

УДК: 616.288-002

ВОЗМОЖНОСТИ NO-ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНЫМ НАРУЖНЫМ ОТИТОМ

Свистушкин В. М.¹, Гербергаген А. В.², Шевчик Е. А.¹¹ Кафедра болезней уха, горла и носа, ФГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, 119991, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, Москва, Российская Федерация² ГБУЗ МО Подольская ГКБ, 142100, ул. Кирова, д. 38, Подольск, Российская Федерация.**Для корреспонденции:** Гербергаген Артем Викторович, врач-оториноларинголог ЛОР-отделения ГБУЗ МО Подольская ГКБ, аспирант кафедры болезней уха горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, e-mail: gerber81@mail.ru**For correspondence:** Gerbergagen Artem V., otorhinolaryngologist Podolsk State Clinical Hospital, post-graduate student of the Department of Throat and Nose Diseases of the Sechenov University, e-mail: gerber81@mail.ru**Information about authors:****Gerbergagen A. V.**, <http://orcid.org/0000-0001-6657-4136>**Svistushkin V. M.**, <http://orcid.org/0000-0002-1257-9879>**Szewczyk E. A.**, <http://orcid.org/0000-0002-0051-3792>

РЕЗЮМЕ

Монооксид азота имеет большое значение в регуляции биохимических процессов организма. Выявлено активное его участие в иммунных и воспалительных процессах, в том числе хирургических инфекциях. В статье представлены результаты исследования эффективности применения экзогенного оксида азота (NO-терапии) в комплексном лечении больных наружным отитом, что определило цель исследования. Исследование проводится с применением воздушно-плазменного скальпеля-коагулятора «Плазон» и разработанного с его помощью способа лечения ран, раневой патологии и воспалительных процессов экзогенным газообразным оксидом азота - NO-терапия. В основе метода лежит отведение газового потока, обогащенного оксидом азота, который генерируется из атмосферного воздуха вокруг потока плазмы. Несмотря на существенный опыт использования NO-терапии в лечении больных заболеваниями верхних отделов дыхательных путей, работ, посвященных оценке эффективности данного метода при различной патологии уха, крайне мало. Отсутствуют исследования, касающиеся возможности применения газообразного монооксида азота при патологии наружного уха. Объект данного исследования – 40 больных с острым диффузным наружным отитом, распределенные на 2 группы – исследуемую и контрольную. Помимо традиционных методов лечения, в исследуемой группе (20 больных) проводили обдув кожи наружного слухового прохода NO-содержащим газовым потоком в наружный слуховой проход. В статье приведены результаты и анализ микробиологических исследований. Полученные результаты позволяют судить о положительном влиянии NO-терапии в комплексном лечении больных с острым наружным отитом. Разрабатываемый немедикаментозный метод лечения острого диффузного наружного отита способен оказывать комплексное воздействие (бактерицидный эффект+ иммуностимулирующий) на очаг воспаления.

Ключевые слова: наружный отит, экзогенный оксид азота, NO-терапия.

POSSIBILITIES OF NO-THERAPY IN INTEGRATED TREATMENT OF PATIENTS WITH DIFFUSED OUTSIDE OTITES

Svistushkin V. M.¹, Gerbergagen A.V.², Szewczyk E.A.¹¹Department of Throat and Nose Diseases, First Moscow state medical university I. M. Sechenov, Moscow, Russia²Podolsk State Clinical Hospital, Podolsk, Russia

SUMMARY

Nitric oxide is of great importance in the regulation of biochemical processes in the body. Identified active part in the immune and inflammatory processes, including surgical infections. The article presents the results of research of efficiency of application of exogenous nitric oxide (NO-therapy) in complex treatment of patients with external otitis, which determined the purpose of the study. The study is carried out using air-plasma scalpel-coagulator «Plason» and is designed with the help of method of wound treatment, wound pathology and inflammatory processes of exogenous gaseous nitric oxide - NO-therapy. The method is based on the diversion of the gas stream, enriched with nitric oxide, which is generated from atmospheric air around the plasma flow. Despite significant experience with the use of NO-therapy in the treatment of patients with diseases of the upper respiratory tract, works on the assessment of the effectiveness of this method for various pathologies of the ear, very little. There are no studies concerning possibility of application of gaseous nitric oxide in the pathology of the external ear. The object of this study – 40 patients with acute diffuse external otitis, distributed into 2 groups – study and control. In addition to traditional methods of treatment in the study group (20 patients) underwent blowout of the skin of the external auditory canal NO-containing gas flow into the ear canal. The article presents the results and analysis of the microbiological studies. The obtained results allow to judge about the positive effect of NO-therapy in complex treatment of patients with acute external otitis. Develop, drug treatment of acute diffuse external otitis is able to exert a complex effect (bactericidal effect + immunostimulant) on inflammation.

Key words: otitis externa, exogenous nitric oxide, NO-therapy.

Монооксид азота (NO) представляет собой нейтральный, бесцветный, невоспламеняющийся, липофильный двухатомный газ молярной массой 30,0061 г/моль.

