

І.А. СРЕБНЯК

ХОЛЕСТЕАТОМА СЕРЕДНЬОГО ВУХА У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ (КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ КОРЕЛЯЦІЇ)

*Від. мікрохірургії вуха та отонейрохірургії (зав. – проф. Ю.О. Сушко)
ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМНУ»
(дир. – акад. НАМНУ Д.І. Заболотний)*

Характерними ознаками холестеатоми середнього вуха у хворих на хронічний гнійний середній отит (ХГСО) є запалення в її мікрооточенні, проліферація і активна міграція кератиноцитів в межах скроневої кістки, апоптоз, ангиогенез, що може призводити до деструкції кісткових структур і спричиняти розвиток приглухуватості, а при відсутності лікування – до розвитку внутрішньочерепних ускладнень [4, 7, 10, 11]. Перебіг захворювання у дорослих і дітей відрізняється, чим пояснюється більша частота виникнення рецидивної і резидуальної холестеатоми у дітей [4, 5, 8, 9].

Мета роботи - виявити особливості перебігу ХГСО з холестеатомою в залежності від віку хворих на основі клінічних, ультраструктурних та біохімічних досліджень.

Нами обстежено 87 пацієнтів з ХГСО та холестеатомою, з них було 26 дітей (4-17 років) і 61 дорослий (19-64 роки).

Оцінювались такі показники: вік, паталого-анатомічна форма холестеатоми (інкапсульована, інвазивна), ступінь пневматизації соскоподібного відростка, стан слизової оболонки середнього вуха, стан слухових кісточок. Виявлено наступні клінічні особливості перебігу захворювання. Основними симптомами холестеатоми середнього вуха у всіх хворих були зниження слуху і оторея. Кондуктивна форма приглухуватості визначалася у всіх обстежуваних дітей та у 46 дорослих, з яких у 15 діагностована змішана форма приглухуватості. У 14 (53,8%) з 26 осіб у віці від 4 до 17 років і у 18 (29,5 %) з 61 дорослого спостерігався двобічний ХГСО з холестеатомою. Дестру-

кція задньоверхнього квадранту pars tensa барабанної перетинки з вrostанням холестеатомного епідермісу в ретротимпанум частіше визначалася у дітей, а у дорослих – крайова перфорація в ділянці pars flaccida з вrostанням холестеатоми в аттик. У дитячому віці холестеатома у більшості випадків асоціювалася з наявністю товстої грануляційно зміненої слизової оболонки барабанної порожнини. За даними спіральної комп'ютерної томографії, у дітей соскоподібний відросток був збільшених розмірів з частковою деструкцією міжкоміркових перегородок, а у дорослих він мав малі розміри, ознаки склерозу та антруму із м'якотканинним вмістом без вираженої коміркової будови. Інтраопераційне визначення форми і розміру холестеатоми показало, що у дитячого контингенту хворих вона розповсюджувалася до верхівки соскоподібного відростка і у 15 випадках мала ознаки дифузної інвазивної холестеатоми. У дорослих частіше виявлялась інкапсульована холестеатома.

Відомо, що основним патогенетичним субстратом холестеатоми середнього вуха є деструкція прилеглої до холестеатомного матриксу кісткової тканини (міжкоміркових перегородок соскоподібного відростка, стінок барабанної порожнини, слухових кісточок) [6]. Однією з більш підтримуваних теорій кісткової деструкції при холестеатомі є теорія ензиматичного остеолізу [7, 10, 11]. Виходячи з того, що деякі автори є прибічниками ферментативної теорії руйнування кісткових структур середнього вуха, що характерно для розповсюдження холес-

театомного процесу, завданням наших біохімічних досліджень була оцінка протеолітичного потенціалу в ексудаті, холестеатомному матриксі і оточуючих його структурах середнього вуха в залежності від віку пацієнтів.

Біохімічні дослідження проводились на клінічному матеріалі у 34 хворих на ХГСО з холестеатомою віком від 19 до 64 років і у 20 дітей (4-17 років). Об'єктом дослідження слугували ексудат, гомогенати холестеатомного матриксу, прилеглої кісткової тканини і слизової оболонки антрамастоїдальної порожнини. Сумарна активність нейтральних протеїназ (НП) визначалась за швидкістю розщеплення протамін сульфату методом К.М. Веремеєнка [1] і виражалась в нмоль аргініну, який відщеплювався від

субстрату за 1 хв під дією 1 мг білка НП тканин. Активність калікреїну досліджувалась за допомогою хромогенного три пептиду N-Д-Val-Ley-Arg-паранітроаніліду [3], а еластази – Suc-(Ala)³-пара-нітроаніліду [2]. Активність ферментів виражалась в нмоль пара-нітроаніліну (п-НА)/год.мг білка. Одержані результати наведені в таблиці, з якої видно, що активність всіх досліджуваних ферментів залежала від об'єкту дослідження та віку хворих. В групі дорослих пацієнтів активність калікреїну і еластази в ексудаті з середнього вуха незначно відрізнялася від такої у дітей. В холестеатомі у дітей активність калікреїну і НП знижувалась на рівні тенденції, а активність еластази була статистично достовірно нижчою, ніж у дорослих.

