

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ХОЛЕСТЕАТОМИ СЕРЕДНЬОГО ВУХА В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВІКУ ПАЦІЄНТІВ

*Від. мікрохірургії вуха та отонейрохірургії (зав. – проф. Ю.О. Сушко)
ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України
(дир. – акад. НАМН України 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 вискової кістки, апоптоз, ангіогенез, що може призводити до деструкції підлеглих 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 саме у дітей [4, 5, 8, 9].

Однією з теорій кісткової деструкції при холестеатомі, яка підтримується найбільше, є теорія ензиматичного остеолізису [6, 7, 10, 11].

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

Матеріали та методи

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

Оцінювались такі показники: вік, патолого-анатомічна форма холестеатоми (інкапсульована, інвазивна), ступінь пневматизації соскоподібного відростка, стан слизової оболонки середнього вуха, стан слухових кісточок. У всіх пацієнтів до проведення операції виконувалася спіральна комп'ютерна томографія (СКТ) вискових кісток. Виходячи з того, що деякі автори підтримують ферментативну теорію руйну-

вання кісткових структур середнього вуха, яке є характерним для розповсюдження холестеатомного процесу, завданням біохімічних досліджень була оцінка протеолітичного потенціалу в ексудаті, холестеатомному матриксі та оточуючих його структурах середнього вуха в залежності від віку хворих. Біохімічні дослідження проводились у 34 осіб віком від 19 до 64 років, хворих на ХГСО з холестеатомою, і 20 дітей (4-17 років). Об'єктом дослідження слугували ексудат, гомогенати холестеатомного матриксу, підлеглої кісткової тканини і слизової оболонки антростаїдальної порожнини. Сумарна активність нейтральних протеїназ (НП) визначалась за швидкістю розщеплення протамінсульфату методом К.М. Веремєєнка [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-D-Val-Ley-Arg-паранітроаніліду [3], а еластази – Suc-(Ala)³-паранітроаніліду [2]. Активність ферментів виражалась в нмоль паранітроаніліну (п-НА)/год·мг білка. Вибір методів лікування залежав від результатів клінічних, рентгенологічних і біохімічних досліджень.

Результати

Виявлено наступні клінічні особливості перебігу захворювання. Основними симптомами холестеатоми середнього вуха у всіх пацієнтів були зниження слуху і оторея. Кондуктивна форма приглухуватості визначалась у всього дитячого контингенту пацієнтів та у 46 дорослих, у 15 дорослих

осіб мала місце змішана форма приглухуватості. У 14 (53,8%) з 26 обстежуваних віком від 4 до 17 років і у 18 (29,5 %) з 61 дорослого спостерігався двобічний ХГСО з холестеатомою. Деструкція задньо-верхнього квадранту pars tensa барабанної перетинки з вrostанням холестеатомного епідермісу в ретротимпанум частіше визначалась у дітей, а у дорослих – крайова перфорація в ділянці pars flaccida з вrostанням холестеатоми в аттик. У дитячому віці пацієнтів холестеатома в більшості випадків асоціювалась з наявністю товстої, грануляційно зміненої слизової оболонки барабанної порожнини. За даними спіральної комп'ютерної томографії (СКТ), у дітей соскоподібний відросток був збільшених розмірів з наявністю часткової деструкції міжклітинних перетинок, а у дорослих він мав малі розміри з ознаками склерозу, наявністю антруму з м'якотканинним вмістом і не мав вираженої

клітинної будови. Інтраопераційне визначення форми і розміру холестеатоми показало, що у дитячого контингенту хворих холестеатома розповсюджувалась до верхівки соскоподібного відростка і у 15 випадках мала ознаки дифузної інвазивної холестеатоми. У дорослих частіше визначалась інкапсульована холестеатома.

Результати біохімічних досліджень по визначенню ензиматичної активності холестеатоми наведені в табл. 1. При цьому виявлено, що активність всіх досліджуваних ферментів залежала від об'єкта дослідження, віку хворих (таблиця). В групі дорослих пацієнтів активність калікреїну і еластази в ексудаті з середнього вуха незначно відрізнялась від такої у дітей. В холестеатомі у хворих дитячого віку активність калікреїну і НП знижувалась на рівні тенденції, а активність еластази була статистично достовірно нижчою, ніж в холестеатомі 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 протеїназ (M±m)		
	каліккреїн, нмоль п-НА/(год.мг білка)	еластаза, нмоль п-НА/(год.мг білка)	НП, нмоль аргініну/(хв.мг білка)
1. Дорослі хворі на ХГСО з холестеатомою 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 дитячого віку (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 холестеатоми			
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 підлеглій до холестеатоми кістковій тканині, і слизовій оболонці у дітей, хворих на ХГСО з холестеатоною, порівняно з такими у дорослих пацієнтів. Так, активність калікреїну, НП і еластази в кістковій тканині дітей перевищувала відповідно в 1,9 і 1,8 рази аналогічні дані дорослих пацієнтів. В слизовій оболонці середнього вуха у дітей активність калікреїну в 2, еластази – в 1,5 і нейтральних протеїназ в 3,3 рази була вищою ніж в групі дорослих хворих. Слід відмітити, що кістковій тканині і слизовій оболонці у хворих на хронічний мезотимпаніт (ХГСО без холестеатоми) притаманна незначна активність досліджуваних ферментів.