В организме эндогенный оксид азота синтезируется с помощью ферментов NO-синтетаз и играет огромную роль в регуляции биохимических процессов организма, являясь универсальной сигнальной молекулой [1-3]. Малые размеры и отсутствие заряда обеспечивают высокую проницаемость NO через мембраны клеток и клеточные структуры. Благодаря этому, эндогенный оксид азота выполняет в организме разнообразные задачи: участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов за счет вазодилатирующего эффекта; оказывает подавляющее воздействие на агрегацию тромбоцитов и дальнейшую их адгезию на эндотелии сосудов; участвует в формировании длительно функционирующих связей между нейронами головного мозга; синтез NO в вегетативной нервной системе обеспечивает регулирующее действие этой системы на желудочно-кишечный тракт и мочеполовую систему [1-6].

В 1997 году группой специалистов ММА имени И. М. Сеченова, МГТУ им. Н. Э. Баумана и МНИ-ОИ им. П. А. Герцена был выявлен феномен стимуляции заживления ран, при их обдуве воздушным потоком с высоким содержанием NO [2, 6, 7, 10]. На основании этого феномена в 1998г. Шехтером А.Б. предложен принципиально новый способ лечения раневой патологии, острых и хронических воспалительных, а также склеротических процессов экзогенная NO-терапия [3, 4, 7, 8, 9]. В основе метода лежит отведение газового потока, обогащенного монооксидом азота, который генерируется из атмосферного воздуха вокруг потока плазмы. В 1998-2001гг была усовершенствована конструкция прибора, проведены клинические исследования, разрешен к применению в медицинской практике РФ воздушно-плазменные скальпель-коагулятор «Плазон» [3, 4, 10].

С 2000 г. по настоящее время, благодаря многочисленным экспериментальным исследованиям, установлено положительное влияние экзогенного оксида азота на репаративные процессы; способность купировать воспалительные процессы; стимулирующее действие на иммунные механизмы за счет повышения цитотоксической и цитостатической активности макрофагов и моноцитов к чужеродным клеткам, стимулирующего действия на Т-лимфоциты и синтез Ig E; влияние на процесс гемостаза, выявлены антисептические свойства газообразного монооксида азота [3, 7, 9-12].

На основании результатов данных исследований разработаны методики проведения NO-терапии в комплексном лечении различных за-

болеваний, сопровождающихся воспалительным процессом [7, 8, 11, 13].

В 2001-2007 гг. на базе МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского проведено исследование возможностей и способов применения NO-терапии в оториноларингологии [7, 11]. Положительные результаты в данном исследовании были получены при лечении пациентов с рубцовыми стенозами гортани и трахеи, острым стенозирующим ларинготрахеобронхитом, острым и хроническим фарингитом, флегмонами шеи и медиастинитом, хроническим тонзиллитом: при этом в данной группе методика применялась для консервативного лечения субкомпенсированной формы и для лечения послеоперационных больных с декомпенсированным тонзиллитом.

Несмотря на существенный опыт использования NO-терапии в лечении больных заболеваниями верхних отделов дыхательных путей, работ, посвященных оценке эффективности данного метода при различной патологии уха, крайне мало. В 2003-2010 г. появились первые сообщения об успешном применении NO-терапии в комбинации с ультразвуковым орошением антибактериальными препаратами при лечении хронического гнойного мезотимпанита [14]. Использование методики проводилось как с целью купирования симптомов обострения мезотимпанита, так и с целью скорейшей эпителизации послеоперационной полости у больных после радикальной операции на ухе. В 2009-2012гг. проведено исследование воздействия NO-терапии на раневой процесс и приживление неотимпанальной мембраны у больных перенесших тимпаноластику [8]. Исследование показало, что приживление неотимпанального лоскута, заживление послеоперационной раны, а также восстановление микроциркуляторных нарушений в ткани самого лоскута у больных, получавших NO-терапию, происходили в более ранние сроки; уменьшалась частота возникновения повторных перфораций барабанной перепонки. Исследования, касающиеся возможности применения газообразного монооксида азота при патологии наружного уха, отсутствуют.

Одним из самых распространенных воспалительных заболеваний наружного уха является диффузный наружный отит. Согласно зарубежным источникам, этой патологией ежегодно заболевают 3-5% населения [15]. По данным МЗ РФ и Росстата в 2010 г. заболеваемость болезнями наружного уха составила 0,87% в структуре по нозологиям, а в 2011 г. – 0,93%, при этом зарегистрирован прирост данного заболевания на 6,6% [16, 17].

К предрасполагающим факторам развития диффузного наружного отита в первую очередь относят травмы – механические, химические, тер-

мические [18, 19]. Наиболее частой является механическая травма, в том числе в результате манипуляций в слуховом проходе, зачастую, выполняемых самим больным. Определенной проблемой стало использование ватных палочек, повсеместное применение наушников с ушными вкладышами [20], незнание населением правил обращения и ухода за этими приспособлениями.

Кроме того, в возникновении и развитии данного заболевания большую роль играют следующие факторы: повышенная влажность, частое купание, мацерация стенок наружного слухового прохода, высокая температура окружающей среды, потливость, стрессы, изменение состава нормальных кожных липидов, снижение продукции серы в наружном слуховом проходе, изменение pH на поверхности кожи слухового прохода [19, 21].

Хорошо известно, что риск развития наружного отита выше при наличии у больного сахарного диабета [18], аллергических процессов, ряда других заболеваний, оказывающих существенное влияние на иммунную систему человека [21].