Активність протеїназ в ексудаті середнього вуха, холестеатомному матриксі та перифокальних структурах середнього вуха у дорослих і дітей, хворих на ХГСО з холестеатомою

Групи обстежених	Активність калікреїну, нмольп-НА/(год.мг білка)	Активність еластази, нмольп-НА/(год.мг білка)	Активність НП, нмоль аргініну/(хв.мг білка)
	M±m		
1. Хворі на ХГСО з холестеатомою (віком від 19 до 64 років)			
Об'єкт дослідження:			
ексудат	85,0±14,0	39,0±9,1	-
холестеатома	100,0±12,7	19,0±3,0	12,0±2,9
слизова оболонка	110,0±24,0	20,0±5,0	32,0±10,7
кісткова тканина	128,0±18,4	14,0±2,0	30,0±3,5
2. Хворі на ХГСО з холестеатомою (віком від 4 до 17 років)			
Об'єкт дослідження:			
ексудат	118,0±16,0	41,0±10,0	-
холестеатома	86,0±19,6	7,0±1,5 p<0,05	10,2±2,1
слизова оболонка	250,0±50,0 p<0,05	30,0±4,3	108,0±25,0 p<0,05
кісткова тканина	251,0±47,0 p<0,05	25,0±5,0 p<0,05	61,0±13,5 p<0,05
3. Хворі на ХГСО без холестеатому			
Об'єкт дослідження:			
слизова оболонка	0-20	0	0-10
кісткова тканина	0-12	0	0-12

Як видно з даних таблиці, найбільша різниця між показниками протеїназ відмічена в кістковій тканині, прилеглій до холестеатоми, і слизовій оболонці у дітей, хворих на ХГСО з холестеатомою, порівняно з такими у дорослих пацієнтів.

Так, активність калікреїну, НП і еластази в кістковій тканині у дітей перевищувала відповідно в 1,9 і 1,8 рази аналогічні дані у дорослих пацієнтів. В слизовій оболонці середнього вуха у дітей активність калікреїну в 2, еластази – в 1,5 і нейтраль-

них протеїназ - в 3,3 рази була вищою, ніж в групі дорослих хворих. Слід відмітити, що кістковій тканині і слизовій оболонці у пацієнтів з хронічним мезотимпанітом – ХГСО без холестеатоми притаманна незначна активність досліджуваних ферментів.

Співставлення клінічних даних, результатів спіральної комп'ютерної томографії з біохімічними показниками виявило наявність у дітей в більшій мірі грануляційно зміненої слизової оболонки середнього вуха, деструкції кісткових структур, а також більш інтенсивного запалення на фоні високої активності протеолітичних ферментів, здатних руйнувати основний білок кісткової тканини – колаген, що може пояснити розвиток більш активної агресивної форми холестеатоми, яка частіше зустрічається у хворих дитячого віку.

Окремий розділ роботи присвячений вибору методів лікування, який залежав від результатів клінічних, рентгенологічних і біохімічних досліджень.

У 15 дітей виконувався відкритий варіант тимпанопластики з частковою облітерацією трепанаційної порожнини м'язово-періостальним клаптом завушної ділянки на нижній живлячій ніжці, а у 11 – закритий варіант тимпанопластики з обов'язковим проведенням ревізії (second-look procedure) через 8-10 міс після першої операції та одномоментною відстрошеною осікулопластиком. У дорослих пацієнтів здійснювались як відкриті, так і закриті варіанти тимпанопластики, а також консервативно-радикальні операції з облітерацією трепанаційної порожнини. Для пригнічення протеолітичного потенціалу холестеатомного матриксу і прилеглих до нього тканин всім хворим місцево інтраопераційно вводився поліфункціональний інгібітор протеолітичних ферментів (ППФ) – апротинін, а після закритого варіанту тимпанопластики він вводився протягом 7 діб через дренажні трубки до трепанаційної порожнини. Резидуальну холестеатому виявлено у 6 (23%) з 26 дітей після проведення закритого варіанту тимпанопластики, причому під час хірургічної ревізії в

холестеатомі і прилеглих до неї тканинних структурах визначалась низька активність протеїназ. З 61 дорослого пацієнта резидуальна холестеатома виявлена у 7 (11%).