У 15 обстежуваних 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 з одномоментною відстрошеною осикулопластиком. У пацієнтів дорослого контингенту проводились як відкриті, так і закриті варіанти тимпанопластики, а також консервативно-радикальні операції з облітерацією трепанаційної порожнини. Для пригнічення протеолітичного потенціалу холестеатомного матриксу і підлеглих до нього тканин всім хворим місцево інтраопераційно вводився поліфункціональний інгібітор протеолітичних ферментів (ППФ) – апротинін, а після закритого варіанту тимпанопластики – протягом 7 діб через дренажні трубки безпосередньо до трепанаційної порожнини. Резидуальну холестеатому виявлено у 6 (23%) з 26 дітей після закритого варіанту тимпанопластики в строки від 12 до 20 місяців після першої операції, причому під час хірургічної ревізії в холестеатомі і прилеглих до неї тканинних структурах визначалась низька активність протеїназ. У дорослих резидуальна холестеатома мала місце у 7 (11%) з 61 обстежуваного.

Висновки

Співставлення клінічних даних, результатів СКТ з біохімічними даними показало, що 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, можна пояснити розвитком більш активної агресивної форми холестеатоми, яка частіше зустрічається у хворих дитячого віку.

Результати проведеної роботи показали, що перебіг ХГСО, ускладненого холестеатоною, залежить від віку пацієнтів. Дітям, на відміну від дорослих, притаманна наявність товстої, грануляційно зміненої слизової оболонки середнього вуха, значної деструкції кісткових структур, прилеглих до холестеатоми, більш вираженого запалення, внаслідок чого спостерігався більший процент (53,8 %) розвитку приглухуватості у дорослих (29,5%). Відмічено паралелізм між активністю та агресивністю холестеатомного процесу, особливо виражений у пацієнтів віком від 4 до 17 років, а також активністю ферментів – калікреїну, нейтральних протеїназ, еластази, які здатні прямо або опосередковано руйнувати кісткові структури середнього вуха.

Безперечно, за наявності холестеатоми середнього вуха застосовується виключно хірургічний метод 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 проходу і барабанної порожнини) є неприпустимими. При вперше визначеній холестеатомі хірургічне лікування повинно плануватися відразу, а серед методів лікування слід використовувати комбіноване лікування із поєднанням операції як основного сануючого етапу з місцевим використанням 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.

Література

1. Веремеєнко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в нормі і при патології. – Київ.: Здоров'я, 1988. – 200 с.
2. Веремеєнко К.Н., Кизим А.И., Терент'єв 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 // 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., Sprekelsen 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 // Ars B., editor. Pathogenesis in cholesteatoma. Editor B. Ars. – Hague: Kugler Publication. – 1999. – P. 79-104.

References

1. Sudhoff H, Hildmann H, Michaels L. Cholesteatoma: pathogenesis In: Ars B, editor. Pathogenesis in cholesteatoma. Hague: Kugler Publication. 1999. P. 79-104.
2. Sudhoff H, Dazert S, Gonzales AM, Borkowski G, Park SY, Baird A, Hildmann H, Ryan AF. Angiogenesis and angiogenic growth factors in middle ear cholesteatoma. Am J Otol. 2000 Nov;21(6):793-8. PubMed PMID: 11078065.
3. Olzewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M, Ebmeyer J, Dazert S, Hildmann H, Sudhoff H. Etiopathogenesis of cholesteatoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2004 Jan;261(1):6-24. Epub 2003 Jun 27. Review. PubMed PMID: 12835944.
4. Dimov P, Vlaykova T, Gulubova M, Edrev G, Michova A. Cholesteatoma – the angiogenesis in adults and children. In: Ozgirgin NO, editor. Ear surgery – current topics. Proceedings of the 8th International conference on cholesteatoma and ear surgery integrated with 10th International congress of the Mediterranean society of otology and audiology; 2008 Jun 15-20; Antalya. Ankara: Rekmay, 2009. p. 164-70
5. Hamilton JW. Chronic otitis media in children. In: Scott Brown's Otolaryngology. Vol 1. Chapter 9. Editors: Clarke R., Gleeson M. Hodder Stoughton. London. 2008.
6. Soldati D, Mudry A. Cholesteatoma in children: techniques and results. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2000 May 30;52(3):269-76. PubMed PMID: 10841957.
7. Stangerup SE, Drozdiewicz D, Tos M. Cholesteatoma in children, predictors and calculation of recurrence rates. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1999 Oct 5;49 Suppl 1:S69-73. PubMed PMID: 10577779.
8. Jung JY, Chole RA. Bone resorption in chronic otitis media: the role of the osteoclast. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2002 Mar-Apr;64(2):95-107. Review. PubMed PMID: 12021500.
9. Veremeenko KN, Goloborod'ko OP, Kizim AI. Proteolysis in normal and pathological conditions. Kiev: Zdorov'ja; 1988. 200 p. Russian.
10. Docenko VP, Jarovaja GA, Neshkova EA. Using the tripeptide chromogenic substrate for the simultaneous evaluation of four indicators of activity of the kallikrein-kinin system. Vopr. med. himii. 1989;35(2):128-33. Russian.
11. Veremeenko KN, Kizim AI, Terent'ev AG. Determination of the activity of elastase and its inhibitors in blood serum using chromogenic substrates. Klin. lab. diagnostika. 1991;(5-6):59-61. Russian.

Надійшла до редакції 09.11.14.

© I.A. Сребняк, 2014

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХОЛЕСТЕАТОМЫ СРЕДНЕГО УША В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА ПАЦИЕНТОВ

Сребняк И.А. (Киев)

Резюме

Определены особенности течения хронического гнойного среднего отита (ХГСО) с холестеатомой в зависимости от возраста пациентов 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 выраженных явлений воспаления, большего процента развития тугоухости. Установлен параллелизм между активностью и агрессивностью холестеатомного процесса, особенно выраженный у пациентов в возрасте 4-17 лет, а также активностью ферментов – калликреина, нейтральных протеиназ, эластазы, которые способны прямо либо опосредованно приводить к разрушению костных структур среднего уха.

Применение в комплексном лечении пациентов с ХГСО, осложненным холестеатомой, полифункционального ингибитора протеолитических ферментов (апротинина) рекомендуется с целью предупреждения развития резидуальной холестеатомы, а в случаях ее возникновения активность холестеатомы можно значительно уменьшить, что не будет приводить к развитию деструктивных изменений в подлежащих костных структурах среднего уха.

Ключевые слова: холестеатома, агрессивность, ферментативная активность, детский возраст, взрослые.

CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF MIDDLE EAR CHOLESTEATOMA IN CORRELATION WITH PATIENT'S AGE

Srebniak I.A. (Kyev, Ukraine)

Extended annotation

*State institution «O.S. Kolomiychenko Institute of Otolaryngology
of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
e-mail: amtc@kndio.kiev.ua*

Actuality. Adjacent bone destruction is the main pathogenetic characteristic of middle ear cholesteatoma. Many scientists supported an enzymatic theory of adjacent bone erosion in cholesteatoma cases. Middle ear cholesteatoma in children is not only congenital and also and in most cases acquired, has some particularities compared that in adult with the more aggressive behavior and high tendency to recurrence.

Research aim: to find particularities in chronic otitis media with cholesteatoma in adult and children based on clinical, ultrastructural and biochemical findings.

Materials and methods. We evaluated and compared diagnostically findings and clinical results in 87 patients with cholesteatomatous chronic otitis media – in 26 children (4-17 yo) and 61 adult (19-64 yo). Age, cholesteatoma type (cystic or diffuse), mastoid pneumatization, middle ear mucosa and ossicles status were studied. All patients had imaging studies with high resolution CT scans of the temporal bones preoperatively. Enzymatic cholesteatoma activity and enzymatic potentials were studied and compared in ear discharge, matrix, adjacent bone and middle ear mucosa in adult and children. Choice of treatment was depended on results of clinical, biochemical and radiological findings.

Results and discussion. The main clinical features of middle ear cholesteatoma were conductive or mixed hearing loss and draining ear. Sinus cholesteatoma was more often in children; in adult – scutum erosion or destruction with attic cholesteatoma. Middle ear mucosa with signs of inflammation and granulations was most common in children. Callikrein and elastase activity in adjacent to cholesteatoma matrix bone in 1,9 and 1,8 times was higher in children in comparison with the same data in adult. Callikrein and elastase activity in middle ear mucosa in children in 2 and 1,5 times was higher in comparison to adult.

More extensive and enzymatically aggressive cholesteatoma with high rate of recurrence (23 %) was noted in children. Recurrent cholesteatoma in adult was found in 7 patients (11 %).

Keywords: Cholesteatoma, aggressiveness, enzymatic activity, children, adult.