На фоне действия различных предрасполагающих факторов, нарушения местного иммунитета, происходит инфицирование кожи наружного слухового прохода микроорганизмами с дальнейшим развитием воспаления. В процесс чаще вовлекается хрящевая часть наружного слухового прохода, реже – костная [20]. К наиболее частым возбудителям традиционно относят: *Ps. aeruginosa* и других представителей этого рода, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *P. vulgaris*, грибковую микрофлору [19, 20, 21].

Основными направлениями лечения наружного отита являются этиотропная и патогенетическая терапия. Описывая местную этиотропную терапию, все авторы сходятся во мнении о необходимости тщательного туалета наружного слухового прохода [19, 20, 22]. Спектр используемых препаратов и методов лечения после туалета наружного уха достаточно большой. При бактериальной природе возбудителя применяют ушные капли, содержащие антибиотики: фторхинолоны [23], ансамицины, амфениколы. Также используют капли с антисептиками: диметилсульфоксид, феназон, диоксидин. Активно применяют и мазевые лекарственные формы, содержащие, в основном, те же антибактериальные препараты.

В случаях подозрительных на грибковую природу наружного отита назначают капли и мази с противогрибковыми препаратами - клотримазол, нистатин, нафтифин, леворин [19, 20, 22]. Успешно применяются капли и мази комбинированного состава: антибиотик и стероидные противовоспалительные средства (СПВС), антибиотик в сочетании с фунгицидным препаратом и СПВС; в комбина-

цию могут также входить анестетики, иммуностимулирующие препараты (метилурацил). Зарубежные источники предлагают для лечения острого наружного отита местное применение препаратов, обладающих универсальными (антибактериальным, фунгицидным, противовирусным) свойствами - N-хлор-таурин или соль N-хлортаурина, а также их комбинации с глюкокортикоидами [24, 25].

Необходимость проведения системной антибактериальной терапии при остром диффузном наружном отите возникает, в основном, при осложненном его течении. Для проведения недифференцированной эмпирической системной антибактериальной терапии чаще всего рекомендуется назначение пенициллинов и цефалоспоринов [19, 20], препаратов с антисинегнойной активностью [20], фторхинолонов, а при выявлении грибковой этиологии - фунгицидных препаратов [20, 22, 26].

Патогенетическая терапия при наружном отите подразумевает назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [19], десенсибилизирующих препаратов [20], урегулирование диеты [19, 20].

В лечении острого наружного отита также применяются не медикаментозные методы местного лечения, основанные на физических и физиотерапевтических принципах действия. Наиболее давно применяется лампа «Соллюкс» и УФ-терапия [20], а также воздействие УВЧ, фонофореза, низкочастотного магнитного поля. Из современных физических методов применяются различные виды лазеротерапии [11], а также озонотерапия [20].

Преимуществами метода, основанного на использовании экзогенного монооксида азота, в отличие от традиционных методов лечения, является возможность оказания комплексного воздействия (бактерицидный эффект + иммуностимулирующий) на очаг воспаления. В связи с этим, на наш взгляд, NO-терапия может быть эффективно использована в лечении больных наружным отитом, так как монооксид азота имеет доказанное бактерицидное действие [3, 9, 10]; усиливает репаративные процессы [3, 4, 10], а также стимулирует иммунные механизмы [3, 10].

Цель работы. Оценка эффективности применения NO-терапии в лечении больных наружным отитом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования – больные острым диффузным наружным отитом. Проведено исследование и лечение 40 пациентов, в возрасте от 18 до 74 лет (средний возраст 39,65±0,24 лет): 19 женщин и 21 мужчина. Методом случайных цифр пациенты были распределены на две группы – основную и контрольную. Базисное лечение в контрольной

и основной группах проводилось с использованием капель в ухо, содержащих хлорамфеникол, клотримазол, беклометазона дипропионат и лидокаина гидрохлорид. При выраженном болевом синдроме в обеих группах применяли нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) – метамизол натрия, кеторолак. Помимо данной терапии в исследуемой группе (20 больных) проводили обдув кожи наружного слухового прохода NO-содержащим газовым потоком в наружный слуховой проход, при этом использовали максимальный режим расхода воздуха, длительность сеанса составляла 3 минуты. У одного пациента экзогенный монооксид азота применен в качестве монотерапии.

Проведение NO-терапии. Воздействие проводили с помощью отечественного аппарата для хирургии и NO-терапии «Скальпель-коагулятор-стимулятор воздушно-плазменный СКСП/NO-01 «ПЛАЗОН». Аппарат разрешен к серийному производству и применению в медицинской практике Комитетом по новой медицинской технике МЗ РФ (протокол № 4 от 20 апреля 2000г.), сертифицирован (Сертификат соответствия № РОСС RU.ИМ02. В08571) и в настоящее время выпускается малыми сериями НИИ ЭМ МГТУ им. Н. Э. Баумана.

В основу действия аппарата «ПЛАЗОН» заложено 2 принципа воздействия на биологические ткани: 1) для получения хирургических эффектов воздействие на биоткани осуществляется потоком воздушной плазмы, т.е. очень горячим газом с температурой ~3000-4000 °С; 2) для получения терапевтического эффекта воздействие на область патологии осуществляется потоком охлажденного воздуха, имеющим плазменную предысторию и содержащим вследствие этого молекулы оксида азота.

Соответственно перечисленным воздействующим факторам аппарат предназначен для коагуляции и стерилизации раневых поверхностей, деструкции и испарения нежизнеспособных тканей и патологических образований, рассечения (ограничено) биологических тканей плазменным потоком, а также для стимуляции репаративных процессов при лечении патологических состояний NO-содержащим газовым потоком комнатной температуры. Стимуляция (NO-терапия) осуществляется путем подвода к месту патологии NO-содержащего газового потока (NO-СПП), представляющего собой поток атмосферного воздуха, имеющего плазменную предысторию, специфической составляющей которого является монооксид азота. Такой поток формируется манипулятором, работающем при максимальном расходе воздуха. Для получения NO-СПП комнатной температуры к манипулятору присоединяется силиконовая трубка длиной 1,5 м

с установленным на ее конце металлическим наконечником с выходным отверстием 0,7 мм.

При проведении воздействия в режиме стимуляции охлажденный узконаправленный NO-СПП комнатной температуры подается к объекту через гибкую силиконовую трубку и металлический наконечник. В аппарате применяется система регулирования расхода NO-содержащего газового потока, которая позволяет изменять концентрацию в нем оксида азота в очень широком диапазоне. Существует 3 режима, которые отличаются концентрацией молекул NO на оси газового потока на наконечнике манипулятора: 1) максимальный режим (содержание NO -2500 ppm), 2) средний режим (содержание NO – 1500-1700 ppm), 3) минимальный режим (содержание NO- 700 ppm).

Оценка результатов. Результаты исследования оценивались с помощью цитологических, микробиологических исследований, эндоскопической отоскопии с фоторегистрацией состояния наружного слухового прохода. Изменение клинических признаков воспаления кожи наружного уха контролировали эндоскопическими фотографиями и клиническими шкалами, где: 0 баллов – отсутствие признака, 1 балл – незначительное проявление, 2 балла – умеренное, 3 балла – выраженное. Выраженность боли и зуда, заложенности уха и выделений оценивали путем анкетирования пациентов, с применением клинических шкал. Средние арифметические показатели и статистические результаты, выраженные в процентном отношении, рассчитывались методом определения выборочного среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Микроорганизмы в посевах из мазков, взятых у больных при поступлении, обнаружены в 77,5% всех случаев, в остальных посевах роста не было. Во всех случаях получен массивный (10^6 КОЕ и более) либо умеренный (10^4 - 10^6 КОЕ) рост микроорганизмов. Выявленные возбудители: в 47% случаев – отмечено наличие бактериальной монокультуры, в 37,5% случаев ассоциации микроорганизмов (бактериально-бактериальные либо бактериально-грибковые), в 15,5% случаев – грибы (монокультура). Результат анализа этого показателя схематически изображен на следующей диаграмме (рис.1).

Интерес вызывает достаточно большой процент случаев выявления ассоциаций микроорганизмов, что диктует необходимость использования комбинированных препаратов для местной терапии острого наружного отита. Необходимо указать, что подобные результаты были получены и в более ранних исследованиях [22, 27, 28]. Примечательно, что количество разновидностей микробов в ассоциации, выявленных одновременно в посевах

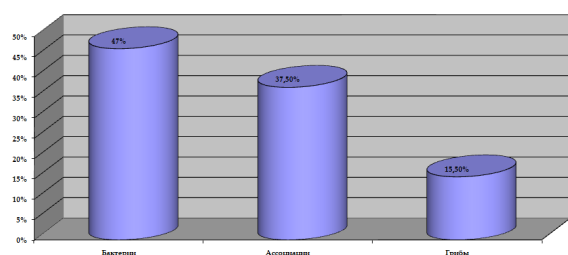


Рис.1. Типы возбудителей выявленных в мазках при поступлении

у одного больного, может доходить до четырех. Иллюстрацией данного факта является результат посева больной О., в котором при поступлении

получен рост: 1) *Pseudomonas aeruginosa*, чувствительной к амикацину. 2) *Klebsiella pneumoniae*, чувствительной к амикацину, гентамицину, цефалоспорином III поколения. 3) *Enterococcus faecalis*, чувствительной к ампициллину, пенициллину, макролидам, цефалоспорином. 4) *Staphylococcus spp.*, чувствительного к оксациллину, цефалоспорином, макролидам, линкомицину, гентамицину. Частота высевания отдельных микроорганизмов в посевах больных из обеих групп при поступлении приведена в таблице 1. Титр роста патогенной флоры в мазках при поступлении, как правило, соответствовал 10^6 - 10^9 КОЕ. При сравнении полученных нами результатов исследований посевов с результатами ранее проведенных отечественных [22, 27, 28] и зарубежных [15, 29] исследований, принципиальных расхождений в микробиологическом пейзаже острого наружного отита отмечено не было.

Таблица 1

Частота высевания отдельных микроорганизмов при поступлении

Микроорганизмы:	Процент от всех случаев высевания:
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	50%
<i>Staphylococcus aureus</i>	29,4%
<i>Enterococcus faecalis</i>	11,7%
Плесневые грибы	8,8%
<i>Staphylococcus spp.</i>	5,9%
<i>Candida albicans</i>	5,9%
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2,9%
<i>Pseudomonas spp.</i>	2,9%
<i>Proteus mirabilis</i>	2,9%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2,9%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,9%
<i>Corinebacteria spp.</i>	2,9%
<i>Bacillus</i>	2,9%
<i>Micrococcus</i>	2,9%
<i>Candida glabrata</i>	2,9%

Исследования посевов, взятых на третьи сутки лечения. Микроорганизмы были выявлены в 17,5% всех случаев, в остальных случаях посев роста не дал. При исследовании по группам этот показатель составил 15% в исследуемой группе и 20% в контрольной. Титр роста патогенной флоры в мазках на третьи сутки в исследуемой группе, как правило, соответствовал 10^4 - 10^6 КОЕ; в контрольной 10^6 - 10^9 КОЕ (табл. 2).

Исследование посевов при выписке. Выявление микроорганизмов осуществлено в 15% всех случаев, в остальных случаях посев роста не дал. При исследовании по группам этот показатель составил

10% в исследуемой группе и 5% в контрольной (табл. 3).

Комментируя результаты посевов при выписке, необходимо отметить, что рост патогенной флоры (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*) в большинстве случаев был в виде единичных КОЕ (10^2). В одном случае получен рост *Pseudomonas aeruginosa* с титром 10^4 - 10^6 КОЕ. В остальных случаях получен рост единичных КОЕ (10^2) случайной (*Leuconostoc*) и условно-патогенной флоры (*Enterococcus faecium*, *Acinetobacter*) в результате изменения микробиоценоза наружного слухово-

Таблица 2

Частота высевания отдельных микроорганизмов в обеих группах на третьи сутки лечения

Микроорганизмы:	Процент от всех случаев высевания
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	57,1%
<i>Staphylococcus haemoliticus</i>	28,5%
<i>Staphylococcus aureus</i>	14,3%
<i>Enterococcus faecalis</i>	14,3%

Таблица 3

Частота высевания отдельных микроорганизмов в обеих группах при выписке

Микроорганизмы (n=7)	Количество случаев высевания:
<i>Leuconostoc</i>	1
<i>Acinetobacter</i>	1
<i>Enterococcus faecium</i>	1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Staphylococcus haemoliticus</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2

го прохода на фоне лечения. В норме, по данным литературы, микробиоценоз наружного слухового прохода обуславливают в основном стафилококки, коринебактерии, бактерии рода *Pseudomonas*, грибы рода *Candida* [30]. На фоне лечения в исследуемой группе отмечен более скорый регресс кли-

нических проявлений острого наружного отита; уменьшение бактериальной обсемененности кожи слухового прохода на третьи сутки лечения; сокращение продолжительности лечения в сравнении с контрольной группой. Некоторые сравнительные результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4

Сравнительная характеристика клинических симптомов в группах наблюдения

Симптомы	Исследуемая (n=20)	Контрольная (n=20)
Разрешение отека (сутки от начала лечения)	3,7	5,0
Прекращение выделений (сутки от начала лечения)	5,8	7,95
Исчезновение болей (сутки от начала лечения)	3,35	4,25
Разрешение гиперемии (сутки от начала лечения)	6,35	7
Средний койко-день	7,9	9,55

Отдаленные результаты. Частота рецидивов заболевания в исследовании была невелика. Было зафиксировано 2 повторных обращения пациентов с рецидивами наружного отита на исходной стороне заболевания: у одного пациента из исследуемой и одного из контрольной группы. Также, было зафиксировано 2 повторных обращения пациентов по поводу появления симптомов отита на коллатеральной стороне. Причинами данных случаев являлись либо несоблюдение пациентом врачебных рекомендаций, либо отсутствие воли бросить дурную привычку «чистить» уши.

Эрадикация возбудителя заболевания не являлась целью исследования, так как некоторые микроорганизмы из числа возможных возбудителей наружного отита, такие как эпидермальный стафилококк, стрептококки, плесневые и дрожжеподобные грибы, могут в норме обитать на поверхности кожи [30], но являлась желаемым результатом в случае выявления патогенной микрофлоры. Приведенные выше данные микробиологических исследований указывают на то, что в подавляющем большинстве случаев этот результат был достигнут. В некоторых случаях, после получения результатов посева ожидать эффекта от НО-терапии не приходилось

изначально, в виду отсутствия воздействия экзогенного оксида азота в экспериментах *in vitro* на грибы *Candida* и штаммы некоторых бактерий, обладающих гемолитической активностью [9]. Однако, *in vivo* более скорый эффект от лечения в таких случаях наблюдался у больных в исследуемой группе. Спектр антибактериальной активности экзогенного NO достаточно широк. *In vitro* метод показал эффективность в отношении штаммов *E.coli*, *S. aureus*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa* при экспозиции 3-5 минут [9]. *In vivo* чувствительность к NO-терапии проявляют стафилококки, кишечная и синегнойная палочки, протей и другие бактерии [13, 31]. Установленный в исследовании спектр чувствительных к NO-терапии бактерий совпадает с результатами предыдущих исследований [9, 13, 31].

Обнаруженные лечебные свойства экзогенного монооксида азота, в случаях, вызванных устойчивыми *in vitro* к воздействию NO-терапии микроорганизмами, обусловлены другими, помимо бактерицидного, свойствами экзогенного монооксида азота (иммуностимулирующий эффект, влияние на репаративные процессы). Этот феномен ранее в литературных источниках не описывался.

ВЫВОДЫ

1. Полученные результаты исследования позволяют судить о положительном влиянии NO-терапии в комплексном лечении больных с острым наружным отитом.

2. Подтвержден бактерицидный эффект NO-терапии в отношении большинства бактериальных возбудителей данного заболевания.

3. Феномен положительного влияния NO-терапии *in vivo* на течение процессов, вызванных грибами *Candida* и штаммами некоторых бактерий, обладающих гемолитической активностью нуждается в дальнейшем исследовании.

Финансирование. Работы не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях. Вестник Российской АМН. 2000; 4: 3-5.

2. Ванин А.Ф. Оксид азота – регулятор клеточного метаболизма. Соросовский образовательный журнал. 2001; 7(11):7-12.

3. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. Под ред. Грачева С.В., Шехтера А.Б., Козлова Н.П. – М.: Издательский дом «Русский врач»; 2001.

4. Абакумова О.Ю., Цветкова Т.А., Шехтер А.Б. Воздействие экзогенного NO на клеточные культуры фибробластов и клеток невриномы. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине: Сборник трудов ММА им. И.М. Сеченова; МГТУ им. Н.Э. Баумана. – М.: Издательский дом «Русский врач»; 2001. 40-43.

5. Агапов Е.Г., Лучанинова В.Н. Влияние оксида азота на функционирование гломерулярного мезангиума и его значение в патогенезе гломерулонефрита. Нефрология. 2002;1:23-28.

6. Бондаренко В.М., Виноградов Н.А., Малеев В.В. Антимикробная активность окиси азота и ее роль в инфекционном процессе. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1999;5:61-67.

7. Голубовский Г.А. Применение экзогенного оксида азота в комплексном лечении больных с воспалительными заболеваниями и повреждениями верхних дыхательных путей: дис. ... канд. мед.наук. Москва; 2007. Доступно по: <http://www.dissercat.com/content/primenenie-ekzogennogo-okside-azota-v-kompleksnom-lechenii-bolnykh-s-vozpалitelnyimi-zaboleva>. Ссылка активна на 14.08.17.

8. Шевчик Е.А. Повышение эффективности тимпанопластики путем NO-терапии: дис. ... канд. мед.наук. Москва; 2013. Доступно по: <http://www.dissercat.com/content/povyshenie-effektivnostitimpanoplastiki-putem-no-terapii>. Ссылка активна на 14.08.17.

9. Шулутко А.М., Ряпис И.В., Крюгер Ю.А., Кузнецов А.Н. Изучение влияния экзогенного оксида азота, генерируемого аппаратом «Плазон», на рост микроорганизмов *in vitro*. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине: Сборник трудов ММА им. И.М. Сеченова; МГТУ им. Н.Э. Баумана. – М.: Издательский дом «Русский врач». 2001;42-43.

10. 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: Сборник трудов ММА им. И.М. Сеченова; МГТУ им. Н.Э. Баумана. – М.: Издательский дом «Русский врач». 2001;18-21.

11. Зенгер В.Г., Наседкин А.Н. Современные технологии в лечении заболеваний уха, горла и носа. – М.: Издательство «Медкнига». 2008.

12. Липатов К.В., Канорский И.Д., Шехтер А.Б. Комплексное хирургическое лечение флегмонозно-некротической рожи с местным использованием оксида азота и озона. Анналы хирургии. 2002;1:58-62.

13. Чирикова Е.Г., Шулутко А.М., Шехтер А.Б., Пекшев А.В., Мансурова Г. Т., Гаврильчак А.В. Применение экзогенного оксида азота в комплексном

лечении трофических язв сосудистой этиологии. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине: Сборник трудов ММА им. И.М. Сеченова; МГТУ им. Н.Э. Баумана. М.: Издательский дом «Русский врач». 2001:91-95.

14. Николаев М.П., Зайцев В.М. Лечение мезотимпанита сеансами NO-терапии в сочетании с ультразвуковым орошением лекарственными растворами. Вестник оториноларингологии. 2003; 2(4):58-59.

15. Osguthorpe J.D., Nielsen D.R. Otitis externa: Review and clinical update. American Family Physician. 2006. 4(9):1510-1516.

16. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2014г. 2015;16-17.

17. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. Заболеваемость взрослого населения России в 2011 году. Статистические материалы. 2012;3:55-57.

18. Густав Брюль при содействии проф. А. Политцера в Вене. Атлас и основы ушных болезней. С.-Петербург: издательство В.С. Эттингера; 1902.

19. Оториноларингология: национальное руководство. Под ред. В.Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

20. Детская оториноларингология: руководство для врачей. Под ред. М.Р. Богомильского, В.Р. Чистяковой. В двух томах. Т. 1. М.: ОАО «Издательство «Медицина»; 2005.

21. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте. Национальное руководство. Под ред. Богомильского М.Р., Чистяковой В.Р. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.

22. Кунельская В.Я. Микозы в оториноларингологии. М.: Медицина; 1989.

23. Косяков С.Я., Курлова А.В., Мулдашева А.А. Местное применение фторхинолонов в фармакотерапии наружного и среднего уха. М.: Кафедра оториноларингологии ГБОУ ДПО РМАПО; 2014.

24. Nagl M. Tolerability and efficacy of N-chlorotaurine in comparison with chloramine T for the treatment of chronic leg ulcers with a purulent coating: a randomized phase II study. The British journal of dermatology. 2003;149(3):590-597. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05432.x

25. Neher A. Acute Otitis Extrema: Efficacy and Tolerability of N-Chlorotaurine, a Novel Endogenous

Antiseptic Agent. Laryngoscope. 2004;114(5):850-854. doi:10.1097/00005537-200405000-00011

26. Кунельская В.Я. современное состояние вопроса диагностики и лечения грибковых заболеваний ЛОР-органов. Вестник оториноларингологии. 2009; 4:75-78.

27. Заварзин Б.А., Аникин И.А. Кандибиотик в лечении острых средних и наружных отитов. Российская оториноларингология. 2011;2(51):31-36.

28. Пальчун В.Т., Огородников Д.С. Опыт наблюдения и лечения больных диффузным наружным отитом. Вестник оториноларингологии. 2012;2:53-56.

29. Roland P.S., Stroman D.W. Microbiology of acute otitis externa. Laryngoscope. 2002; 112(7): 1166-1177. doi:10.1097/00005537-200207000-00005

30. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. В 2 томах. Под ред. В.В. Зверева, М.Н. Бойченко. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.

31. Уразгильдеев З.И., Берченко Г.Н., Пхакадзе Т.Я., Роскидайло А.С., Бушуев О.М., Поляничко Ю.В. Применение воздушно-плазменного аппарата «Плазон» в клинике гнойной травматологии и ортопедии. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине: Сборник трудов ММА им. И.М. Сеченова; МГТУ им. Н.Э. Баумана. – М.: Издательский дом «Русский врач»; 2001:121-122.

REFERECES

1. Vanin A.F. Oksid azota v biomeditsinskikh issledovaniyakh. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. 2000;4:3-5. (In Russ.)

2. Vanin A.F. Oksidazota – regulyator kletochного metabolizma. Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurnal. 2001; 7(11):7-12. (In Russ.)

3. NO-terapiya: teoreticheskie aspekty, klinicheskii opyt i problem primeneniya ekzogennogo oksida azota v meditsine. Pod red. Gracheva S.V., Shekhtera A.B., Kozlova N.P. – М.: Izdatel'skii dom «Russkii vrach»; 2001. (In Russ.)

4. Abakumova O.Yu., Tsvetkova T.A., Shekhter A.B. Vozdeistvie ekzogennogo NO na kletochnye kul'tury fibroblastov i kletok nevrinomy. NO-terapiya: teoreticheskie aspekty, klinicheskii opyt i problem primeneniya ekzogennogo oksida azota v meditsine: Sbornik trudov MMA im. I.M. Sechenova; MGTU im. N.E. Bauman. – М.: Izdatel'skii dom «Russkii vrach»; 2001. 40-43. (In Russ.)

5. Agapov E.G., Luchaninova V.N. Vliyanie oksida azota na funktsionirovanie glomerulyarnogo mezangioma i ego znachenie v patogeneze glomerulonefrita. Nefrologiya. 2002. 1: 23-28. (In Russ.)

6. Bondarenko V.M., Vinogradov N.A., Maleev V.V. Antimikrobnaya aktivnost' okisi azota i ee rol' v infektsionnom protsesse. Zhurnal mikrobiologii,

epidemiologii i immunobiologii. 1999; 5: 61–67 (In Russ.)

7. Golubovskii G.A. Primenenie ekzogenogo oksida azota v kompleksnom lechenii bol'nykh s vospalitel'nymi zabolevaniyami i povrezhdeniyami verkhnikh dykhatel'nykh putei: dis. ... kand. med. nauk. Moskva; 2007. (In Russ.). Available at:<http://www.dissercat.com/content/primenenie-ekzogenogo-oksida-azota-v-kompleksnom-lechenii-bolnykh-s-vospalitel'nymi-zaboleva>.

8. Shevchik E.A. Povyshenie effektivnosti timpanoplastiki putem NO-terapii: dis. ... kand. med. nauk. Moskva; 2013. (In Russ.). Available at:<http://www.dissercat.com/content/povyshenie-effektivnosti-timpanoplastiki-putem-no-terapii>.

9. Shulutko A.M., Ryapis I.V., Kryuger Yu.A., Kuznetsov A.N. Izuchenie vliyaniya ekzogenogo oksida azota, generiruemogo apparatom «Plazon», na rost mikroorganizmov in vitro. NO-terapiya: teoreticheskie aspekty, klinicheski opyt i problem primeneniya ekzogenogo oksida azota v meditsine: Sbornik trudov MMA im. I.M. Sechenova; MGTU im. N.E. Bauman. – M.: Izdatel'skiidom «Russkii vrach»; 2001. 42–43. (In Russ.)

10. Grachev S.V. NO-terapiya – novoe napravlenie v meditsine. Vzgl'yad v budushchee. NO-terapiya: teoreticheskie aspekty, klinicheski opyt i problemy primeneniya ekzogenogo oksida azota v meditsine: Sbornik trudov MMA im. I.M. Sechenova; MGTU im. N.E. Bauman. – M.: Izdatel'skii dom «Russkii vrach»; 2001. 18–21. (In Russ.)

11. Zenger V.G., Nasedkin A.N. Sovremennye tekhnologii v lechenii zabolevanii ukha, gorla i nosa. – M.: Izdatel'stvo «Medkniga»; 2008. (In Russ.)

12. Lipatov K.V., Kanorskiy I.D., Shekhter A.B. Kompleksnoe khirurgicheskoe lechenie flegmonozno-nekroticheskoi rozhi s mestnym ispol'zovaniem oksida azota i ozona. Annaly khirurgii. – 2002; 1: 58–62. (In Russ.)

13. Chirikova E.G., Shulutko A.M., Shekhter A.B., Pekshev A.V., Mansurova G. T., Gavril'chak A.V. Primenenie ekzogenogo oksida azota v kompleksnom lechenii troficheskikh yazv sosudistoi etiologii. NO-terapiya: teoreticheskie aspekty, klinicheskii opyt i problemy primeneniya ekzogenogo oksida azota v meditsine: Sbornik trudov MMA im. I.M. Sechenova; MGTU im. N.E. Bauman. – M.: Izdatel'skii dom «Russkii vrach»; 2001. 91–95. (In Russ.)

14. Nikolaev M.P., Zaitsev V.M. Lechenie mezotimpanita seansami NO-terapii v sochetanii s ul'trazvukovym orosheniem lekarstvennymi rastvorami. Vestnik otorinolaringologii. 2003; 2(4): 58–59. (In Russ.)

15. Osguthorpe J.D., Nielsen D.R. Otitisexterna: Review and clinical update. American Family Physician. 2006; 4(9): 1510 – 1516.

16. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Doklad o sostoyanii zdorov'ya naseleniya i organizatsii zdravookhraneniya po itogam deyatelnosti organov ispolnitel'noi vlasti sub'ektov Rossiiskoi Federatsii za 2014g. 2015; 16–17. (In Russ.)

17. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, Departament analiza, prognoza, razvitiya zdravookhraneniya i meditsinskoi nauki, FGBU «Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institute organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya» Minzdrava. Zabolevaemost' vzroslogo naseleniya Rossii v 2011 godu. Statisticheskie materialy. 2012; 3: 55–57. (In Russ.)

18. Gustav Bryul' pri sodeistvii prof. A. Polittsera v Vene. Atlas i osnovy ushnykh boleznei. S.-Peterburg: izdatel'stvo V.S. Ettingera; 1902. (In Russ.)

19. Otorinolaringologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. V.T. Pal'chuna. M.: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)

20. Detskaya otorinolaringologiya: rukovodstvo dlya vrachei. Pod red. M.R. Bogomil'skogo, V.R. Chistyakovoi. V dvukh tomakh. T. 1. M.: OAO «Izdatel'stvo «Meditsina»; 2005. (In Russ.)

21. Bolezni ukha, gorla, nosa v detskom vozraste. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. Bogomil'skogo M.R., Chistyakovoi V.R. M.: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.)

22. Kunel'skaya V.Ya. Mikozy v otorinolaringologii. M.: Meditsina; 1989. (In Russ.)

23. Kosyakov S.Ya., Kurlova A.V., Muldasheva A.A. Mestnoe primeneniye ftorkhinolonov v farmakoterapii naruzhnogo i srednego ukha. M.: Kafedra otorinolaringologii GBOU DPO RMAPO; 2014. (In Russ.)

24. Nagl M. Tolerability and efficacy of N-chlorotaurine in comparison with chloramine T for the treatment of chronic leg ulcers with a purulent coating: a randomized phase II study. The British journal of dermatology. 2003; 149(3):590–597. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05432.x

25. Neher A. Acute Otitis Externa: Efficacy and Tolerability of N-Chlorotaurine, a Novel Endogenous Antiseptic Agent. Laryngoscope. 2004; 114(5): 850–854. doi:10.1097/00005537-200405000-00011

26. Kunel'skaya V.Ya. Sovremennoe sostoyanie voprosa diagnostiki i lecheniya gribkovykh zabolevanii LOR-organov. Vestnik otorinolaringologii. 2009; 4: 75–78. (In Russ.)

27. Zavarzin B.A., Anikin I.A. Kandibiotik v lechenii ostrykh srednikh i naruzhnykh khotitov. Rossiiskaya otorinolaringologiya. 2011; 2(51): 31–36. (In Russ.)

28. Pal'chun V.T., Ogorodnikov D.S. Opyt nablyudeniya i lecheniya bol'nykh diffuznym naruzhnym otitom. Vestnik otorinolaringologii. 2012; 2: 53–56. (In Russ.)

29. Roland P.S., Stroman D.W. Microbiology of acute otitis externa. *Laryngoscope*. 2002; 112(7): 1166-1177. doi:10.1097/00005537-200207000-00005
30. *Meditsinskaya mikrobiologiya, virusologiya i immunologiya*. V 2 tomakh. Pod red. V.V. Zvereva, M.N. Boichenko. M.: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)
31. Urazgil'deev Z. I., Berchenko G. N., Pkhakadze T. Ya., Roskidailo A. S., Bushuev O. M., Polyanichko Yu.V. *Primenenie vozdushno-plazmennogo apparata «Plazon» v klinike gnoinoi travmatologii i ortopedii. NO-terapiya: teoreticheskie aspekty, klinicheskii opyt i problem primeneniya ekzogennogo oksida azota v meditsine: Sbornik trudov MMA im. I. M. Sechenova; MGTU im. N.E. Baumana. – M.: Izdatel'skiidom «Russkiivrach»; 2001. 121–122. (In Russ.)*