Таким чином, результати проведеної роботи показали, що перебіг ХГСО, ускладненого холестеатомою, залежить від віку хворих. Для дітей, на відміну від дорослих, характерна наявність товстої грануляційно зміненої слизової оболонки середнього вуха, значна деструкція кісткових структур, прилеглих до холестеатоми, більше виражене запалення, внаслідок чого спостерігався більший процент розвитку приглухуватості (53,8 %, а у дорослих - 29,5%). Відмічено паралелізм між активністю та агресивністю холестеатомного процесу, особливо виражений у пацієнтів віком від 4 до 17 років, та активністю ферментів – калікреїну, нейтральних протеїназ, еластази, які здатні прямо або опосередковано руйнувати кісткові структури середнього вуха.

Безперечно, за наявності холестеатоми середнього вуха методом лікування є виключно хірургічне втручання з виконанням, в залежності від умов, різних варіантів сануючих операцій з тимпанопластиком в один або в два етапи. Враховуючи активний перебіг холестеатомного процесу та його виражений місцевий протеолітичний потенціал, консервативні методи лікування (ізолювана загальна та місцева антибіотикотерапія, промивання аттика, механічне видалення грануляцій та холестеатомних мас із зовнішнього слухового ходу і барабанної порожнини) є неприпустимими. При вперше визначеній холестеатомі хірургічне втручання повинно плануватися відразу, а серед методів лікування слід використовувати комбіновану терапію з поєднанням операції як основного сануючого етапу при місцевому використанні поліфункціонального інгібітора протеолітичних ферментів (апротиніну) з метою запобігання розвитку резидуальної холестеатоми, а в разі її виникнення значно зменшити активність холестеатоми, що не буде призводити до деструктивного впливу на оточуючі структури середнього вуха.

1. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. – Киев, Здоров'я, 1988. – 200 с.
2. Веремеенко К.Н., Кизим А.И., Терентьев А.Г. Определение активной эластазы и ее ингибиторов в сыворотке крови с помощью хромогенных субстратов // Клини. лаб. диагностика. – 1991. - № 5-6. – С. 59-61.
3. Доценко В.П., Яровая Г.А., Нешкова Е.А. Использование трипептидного хромогенного субстрата для одновременной оценки четырех показателей активности калликреин-кининовой системы // Вопр. мед. химии. – 1989. – Т. 35, Вып. 2. – С. 128-133.
4. Dimov P., Vlaykova T., Gulubova M., Edrev G., Michova A. Cholesteatoma – the angiogenesis in adults and children // Ear Surgery –Currner Topics Proceedings of the 8th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery. – 2009. - P. 1-7.
5. Hamilton J.W. Chronic otitis media in children. In Scott Brown's Otolaryngology. Vol 1, Chapter 9 / Eds: Clarke R., Gleeson M. - Hodder Stoughton. London, 2008.
6. Jung J., Chole R. Bone resorption in chronic otitis media: the role of the osteoclast // ORL. J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. – 2002. – P. 95-107.
7. Olzewska E., Wagner M., Sprechelsen M. et al. Etiopathogenesis of cholesteatoma // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2004. – P. 6-24.
8. Soldati D., Mudry A. Cholesteatoma in children: techniques and results // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2000. – P. 269-276.
9. Stangerup S., Drozdiewicz M., Tos M. Cholesteatoma in children, predictors and calculation of recurrence rates // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 1999. – 49 (Suppl.11). – P. 69-73.
10. Sudhoff H., Dazert S., Gonzales A. et al. Angiogenesis and angiogenic factors in middle ear cholesteatoma // Am.J.Otol. – 2000. – P. 793-798.
11. Sudhoff H., Hildmann H., Michaels L. Cholesteatoma: pathogenesis In // Ars B., editor. Pathogenesis in cholesteatoma. Hague: Kugler Publication. – 1999. – P. 79-104.

Надійшла до редакції 12.03.12.

© І.А. Сребняк, 2012

ХОЛЕСТЕАТОМА СРЕДНЕГО УХА В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ (КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ)

Сребняк И.А. (Киев)

Резюме

Определены особенности течения хронического гнойного среднего отита (ХГСО) с холестеатомой в зависимости от возраста больных на основе данных клинического, ультраструктурного и биохимического исследований. Для детей с ХГСО и холестеатомой, в отличие от взрослых с такой патологией, характерно наличие утолщенной, грануляционно измененной слизистой оболочки среднего уха; выраженной деструкции костных структур среднего уха, контактирующих с холестеатомным матриксом; более выраженные явления воспаления, больший процент случаев развития тугоухости. Установлен параллелизм между активностью и агрессивностью холестеатомного процесса, особенно выраженный у пациентов в возрасте от 4 до 17 лет, и активностью ферментов – калликреина, нейтральных протеиназ, эластазы, которые способны прямо либо опосредованно приводить к разрушению костных структур среднего уха. Применение в комплексном лечении больных с ХГСО, осложненным холестеатомой, полифункционального ингибитора протеолитических ферментов (апротинина) рекомендуется с целью предупреждения развития резидуальной холестеатомы, а при ее возникновении активность холестеатомы можно значительно уменьшить, что не будет приводить к деструктивным изменениям в подлежащих костных структурах среднего уха.