naruzhnogo uha. – SPb.: Dialog, 2012. – 317 s.
- 20 Pluzhnikov M.S., Lavrenova G.V., Diskalenko V.V. Zabolevaniya naruzhnogo uha. – SPb.: Medicinskoe izdatel'stvo, 2000. – 120 s.
- 21 Nikitin K.A. K voprosu o gigiene naruzhnogo sluhovogo prohoda // Medicinskij sovet v poliklinike. – 2013. – № 3. – S. 33–39.
- 22 Quastler H. et al., 1959 (Cit. po M.S. Pluzhnikov, G.V. Lavrenova, V.V. Diskalenko «Zabolevaniya naruzhnogo uha», 2000).
- 23 Taylor N. et al., 1957 (Cit. po M.S. Pluzhnikov, G.V. Lavrenova, V.V. Diskalenko «Zabolevaniya naruzhnogo uha», 2000).
- 24 Dolgov V.A., Shevlyuk N.N., Ivanova N.I. i dr. Morfofunkcional'naya harakteristika tkanej barabannoj pereponki i rezul'taty miringoplastiki na raznyh srokah remissii hronicheskogo gnojnogo srednego otita // Prakticheskaya medicina. – 2015. – № 2-2 (87). – S. 60–63.
- 25 Shevlyuk N.N., Dolgov V.A., Ivanova N.I., Lun'kova L.B. Osobennosti reparativnyh gistogenezev v barabannoj pereponke v usloviyah remissii eksperimental'nogo hronicheskogo gnojnogo srednego otita // Morfologicheskie vedomosti. – 2016. – T. 24, № 3. – S. 69–74.
- 26 Stenfeldt K., Johansson C., Hellstrom S. The collagen structure of the tympanic membrane. Collagen types I, II and III in the healthy tympanic membrane, during healing of a perforation, and during infection // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2006. – № 132. – P. 293–298.
- 27 Zolotova A.V. Eksperimental'no-klinicheskoe obosnovanie metoda radiovolnnoj miringotomii: dis. ... kand. med. nauk. – Moscow, 2017. – 108 s.
- 28 Giles B. Wound healing in spontaneous perforation or myringotomy and middle ear reconstruction // Ear Nose Throat J. – 2007. – № 86. – P. 30–32.

- 29 Tahar Aissa J. Healing of laser-induced tympanic membrane perforations in rats: no contribution of granulocyte colony-stimulating factor or Gelfoam / A.J. Tahar, M. Hultcrantz // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2012 Jul. – № 76 (7). – P. 963–968.
- 30 Stenfeldt K. et al. Collagen Type II is produced in healing pars tensa of perforated tympanic membranes: an experimental study in the rat. // *Otol Neurotol.* – 2013 Sep. – № 34 (7). – P. 88–92.
- 31 Gallyamova YU.A., Kardashova Z.Z. Gipertroficheskie i keloidnye rubcy // *Lechashchij vrach: medicinskij nauchno-prakticheskij zhurnal.* – 2009. – № 10. – S. 20–23.
- 32 Zahm J. M. Cell migration and proliferation during the in vitro wound repair of the respiratory epithelium // *Cell Motil Cytoskeleton.* – 1997. – Vol. 37. – P. 33–43.
- 33 Ito M., Liu Y., Yang Z. et al. Stem cells in the hair follicle bulge contribute to wound repair but not to homeostasis of the epidermis // *Nat Med.* – 2005 Dec. – Vol. 11 (12). – P. 1351–1354.
- 34 Efimov E.A. Posttravmaticheskaya regeneraciya kozhi: eksperimental'noe issledovanie / *Akad. med. nauk SSSR.* – Moscow: Medicina, 1975. – 168 s.
- 35 Myadelec O.D. Kletochnye mekhanizmy bar'erno-zashchitnyh funkcij kozhi i ih narusheniya pri kozhnyh zabolevaniyah. – Vitebsk: Izdatel'stvo Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. – 2000. – 283 s.
- 36 Mukanova ZH.T., Kudajbergenova S.F., Imangaliev A.A. Osobennosti obrazovaniya holesteatomy pri mezotimpanitah (obzor literatury) // *Vestnik Kazahskogo Nacional'nogo medicinskogo universiteta.* – 2015. – № 2. – S. 114.
- 37 Salvinelli F. et al. Chronic otitis media: histopathological changes: A post mortem study on temporal bones // *Eur. Rev. Med. Pharm. Sci.* – 1999. – № 3. – P. 175–178.
- 38 Kaftan H. et al. Prevalence of chronic tympanic membrane perforation in the adult population / // *HNO.* – 2007. – № 3. – P. 34–36.
- 39 Zargaryan B.M., Litvinov S.D. Biodegradiруемый материал «LitAr» i konservativnaya miringoplastika // *Vestnik medicinskogo instituta «REAВIZ».* – 2019. – № 1 (37). – S. 121–139.
- 40 Armstrong B.W. A new treatment for chronic secretory otitis media // *AMA Arch Otolaryngol.* – 1954. – Vol. 59 (6). – P. 653–654.
- 41 Mironov A.A. Patomorfoz hronicheskogo tubotimpanal'nogo gnojnogo srednego otita // *Itog. koll. Min. Zdrav. Rossii: tez. dokl.* – Moscow, 2003. – S. 112–113.
- 42 Garov E.V., Sidorina N.G., Zelenkova V N. i dr. Analiz effektivnosti timpanoplastiki u bol'nyh hronicheskimi perforativnym srednim otitom // *Vestnik otorinolaringologii.* – 2014. – № 6. – S. 8–11.
- 43 Toropova L.A., Zhujkova T.V., Nikolaeva A.I. i dr. Patogeneticheskaya terapiya vospalitel'nyh zabo-levanij srednego uha // *Vestnik otorinolaringologii.* – 2009. – № 6. – S. 77–80.
- 44 Nasedkin A.N., Moskvina S.V. Lazernaya terapiya v otorinolaringologii. – Tver': Triada, 2011. – 208 s.
- 45 Lanicheva A.H. Reparativnaya regeneraciya kozhi posle mekhanicheskoy travmy i sposoby ee korrekcii (eksperimental'noe issledovanie): dis. ... kand. med.nauk. – Moscow, 2010. – 105 s.
- 46 Byshka F. N. Sposob zakrytiya perforacii barabannoj pereponki. Patent SU 1 694 136 A1. 1991.
- 47 Bader Augustinus. Mestnoe nanesenie i preparaty eritropoetina dlya zazhivleniya kozhnyh ran. Patent RU2465003C2. 2007.

Авторская справка

Заргарян Борис Михайлович

доктор медицинских наук, профессор, врач-оториноларинголог, Городская больница, отделение оториноларингологии, Грузия, Рустави

Литвинов Сергей Дмитриевич

доктор фармакологических наук, профессор, Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия