

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ  
ДУ «ІНСТИТУТ ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ ім. проф. О.С.КОЛОМІЙЧЕНКА  
НАМН УКРАЇНИ»

СРЕБНЯК ІЛОНА АНАТОЛІЇВНА

УДК: 616.284-002.258: 616.289-07-08

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ІЗ  
ПЕРЕДХОЛЕСТЕАТОМНИМИ СТАНАМИ ТА ХОЛЕСТЕАТОМОЮ  
СКРОНЕВОЇ КІСТКИ

14.01.19 – оториноларингологія

АВТОРЕФЕРАТ  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Київ – 2015

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор, **Сушко Юрій Олександрович**,

ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»,  
зав.відділом мікрохірургії вуха та отонейрохірургії

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Гусаков Олександр Дмитрович**,

Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України, завідувач  
кафедри оториноларингології;

доктор медичних наук, професор **Яшан Олександр Іванович**,

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.  
Горбачевського МОЗ України», завідувач кафедри оториноларингології,  
офтальмології та нейрохірургії;

доктор медичних наук, професор **Почуєва Тетяна Віталіївна**,

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, професор  
кафедри оториноларингології та дитячої оториноларингології.

Захист відбудеться «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 р. о «\_\_\_\_\_» годині на  
засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 у ДУ «Інститут  
отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» за адресою:  
03680, Україна, м.Київ, вул.Зоологічна, 3.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут  
отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» за адресою:  
03680, Україна, м.Київ, вул.Зоологічна, 3.

Автореферат розісланий «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук

В.І. Луценко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність роботи.** За даними ВООЗ, поширеність хронічного гнійного середнього отиту (ХГСО) у різних країнах коливається від 0,1 до 4,6 %, причому в останні роки спостерігається його зростання. Особливу увагу заслуговує ХГСО, ускладнений холестеатомою. Як відомо, окрім того, що ХГСО призводить до стійкого зниження слуху та значно ускладнює соціальну реабілітацію пацієнтів, холестеатома призводить до таких ускладнень як постійна гноетеча, що супроводжується деструкцією підлеглої кістки, подальшим розповсюдженням патологічного процесу з можливістю розвитку інвалідизуючого запаморочення, парезу мимічної мускулатури обличчя, глухоти, внутрішньочерепних ускладнень (В.В.Березнюк та співав., 2013; Г.В. Власова, 2005; Г.І. Гарюк та співав., 2007; А.Л. Косаковський, 2010; Т.В.Почуєва, 2011; McHugh, 2007; Quaranta et al., 2007; Mustafa et al., 2008; Migirov et al., 2009; Diom et al., 2013; Prasad et al., 2013).

Вилікувати пацієнта, що страждає на ХГСО, ускладнений холестеатомою, можна лише хірургічним шляхом. Удосконалення хірургічного лікування хворих на ХГСО з холестеатомою за останні півстоліття привело до значних успіхів, однак відсоток розвитку рецидивної та резидуальної холестеатоми після вдалого хірургічного лікування навіть з отриманням позитивного функціонального результату, з часом може становити за даними різних авторів від 10 до 63 % (Н.А. Милешина, Е.В. Курбатова, 2011; Ajalloueyan, 2006; Mishiro et al., 2008; Tomlin et al., 2013; Mishiro et al., 2014; Prasad et al., 2014).

Незважаючи на безсумнівні переваги СКТ скроневих кісток та МРТ головного мозку в діагностиці патологічних процесів, в порівнянні з традиційними рентгенологічними дослідженнями, точність візуалізації м'якотканинного патологічного компоненту за даними окремих авторів становить 62-90 %. Окремими авторами СКТ скроневих кісток вважається інформативним методом дослідження лише в плануванні хірургічних втручань та дозволяє визначити лише ознаки деструкції в межах скроневої кістки (наявність чи відсутність деструкції кісткових структур, стінок трепанаційної порожнини, наявність анатомічних аномалій розвитку, фістули лабіринту) (Г.І.Гарюк, Т.В.Почуєва, 2004; І.М. Дикан та співавт., 2008; Е.І. Зеликович, 2005; F. Venail et al., 2008; M. Jindal et al., 2011; M. Sone et al., 2012). На думку інших фахівців, питома вага помилкових висновків при диференційній діагностиці нехолестеатомних форм ХГСО становить 52,4 % (А.О. Скорохода, 2010).

Вивчення можливостей використання радіологічних методів діагностики при холестеатомі є необхідним завданням на сучасному етапі для контролю перебігу захворювання, особливо з метою візуалізації резидуального холестеатомного процесу. Велику цінність визначення резидуальної холестеатоми за даними радіологічних методів досліджень

набуватиме після виконання мастоїдопластики з використанням під час попередніх втручань м'якотканинних, комбінованих клаптей та інших матеріалів для облітерації.

Дискутабельними та остаточно невизначеними до теперішнього часу є питання вивчення патогенезу розвитку холестеатоми. Відомо, що основним патогенетичним субстратом при холестеатомі середнього вуха є деструкція підлеглої кісткової тканини. Останні два десятиріччя, більшість дослідників підтримує теорію руйнування кістки при ХГСО з холестеатомою під впливом літичної дії ензимів (Olszewska et al., 2007; Louw, 2010), що спонукає до вивчення ензимологічної активності при холестеатомі скроневої кістки, з визначенням характеристик, притаманних різним її формам та з визначенням можливих вікових особливостей.

Однією з теорій розвитку холестеатоми є теорія втягнення слабких місць барабанної перетинки з утворенням ретракційних кишень (РК), які з часом набувають структурних ознак неконтрольованості з порушеною здатністю до самоочищення, супроводжуються деструкцією осікулярного комплексу середнього вуха та призводять до розвитку передхолестеатоми та холестеатоми (G. Isaacson, 2007; V. Vital, 2011). Аналіз фахових публікацій свідчить про відсутність систематизованих даних відносно деструктивного впливу РК на підлеглі кісткові структури та визначення ферментативної активності різних форм та стадій РК, враховуючи те, що окремі їх види можуть призводити до розвитку передхолестеатоми та холестеатоми. Своєчасна діагностика і лікування пацієнтів на стадії формування передхолестеатоми (РК) запобігатиме руйнівній дії кишень на підлеглу кістку, розвитку ускладнень, а головне не приводитиме до розвитку холестеатоми.

Актуальність вибраної теми визначається значною розповсюдженістю ХГСО з холестеатомою, широким впровадженням в практику різних методів візуалізації патологічного процесу в межах скроневої кістки, однак з утрудненням диференційного діагнозу різноманітних нозологічних форм, великим вибором методів хірургічних втручань, високим відсотком розвитку резидуальної холестеатоми, невирішеністю ряду питань відносно прогнозу перебігу захворювання та визначення найбільш сприятливого часу для проведення операцій із забезпеченням адекватного стійкого функціонального та морфологічного результатів, відсутністю впевнених даних по визначенню резидуальних холестеатом у раніше прооперованих хворих, не виконуючи для цього повторних second-look операцій, відсутністю даних по визначенню ензиматичних ознак активності холестеатомного процесу та, в разі встановлення високого ензиматичного потенціалу, пошук препаратів-інгібіторів, які могли б пригнічувати активність та агресивний деструктивний вплив холестеатоми на підлеглу кісткову тканину.

Важливим є експериментальне вивчення впливу інгібіторів ферментів на ензиматичну активність холестеатоми в умовах *in-vitro* з метою включення їх в схеми комплексного лікування пацієнтів для зменшення рецидивів або, внаслідок їх виникнення, досягти мінімальної активності чи ензиматичної дезактивації холестеатомного матриксу, що не буде призводити до прямої деструкції підлеглої кістки.

Усе зазначене вище зумовлює необхідність розробки, вдосконалення та розширення діагностичних та лікувальних заходів у хворих із передхолестеатомними станами (ретракційними кишнями) та холестеатомою із різною локалізацією у межах скроневої кістки й обумовлює актуальність даної проблеми.

**Зв'язок роботи з науковими програмами.** Дослідження, покладені в основу дисертації, виконані в рамках наукових тематик відділення тимпанопластики, відділу мікрохірургії вуха та отонейрохірургії і є фрагментом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка НАМН України» «Вивчити етіопатогенетичні аспекти розвитку холестеатоми середнього вуха», номер держреєстрації 0104U003601; «Розробити методи комплексного лікування хворих на хронічний гнійний середній отит з холестеатомою» номер держреєстрації 0107U002312; «Удосконалити методи діагностики та лікування хворих на хронічний секреторний середній отит з ретракційними кишнями», номер держреєстрації 0110U000168.

**Мета дослідження** - покращити діагностику та лікування хворих на ХГСО з холестеатомою шляхом доповнення окремих аспектів патогенезу холестеатоми та передхолестеатомних станів на основі клініко-ензимологічних, ультраструктурних та інструментальних досліджень і розробки нових підходів до лікування.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити ензимологічну активність холестеатоми та ретракційних кишень у пацієнтів на хронічний середній отит.
2. Вивчити перебіг захворювання з урахуванням ензимологічних та ультраструктурних характеристик ретракційних кишень у хворих на хронічний середній отит в залежності від форми, стадії, контрольованості та здатності їх до самоочищення.
3. Визначити біохімічний маркер активності холестеатомного процесу у хворих при передопераційному дослідженні.
4. В умовах *in-vitro* визначити інгібітор ензиматичної активності холестеатомного матриксу з метою включення його в схеми комплексного лікування хворих на ХГСО з холестеатомою.
5. Удосконалити методи хірургічного лікування хворих з ретракційними кишнями шляхом вибору найбільш щільного та функціонального матеріалу для відновлення барабанної перетинки та пролонгованою вентиляцією середнього вуха.

6. Розробити схеми комплексного лікування хворих на ХГСО з холестеатомою з включенням інгібітора ензиматичної активності та препаратів, що пригнічують явища гіперпроліферації кератиноцитів та ангиогенезу.
7. Вивчити перебіг, ензимологічні та ультраструктурні характеристики холестеатоми скроневої кістки в залежності від місця її первинного розташування (холестеатома зовнішнього слухового проходу, вроджена холестеатома середнього вуха, інтрапірамідна холестеатома).
8. Вивчити в клініці ефективність схем комплексного лікування хворих у віддаленому післяопераційному періоді в порівнянні з відомими способами хірургічних втручань з урахуванням даних морфофункціональних, ензимологічних та ультраструктурних досліджень з використанням СКТ скроневої кістки та МРТ в режимі дифузійно-зважених зображень.

*Об'єкт дослідження:* хронічний епітимпано-антральний гнійний середній отит, хронічний туботимпанальний гнійний середній отит, хронічний слизовий середній отит.

*Предмет дослідження:* активність еластази, катепсину В, компонентів фібринолізу, трипсиноподібних протеїназ, калікреїну, слухова та вестибулярна функція у хворих на ХГСО та на хронічний середній отит з ретракційними кишнями, морфологічні та функціональні результати комплексного лікування у хворих на ХГСО із холестеатомою та хворих на хронічний середній отит із РК

*Методи дослідження:* клінічні, аудіометричні, вестибулометричні, радіологічні, електронно-мікроскопічні, біохімічні, мікробіологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Отримало подальший розвиток вивчення ензиматичної теорії деструкції підлеглої кісткової тканини при холестеатомі скроневої кістки – визначена висока активність протеолітичних ферментів: еластази, ТПП, калікреїну, активатора протеїназ урокіназного типу, катепсину В в секреті з середнього вуха, слизовій оболонці антростоміальної порожнини та кістковій тканині у хворих на ХГСО з холестеатомою порівняно з активністю цих ферментів у пацієнтів на ХГСО без холестеатоми.

Вперше вивчена ензимологічна активність ретракційних кишень, які при наявності ознак неконтрольованості та порушеної здатності до самоочищення неминуче приводять до руйнування підлеглої кістки та розвитку холестеатоми.

Встановлено біохімічний маркер активності холестеатомного процесу, визначення котрого при передопераційному дослідженні секрету з

середнього вуха дозволяє прогнозувати перебіг патологічного процесу та встановлювати терміни хірургічного втручання. При більш агресивній (інвазивній) формі холестеатоми активність катепсину В в секреті з середнього вуха перевищувала в 3,7 рази аналогічний показник при інкапсульованій формі та становила  $(83,0 \pm 10,0)$  n-НА/(год·мг білка) проти  $(22,5 \pm 4,3)$  ( $p < 0,01$ ), а в холестеатомному матриксі – цей показник перевищував подібний при інкапсульованій холестеатомі в 4 рази. Активність катепсину В в слизовій оболонці хворих з інвазивною формою холестеатоми мала тенденцію до збільшення порівняно з інкапсульованою.

Удосконалено оригінальний спосіб хірургічного лікування хворих з ретракційними кишнями з використанням щільного трансплантату для відновлення барабанної перетинки з одночасним прокладанням субанулярно вентиляційної трубки для подовженої вентиляції порожнин середнього вуха.

Уточнені наукові дані про ензиматичну активність особливих форм холестеатоми скроневої кістки (вроджена (ВХ), холестеатома зовнішнього слухового проходу (ХЗСП) та інтрапірамідна холестеатома)) та встановлено, що активність калікреїна (К.Ф. 3.4.21.31) та еластази (К.Ф.3.4.21.36 (37)) в холестеатомному матриксі хворих із ВХ в 3,3 та 3,5 разів була нижчою, ніж активність цих ферментів у пацієнтів із набутою холестеатомою на фоні ХГСО ( $p < 0,01$ ). Аналогічна закономірність, але менш виражена, відмічалася і в кістковій тканині обох груп пацієнтів: активність калікреїну та еластази в 1,4 та 2 рази знижена у пацієнтів із ВХ в порівнянні із такою у пацієнтів з набутою холестеатомою ( $p < 0,01$ ). Встановлено високий ензиматичний потенціал при ХЗСП в секреті із зовнішнього слухового проходу та підлеглій кістковій тканині, а показники активності достовірно не відрізнялися від такої при агресивній інвазивній холестеатомі середнього вуха. При наявності інтрапірамідної холестеатоми ензиматична активність відповідала її походженню – ВХ (неактивна) або набута (активна, агресивна).

Розроблено схеми комплексного лікування хворих на хронічний гнійний середній отит з холестеатомою. Включення до схем комплексного лікування хворих поліфункціонального інгібітора протеолітичної активності ферментів (ППФ) апротиніну та інтерферону - препарату, що пригнічує явища гіперпроліферації кератиноцитів та ангиогенезу, призвело до зменшення відсотку розвитку рецидиву холестеатоми, а, у випадках його виникнення - ознаки активності резидуального процесу були значно зменшені або відсутні повністю, що не впливало агресивним чином на підлеглу кісткову тканину і не призводило до її руйнування. У віддаленому післяопераційному періоді у пацієнтів, пролікованих за розробленими схемами, резидуальна холестеатома визначалася в 2,2 %, в контрольній групі – в 15 %.

Доведено, що використання високорозрішуючої СКТ скроневих кісток у хворих при передопераційному обстеженні дозволяє оцінити стан

важкодоступних неконтрольованих вузьких «темних місць» скроневої кістки, а в поєднанні з даними МРТ головного мозку в режимі дифузійно зважених зображень дозволяє виявляти повторні резидуальні холестеатоми у раніше прооперованих хворих з 98 % специфічності та чутливості, що призвело до отримання об'єктивних даних в оцінці віддалених результатів комплексного лікування і, в разі відсутності рецидиву, запобігало виконанню додаткової традиційної операції (second-look) з метою ревізії операційних порожнин.

**Практичне значення одержаних результатів.** Розроблені та впроваджені в практику схеми комплексного лікування хворих на ХГСО з холестеатомою із включенням в них ПППФ (апротиніну) та препарату, що пригнічує явища гіперпроліферації кератиноцитів та ангиогенезу (інтерферону) (патент України на корисну модель № 51571 від 26.07.2010 «Спосіб лікування хронічного гнійного середнього отиту з холестеатомою») і доведено їх ефективність. Запропоновано новий спосіб діагностики ферментативної активності фіксованих форм РК та оригінальний спосіб лікування хворих з цією патологією і доведено його ефективність (патент України на корисну модель № 85555 від 25.11.2013 «Спосіб лікування хворих на хронічний середній секреторний отит з ретракційними кишнями»). Запропоновано новий спосіб діагностики активності холестеатомного процесу на поліклінічному етапі із визначенням показника активності – катепсину В в секреті з середнього вуха, що в разі підтвердження активної форми холестеатоми приведе до необхідності виконувати лікування в найскоріші терміни. Розроблено та впроваджено в практику спосіб визначення як первинної так і резидуальної холестеатоми при поєднаному використанні високорозрішуючої СКТ скроневих кісток та МРТ в режимі дифузійно-зважених зображень; у пацієнтів дитячого віку визначення резидуального холестеатомного процесу не потребує додаткового проведення СКТ скроневих кісток, а можливо при виконанні МРТ в режимі дифузійно зважених зображень з високим відсотком специфічності.

**Впровадження в практику.** Результати дослідження впроваджені в лікувальну роботу відділу мікрохірургії вуха та отонейрохірургії ДУ «Інститут отоларингології ім.проф. О.С.Коломійченка НАМН України.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом особисто визначено мету та завдання дослідження, проведено аналіз власних результатів, узагальнення даних вітчизняної та іноземної літератури, інтерпретація та формування основних положень роботи. Схеми комплексного лікування хворих на ХГСО з холестеатомою та хворих на ХССО з ретракційними кишнями розробила разом із науковим консультантом. Ідея розробок належить автору. Протокол обстеження хворих, тактика вибору метода лікування, узагальнення результатів досліджень автором розроблено і виконано самостійно. Клінічна частина роботи виконана самостійно. Електронно-мікроскопічні та біохімічні дослідження проводилися за безпосередньою участю дисертанта на базі лабораторії біофізики та лабораторії біохімії. Радіологічні дослідження



виконувалися на базі ДУ «Центр ядерної медицини та променевої діагностики НАМНУ» та діагностичного центру «МЕДЕКС». Спектрографічні дослідження виконувалися на базі Інститута фізики напівпровідників ім. В.Є. Лашкарьова НАН України у відділі фізико-технологічних проблем, провідникової та інфрачервоної технології, згідно виконання сумісної науково-дослідної роботи. Статистична обробка отриманих даних в ході обстеження проведена самостійно автором за допомогою програмного забезпечення Microsoft Excel 2010 (ліцензія № 01631-551-3027986) та з використанням Statsoft Statistica 8.0 (ліцензія № STA862D175437Q). Усі розділи дисертації сформульовано та написано автором особисто. Особисто дисертантом сформульовані основні положення, винесені на захист, розроблені практичні рекомендації.

У роботах, виконаних у співавторстві, ідея і основні положення належать дисертантові. Публікації, видані у співавторстві, не містять конфлікту наукових інтересів.

Наукові положення, результати та висновки кандидатської дисертації не використовувались у докторській дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи були викладені на VII Міжнародній Конференції «Cholesteatoma & Ear Surgery» 2004 р. (Ден Гааг, Голандія); XXI Міжнародній конференції молодих вчених-оториноларингологів, червень 2004 р. (Санкт-Петербург, Росія); VIII Міжнародній Конференції «Cholesteatoma & Ear Surgery» 2008 р. (Анталія, Туреччина); XVIII з'їзді оториноларингологів Росії, квітень 2011 р. (Санкт-Петербург, Росія); 7 Міжнародній конференції Delta Society of Otorhinolaryngology (DSORL) & Department of Otorhinolaryngology Faculty of Medicine, Tanta University (ORL-HNS, TU) січень-лютий 2015; конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів, присвяченій 75-річчю з часу заснування Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів (вересень-жовтень, 2013); XII з'їзді оториноларингологів України (травень, 2015).

Результати проведених досліджень обговорювались на засіданнях Вченої Ради ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка НАМН України» та засіданнях товариства оториноларингологів м. Києва та Київської області.

**Повнота відображення матеріалів дисертації в публікаціях.** За матеріалами дисертації опубліковано 20 статей у фахових виданнях, з них 5 – в спеціалізованих журналах міжнародної наукометричної бази та в іноземних виданнях, 15 – у фахових науково-практичних виданнях, рекомендованих МОН України, з них одноосібно – 10, у співавторстві – 10, англійською мовою – 2, 2 патенти України на корисну модель та 10 тез доповідей на міжнародних та вітчизняних наукових конференціях.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 352 сторінках машинописного тексту і складається із вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 7 розділів власних досліджень, заключення, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 369 посилань, у тому числі 91 кирилицею та 278 – латиницею. Роботу ілюстровано 69 таблицями та 58 рисунками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Матеріал, що наведено в роботі, отримано при обстеженні та лікуванні 259 пацієнтів із холестеатомою скроневої кістки, з котрих - 196 первинних хворих на ХГСО з набутою холестеатомою, 27 хворих з вродженою холестеатомою (ВХ) скроневої кістки, 25 хворих з інтрапірамідною холестеатомою, 11 хворих з холестеатомою зовнішнього слухового проходу та 94 хворих на ХССО з різними формами ретракційних кишень, які були прооперовані у відділенні мікрохірургії вуха та отонейрохірургії ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України».

136 хворих на ХГСО із холестеатомою (І група) були проліковані за розробленими нами схемами комплексного лікування, які включали в себе поєднання хірургічного лікування та призначення ПППФ (апротиніну), у випадках із інвазивною холестеатомою – інтерферону. Пацієнти були розподілені на підгрупи в залежності від схеми лікування. 60 пацієнтів на ХГСО із холестеатомою склали групу порівняння та їм застосовувалася традиційна тактика лікування.

Результати лікування оцінювалися у хворих на ХГСО з холестеатомою у терміни 6-14 місяців та 36-48 місяців після лікування, у хворих на ХССО з РК 6-14 місяців та 24-36 місяців після лікування.

Були використані наступні методи:

1. Клінічні (скарги, анамнез, отомікроскопічне дослідження, мікробіологічне дослідження секрету з середнього вуха).
2. Аудіологічні (тональна порогова та мовна аудіометрія, визначення сприйняття кістково-проведених звуків (КП), повітряно-проведених звуків (ПП) та величину кістково-повітряного інтервалу (КПІ) оцінювали на частотах 0,5, 1, 2, 4 кГц; ступінь порушення слухової функції оцінювали за класифікацією В.Г.Базарова та А.І.Розкладки (1989)).
3. Вестибулометричні
4. Електронно-мікроскопічне дослідження холестеатомного матриксу, стінки ретракційної кишені та підлеглої кістки
5. Біохімічне дослідження активності еластази (К.Ф.3.4.21.36(37)), катепсину В (К.Ф.3.4.22.1), компонентів фібринолізу: плазміну (К.Ф.3.4.21.7) та активаторів плазміногену тканинного (п-ПА) та урокіназного типу (у-ПА) (К.Ф.3.4.21.31), трипсиноподібних протеїназ (ТПП), калікреїну (К.Ф.3.3.21.31) в секреті із середнього вуха та операційному матеріалі (холестеатомному матриксу),

слизовій оболонці антро-мастоїдальної порожнини, підлеглій кістковій тканині) проведено у всіх хворих на ХГСО з холестеатомою (112 хворих з інкапсульованою формою холестеатоми основної групи та 24 хворих з інвазивною її формою) та 73 пацієнта на ХССО з фіксованими формами РК. При проведенні біохімічних досліджень групу порівняння склали 20 хворих на ХГСО без холестеатоми.

6. Спектрографічне дослідження кристалічної решітки підлеглої до холестеатоми кістки.
7. Радіологічні (СКТ скроневих кісток, МРТ головного мозку, МРТ головного мозку в режимі дифузійно-зважених зображень (DWI)).
8. Статистичні.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Вивчалася активність еластази в перифокальних тканинах середнього вуха та холестеатомі у хворих на ХГСО (табл.1).

Таблиця 1

Активність еластази в перифокальних тканинах середнього вуха хворих на ХГСО

Групи хворих	Активність еластази, нмоль пара-нітроаніліну / (год·мг білка) $M \pm m$		
	Слизова оболонка	Кісткова тканина	Холестеатома
Хворі на ХГСО з холестеатомою (n=67)	40 ± 6,1 p < 0,001	7,3 ± 1,8 p > 0,1	3,8 ± 1,2
Хворі на ХГСО без холестеатоми (n=20)	12,0 ± 2,3	3,4 ± 1,7	-

*Примітка.* – p – достовірність відмінностей між показниками у хворих на ХГСО з холестеатомою та ХГСО без холестеатоми.

Встановлено, що активність еластази в слизовій оболонці та кістковій тканині у пацієнтів на ХГСО з холестеатомою перевищувала показники у хворих без холестеатоми відповідно в 3,3 та 2,1 разів. Цей факт свідчить про те, що холестеатомний процес пов'язаний з активацією специфічних протеїназ в слизовій оболонці, котрі спроможні розщеплювати білки сполучнотканинного матриксу підлеглих кісткових структур середнього вуха. Для визначення зв'язку між активністю еластази та агресивністю холестеатоми була вивчена активність цього ферменту в секреті середнього вуха, матриксі холестеатоми та оточуючих тканинах у хворих з інкапсульованою та інвазивною формами холестеатоми (табл. 2).

Таблиця 2

Активність еластази в секреті середнього вуха та перифокальних тканинах середнього вуха у хворих на ХГСО в залежності від форми холестеатоми

Форма холестеатоми	Активність еластази, нмоль пара-нітроаніліну \ (г·мг білка), $M \pm m$			
	Секрет середнього вуха	Матрикс	Слизова оболонка	Кісткова тканина
Інкапсульована (n=43)	$13,6 \pm 2,5$	$1,2 \pm 0,2$	$28,0 \pm 4,3$	$4,5 \pm 1,5$
Інвазивна (n=24)	$31,7 \pm 5,7$ $p < 0,02$	$6,3 \pm 2,1$ $p < 0,05$	$52,0 \pm 8,0$ $p < 0,02$	$10,0 \pm 2,1$ $p < 0,05$

*Примітка.* – p – достовірність відмінностей між показниками у пацієнтів з інкапсульованою та інвазивною холестеатомою.

Встановлено найбільш високу активність еластази в слизовій оболонці, найменшу – у матриксі холестеатоми пацієнтів як з інкапсульованою, так і інвазивною холестеатомою. Порівняння величини цього показника показало, що при агресивній (інвазивній) холестеатомі він був вищим в секреті з середнього вуха та перифокальних структурах, ніж при інкапсульованій (менш агресивній) холестеатомі. Так, при інвазивній холестеатомі активність еластази була вищою в 2,3 рази в секреті з середнього вуха, в 1,8 разів в слизовій оболонці, в 5,2 рази в матриксі холестеатоми та в 2,2 рази в кістковій тканині в порівнянні з такою при інкапсульованій холестеатомі. Таким чином, сукупність отриманих нами даних дозволяє зробити висновок про те, що еластаза є одним з факторів, котрий може обумовлювати та істотно впливати на агресивність холестеатомного процесу, що підтверджується значним збільшенням активності ферменту в секреті з середнього вуха та перифокальних тканинах середнього вуха, особливо у пацієнтів з більш агресивною – інвазивною холестеатомою.

При дослідженні сумарної активності цистеїнових протеїназ (ЦП) встановлено статистично вищу її активність в секреті з середнього вуха, і перифокальних структурах середнього вуха хворих на ХГСО в порівнянні з її активністю в холестеатомному матриксі - вона була найбільшою в секреті з середнього вуха та слизовій оболонці, складала відповідно ( $26,0 \pm 5,2$ ) і ( $21,0 \pm 4,5$ ) нмоль n-НА/(год·мг білка) ( $p < 0,01$ ) і найменшою в холестеатомному матриксі – ( $2,2 \pm 0,7$ ) нмоль n-НА/(год·мг білка). У підлеглий кістковій тканині середнього вуха цей показник становив ( $10,2 \pm 2,7$ ) нмоль n-НА/(год·мг білка) ( $p < 0,05$ ). При дослідженні активності катепсину В в секреті з середнього вуха та перифокальних тканинах середнього вуха, які контактують з холестеатомним матриксом встановлено наступне: його

активність в кістковій тканині була вищою в 3,9 рази, а в слизовій оболонці – в 12,7 разів перевищувала його активність в холестеатомному матриксі. Високу активність катепсину В виявляли в секреті з середнього вуха ( $43,0 \pm 12,0$  проти  $2,8 \pm 0,7$  нмоль п-НА/год·мг білка в холестеатомному матриксі) ( $p < 0,001$ ). Слід відмітити, що у хворих на ХГСО без холестеатоми в перифокальних тканинах активність ферменту не виявляли.

Для з'ясування питання про те, чи існує залежність між агресивністю холестеатомного процесу і активністю катепсину В, були проаналізовані результати щодо вивчення цього ферменту при різних формах холестеатоми (табл.3).

Таблиця 3

Активність катепсину В в секреті з середнього вуха, холестеатомі і слизовій оболонці хворих на ХГСО з різними формами холестеатоми

Хворі на ХГСО з холестеатомою	Активність катепсину В нмоль п-НА/(год·мг білка)		
	Секрет з середнього вуха	Холестеатомний матрикс	Слизова оболонка
Інкапсульована форма (n = 43)	$22,5 \pm 4,3$	$1,5 \pm 0,6$	$27,0 \pm 6,3$
Інвазивна форма (n = 24)	$83,0 \pm 10,0$ $p < 0,01$	$6,1 \pm 2,0$	$33,0 \pm 13,5$

*Примітка.* p – достовірність різниці показників в групах хворих з інкапсульованою та інвазивною формою холестеатоми.

Встановлено (табл. 3), що при більш агресивній (інвазивній) формі холестеатоми активність катепсину В в секреті з середнього вуха перевищувала в 3,7 рази аналогічний показник при інкапсульованій формі та становила ( $83,0 \pm 10,0$ ) п-НА/(год·мг білка) проти ( $22,5 \pm 4,3$ ) ( $p < 0,01$ ), а в холестеатомному матриксі – в 4 рази. Активність катепсину В в слизовій оболонці хворих з інвазивною формою холестеатоми мала тенденцію до збільшення порівняно з інкапсульованою. Визначення катепсину В в секреті з середнього вуха хворих на ХГСО може вважатися показником (маркером) активності та агресивності холестеатомного процесу.

Результати вивчення загальної активності трипсиноподібних протеїназ (ТПП) і калікреїну в холестеатомі і оточуючих її тканинах показало, що у хворих на ХГСО без холестеатоми середня величина активності ТПП в перифокальних структурах середнього вуха значно відрізнялася від таких у хворих з холестеатомою (в слизовій оболонці вона була в 7,7 рази, а в

кістковій тканині в 3,1 рази менше та становила  $(7,4 \pm 4,7)$  мкмоль аргініна/(хв·мг білка) та  $(7,7 \pm 2,7)$  відповідно проти  $(57,0 \pm 16,2)$  ( $p < 0,001$ ) та  $(24,0 \pm 4,0)$  ( $p < 0,01$ ). Дослідження рівня активності калікреїна (К.Ф.3.3.21.31) показало, що він був більш високим в слизовій оболонці хворих на ХГСО з холестеатомою ( $195,0 \pm 56,4$  нмоль п-НА/(год·мг білка) проти  $(9,5 \pm 6,9)$  у хворих без холестеатоми ( $p < 0,01$ ), меншою - в кістковій тканині ( $35,0 \pm 5,3$  нмоль п-НА/(год·мг білка) та найменшою - в холестеатомному матриксі ( $12,3 \pm 3,3$  п-НА/(год·мг білка).

Порівняння активності калікреїну в перифокальних структурах середнього вуха у хворих з холестеатомою та без неї дозволило встановити, що середні значення цього показника були значно вищі в групі хворих з холестеатомою, ніж в контрольній групі.

При проведенні аналізу показників активності протеїназ в холестеатомі та прилеглих до неї кісткових структур в залежності від агресивності холестеатомного процесу встановлено, що активність ТПП при інвазивній холестеатомі перевищувала таку при інкапсульованій холестеатомі в кістковій тканині в 2,9 рази та становила  $(41,0 \pm 9,0)$  мкмоль аргініна/(хв·мг білка) ( $p < 0,05$ ) і  $(14,0 \pm 2,8)$  мкмоль аргініна/(хв·мг білка) відповідно; в холестеатомному матриксі – в 3,9 рази та становила  $(12,0 \pm 2,6)$  мкмоль аргініна/(хв·мг білка) ( $p < 0,02$ ) і  $(3,9 \pm 1,0)$  мкмоль аргініна/(хв·мг білка) відповідно. Аналогічну закономірність відмічали і для калікреїну: його активність при інкапсульованій формі холестеатоми була нижче в холестеатомному матриксі в 5,5 разів, а в кістковій тканині в 1,5 разів ніж при інвазивній формі.

З метою обґрунтування можливості використання поліфункціонального інгібітора протеїназ (ППФ) в комплексному лікуванні хворих на ХГСО з холестеатомою та для можливості використання біохімічних тестів в оцінці ефективності такого лікування (за допомогою визначення активності калікреїну та еластази) нами було обстежено 196 хворих на ХГСО з холестеатомою. Інактивуючу дію апротиніну – поліфункціонального інгібітора протеїназ (ППФ) оцінювали за ступенем гальмування активності протеїназ в дослідах *in vitro*. Для цього у дослідні проби вносили по 0,1 мл секрету з середнього вуха або гомогенату тканин, додавали 0,1 мл апротиніну в концентрації 25-100 АТрО, та проводили дослідження за протоколом. Розраховували активність ферментів за калібрувальним графіком. За 100 % приймали вихідну активність протеїназ. При дослідженні активності калікреїну і еластази в гомогенатах тканин холестеатоми, слизової оболонки і кістки хворих на ХГСО з холестеатомою до лікування у всіх досліджених тканинах середнього вуха встановлено її значне підвищення у порівнянні з пацієнтами на ХГСО без холестеатоми. Значне підвищення активності обох протеїназ в матриксі холестеатоми і оточуючих його перифокальних структурах середнього вуха знайшло відображення і при визначенні цих показників в секреті з середнього вуха.

Після отримання вищевказаних результатів проводилося вивчення впливу апротиніну на активність калікреїну і еластази секрету з середнього вуха, холестеатоми і перифокальних тканин пацієнтів на ХГСО з холестеатомою (рис.1, 2).

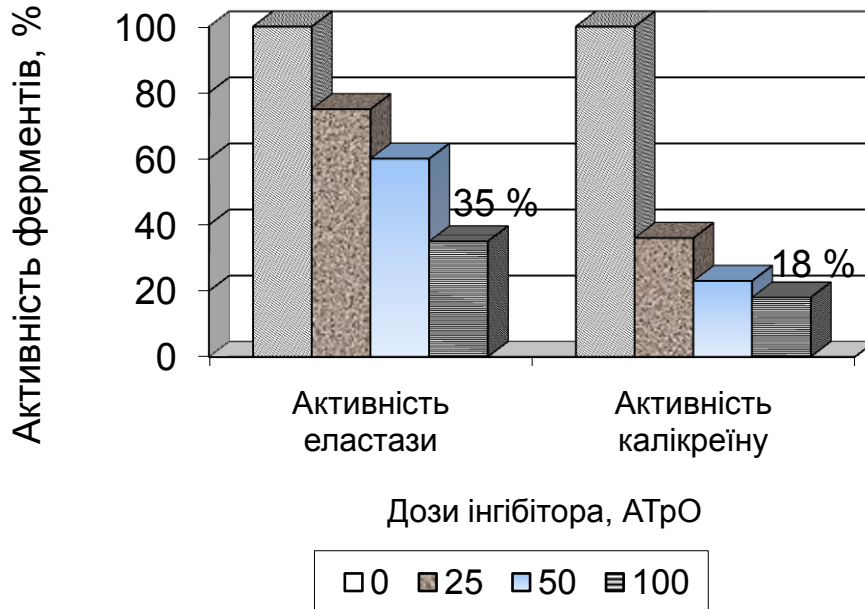


Рис.1 Вплив апротиніну на активність еластази і калікреїну секрету з середнього вуха хворих на ХГСО з холестеатомою.

Встановлено дозозалежне гальмування інгібітором активності калікреїну і еластази секрету з середнього вуха, причому воно було більш вираженим по відношенню до калікреїну (рис.1) - залишкова активність останнього під впливом 100 АТрО апротиніну становила 18 %, а еластази 35 %. Апротинін викликав найбільше пригнічення активності калікреїну холестеатомного матриксу і кісткової тканини: в присутності 50 АТрО інгібітору активність протеїнази зменшувалася відповідно на 92 і 76 % (рис.2). Під дією 100 АТрО інгібітора активність калікреїну холестеатоми становила 4 %, а фермент кісткової тканини повністю інактивувався. Гальмівний ефект апротиніну на калікреїн слизової оболонки проявлявся дещо в меншій мірі: залишкова активність ферменту при дозі інгібітора 100 АТрО дорівнювала 15 % (рис.2).

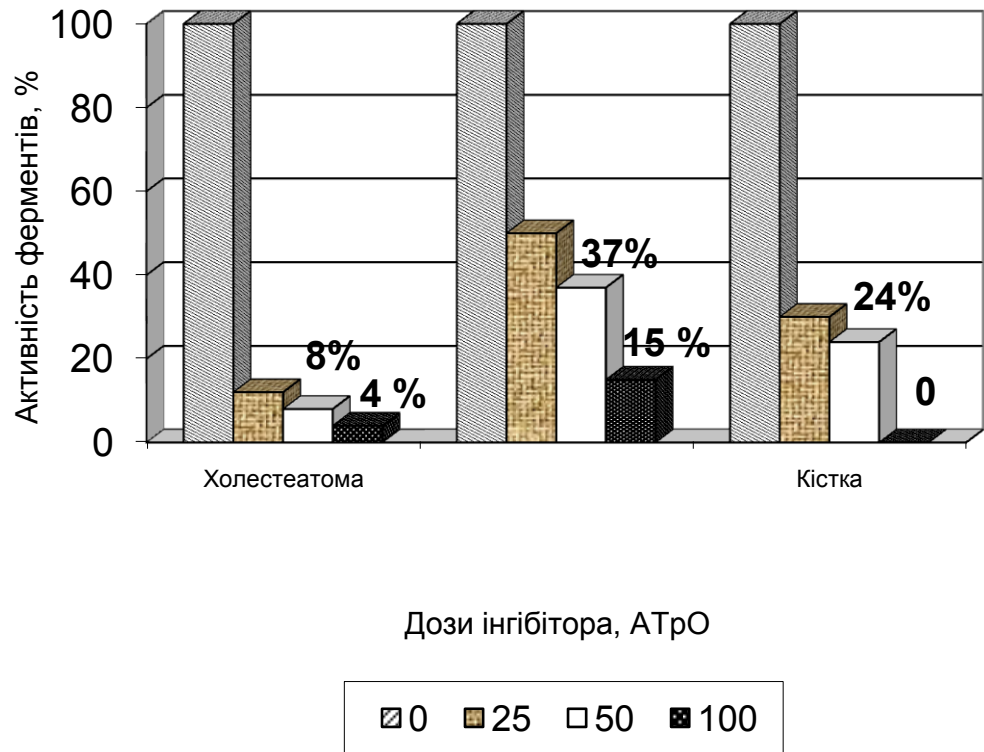


Рис.2 Вплив апротиніну на активність калікреїну в холестеатомі та перифокальних структурах середнього вуха хворих на ХГСО.

Отримані в досліджах *in vitro* дані щодо пригнічення ППФ активності протеїназ, які присутні в секреті з середнього вуха, холестеатомному матриксі та перифокальних тканинах середнього вуха, стали передумовою для застосування цього інгібітора в комплексному лікуванні хворих на ХГСО з холестеатомою. Розроблено схеми комплексного лікування хворих на ХГСО з холестеатомою. Схеми комплексного лікування виглядали наступним чином. Схема 1 включала оперативне втручання (різні варіанти ендомеатальних та ендауральних сануючих втручань, модифікована консервативно-радикальна мастоїдотомія, відкритий варіант тимпаноластики) з місцевою інтраопераційною аплікацією апротиніну протягом 2 хвилин в дозі 2 мл (20 000 АТрО). Схема 2 – оперативне втручання (закритий варіант тимпаноластики) з інтраопераційним введенням розчину апротиніну в трепанаційну порожнину з подальшим введенням розчину апротиніну через дренажні трубки місцево протягом 7 діб (по 1 мл - 10 000 АТрО). Схема 3 – схема 2 (закритий варіант тимпаноластики, консервативно-радикальна мастоїдотомія, відкритий варіант тимпаноластики) із застосуванням внутрішньом'язового введення розчину інтерферона протягом 7 діб (500 000 ОД на одне введення). В залежності від способу оперативного втручання, особливостей клінічного перебігу холестеатомного процесу, наявності ознак агресивності холестеатомного процесу пацієнтам основної групи застосовувалась одна із схем комплексного лікування. Ознаками агресивності холестеатомного



процесу вважалися активний холестеатомний процес із постійною гноєтечею або з частими періодами отореї (до 3-6 разів на рік), вираженими ознаками каріо-некротичного процесу в межах скроневої кістки за клінічними та радіологічними даними, наявність патогенної мікробної флори в секреті з середнього вуха з обмеженим спектром антибактеріальної чутливості, значне підвищення ензиматичної активності досліджуваних ферментів як в секреті з середнього вуха, так і в перифокальних тканинах середнього вуха і холестеатомному матриксі, наявність інвазивної форми холестеатоми. І групу склали 136 пацієнтів на ХГСО із холестеатомою, котрі були проліковані за розробленими нами схемами лікування. Хворі були розподілені на три підгрупи в залежності від перебігу процесу, активності холестеатоми та даних радіологічних досліджень – Ia (n=54), котрі були проліковані за схемою 1; Ib (n=61) – проліковані за схемою 2; Ic (n=21) – за схемою 3. Під час проведення операції із видаленням холестеатоми у всіх пацієнтів визначалася її анатомопатологічна форма - у 112 визначалася інкапсульована форма холестеатоми, у 24 – інвазивна форма. Контрольну групу склали 60 пацієнтів на хронічний гнійний середній отит з холестеатомою, вибір способу оперативних втручань в котрих базувався на основних принципах отомікрохірургії вуха та даних радіологічних досліджень (24 хворим проведено закритий варіант тимпаноластики та 36 – відкритий варіант тимпаноластики, у 21 з котрих виконана мастоїдоластика). Морфологічні та функціональні результати комплексного лікування оцінювали в динаміці лікування (136 пацієнтів) та 60 пацієнтів контрольної групи.

При проведенні оцінки морфологічного результату комплексного лікування враховувалися дані отомікроскопічного дослідження – стан операційної порожнини, фасціального клаптя, наявність або відсутність виділень з вуха, терміни повного закінчення процесу епідермізації трепанаційної порожнини, наявність або відсутність рецидивної або резидуальної холестеатоми. В терміни 6-8-12-14 місяців після сануючого етапу операції хворим проводився наступний етап хірургічного втручання, метою якого була необхідність ревізії порожнини з подальшим виконанням етапних функціонально-реконструктивних втручань з відновленням осигулярного механізму середнього вуха та покращення функціональних результатів. З метою виявлення резидуальної холестеатоми 106 пацієнтам виконували МРТ головного мозку в режимі дифузійно-зважених зображень. При виявленні рецидивної або резидуальної холестеатоми проводилася санація операційної порожнини, застосовувалася одна із розроблених схем лікування, оцінювався макроскопічний стан виявленої холестеатоми, проводилося біохімічне ензиматичне дослідження секрету з середнього вуха, холестеатомного матриксу та підлеглої кісткової тканини, а також електронно-мікроскопічне дослідження резидуальної холестеатоми.

За даними клінічних та отомікроскопічних досліджень повна епідермізація фасціального клаптя у хворих Ia (n=34) та Ib груп (n=61), пролікованих за схемами 1 та 2, та у хворих контрольної групи, яким було проведено

закритий варіант тимпанопластики (n=24) спостерігалась в терміни 4-6 тижнів після оперативного втручання. У 20 пацієнтів з групи Ia, котрим виконана консервативно радикальна мастоїдотомія (n=14) та відкритий варіант тимпанопластики (n=6) повна епідермізація операційної порожнини та фаціального клаптя спостерігалася через 7-8 тижнів. У хворих з групи Ic, пролікованих за схемою 3, з частковою мастоїдопластиком (n=12) повна епідермізація трепанаційної порожнини спотерігалася через 7-9 тижнів – у 9 пацієнтів (75 %), через 12 тижнів – у 2 пацієнтів (16,6 %), а у 1 пацієнта з інвазивною холестеатомою протягом 6 місяців повної епідермізації так і не відбулося, що потребувало виконання реоперації. У 9 пацієнтів Ic групи, котрим виконувався закритий варіант тимпанопластики, повна епідермізація неотимпанальної мембрани спостерігалася в ті ж терміни, що і в пацієнтів Ib групи, котрі були проліковані за схемою 2 та котрим для видалення холестеатоми виконувався закритий варіант тимпанопластики. У хворих контрольної групи, яким було виконано відкритий варіант тимпанопластики повна епідермізація операційної порожнини у 9 пацієнтів відбулася в терміни 7-8 тижнів, у 22 пацієнтів – через 12-15 тижнів, у 3 пацієнтів – після 15 тижня, а у 2 пацієнтів виникла хвороба трепанаційної порожнини із звуженням входу в трепанаційну порожнину та необхідності проведення меатоконхопластики з частковою облітерацією операційної порожнини.

У 19 пацієнтів (13,9 %) I групи під час проведення ревізії в терміни 6-14 місяців було виявлено резидуальну холестеатому: у 11 пацієнтів Ib групи та у 8 пацієнтів з Ic групи. При обстеженні цих хворих у віддаленому періоді повторна рецидивна або резидуальна холестеатома виявлена у 3 пацієнтів (2,2 %) у вигляді обмежених розмірів холестеатомної перлини. У всіх цих випадках повторної холестеатоми була неактивна за даними біохімічних ензиматичних та електронно-мікроскопічних досліджень.

При оцінці клінічних та морфологічних результатів сануючих операцій у хворих контрольної групи second-look – операції були виконані у всіх 24 пацієнтів після 1 етапу закритого варіанту тимпанопластики у терміни 6-14 місяців після першої операції та у 11 (45,8 %) з них інтраопераційно виявлено рецидивну або резидуальну холестеатому. Під час виконання оссикулопластики у хворих контрольної групи у віддаленому періоді резидуальна холестеатома виявлена у 9 пацієнтів (15 %).

II групу склали 94 пацієнта на ХССО з РК. При розподілі досліджуваних хворих на групи враховувались: форма ретракційної кишені, стадії її розвитку та дані про здатність до самоочищення. За цими критеріями пацієнти були розподілені на три підгрупи. Першу підгрупу - IIa (n=21) склали пацієнти із наявністю нефіксованих, мобільних РК із локалізацією як у *pars flaccida* так і *pars tensa*. Другу підгрупу IIb (n=25) склали хворі із фіксованими РК різної топографічної локалізації із можливістю контролювати кишеню під мікроскопом та елементами часткової втрати здатності цих кишень до самоочищення. Третю підгрупу IIc (n=48) склали

пацієнти с фіксованим неконтрольованими РК із повністю втраченою здатністю до самоочищення (передхолестеатома) та формуванням грануляцій. Контролем слугували пацієнти на ХССО з ретракційними кишнями (n=10) – мобільними, контрольованими із здатністю до самоочищення із нормальним слухом, за якими протягом року проводився динамічний нагляд. Всім хворим на першому етапі лікування проводилися заходи, які могли покращити функцію слухової труби – виконувалася септопластика, лазерна вазотомія нижніх носових раковин, тонзилектомія, аденотомія. У окремих хворих проводилося консервативне лікування риносинуситу та алергічної риносинусопатії.

За топографічним критерієм у 37 % досліджуваних хворих спостерігалася РК *pars flaccida*, а у 63 % - РК *pars tensa*. Тимпанопластика проводилася відстрочено в терміни від 1 до 6 тижнів після першого етапу лікування (ліквідації причин дисфункції слухової труби). У хворих Па групи із відсутністю блока адитуса (за даними СКТ скроневих кісток) виконувалося лікування за схемою, яка включала виконання тимпаностомії з ендомеатальною тимпанопластиком. В якості пластичного матеріалу для відновлення барабанної перетинки використовувався хрящовий аутоотрансплантат козелка та охрястя. У хворих Пб та Пс груп пацієнти проліковані за схемами, що включали виконання закритого або відкритого варіантів тимпанопластики із використанням аутохряща, охрястя або фаціального аутоотрансплантату, укріпленого аутохрящем. При виконанні закритого варіанту тимпанопластики при наявності блока адитусу виконували оригінальний спосіб лікування - мастоїдотомію із збереженням задньої кісткової стінки зовнішнього слухового проходу та збереженням або відновленням латеральної стінки аттика, задню аттикотомію та задню тимпанотомію з метою відновлення нормального газообміну в задніх відділах барабанної порожнини. До задніх відділів аттика та до ретротимпанума підводилися дренажні трубки, через котрі в післяопераційному періоді протягом 7 діб вводили розчин аprotиніну в дозі 1,0 мл (10 000 АТрО). В нижній кістковій стінці зовнішнього слухового проходу за допомогою електричних борів формувалася канавка, в яку вкладали субанулярно вентиляційну тефлонову Т-трубку для подовженої вентиляції середнього вуха та залишали її на 6 місяців. При наявності малого склерозованого або диплоетичного соскоподібного відростку з розповсюдженням РК в ретротимпанум, видалялася задня кісткова стінка по ходу розповсюдження РК, видалялася РК, а задня кісткова стінка відновлювалася аутокістковим або аутохрящовим трансплантатом.

При проведенні порівняння активності протеїназ в ретракційних кишнях на різних стадіях їх розвитку і оточуючих кісткових структурах у хворих на ХССО з такими в холестеатомі і кістковій тканині хворих на ХГСО встановлено наступне: активність різних за специфічністю дії протеолітичних ферментів залежала від об'єкту дослідження - вона найменша в контрольованій, фіксованій, але здатній до самоочищення РК (Пб

група) порівняно з такою неконтрольованою, фіксованою РК із втраченою здатністю до самоочищення (передхолестеатома) (Пс група) і холестеатоною у хворих на ХГСО. Більш виражені зміни щодо активності калікреїну та ПРА відмічено у Пс групі хворих (РК із формуванням передхолестеатоми), які перевищували в 1,9 і 1,6 разів відповідно показники Пб групи хворих та становили  $(183,0 \pm 35,0)$  нмоль п-НА/год·мг білка та  $(30,0 \pm 6,8)$  нмоль аргініну/хв·мг білка проти  $(95,0 \pm 16,6)$  нмоль п-НА/год·мг білка ( $p < 0,05$ ) та  $(19,0 \pm 6,0)$  нмоль аргініну/хв·мг білка ( $p < 0,01$ ) відповідно і незначно відрізнялися від таких в холестеатомі групи пацієнтів на ХГСО з холестеатоною. Встановлено, що активність калікреїну, ПРА і еластази в кістковій тканині, що контактувала з фіксованими, контрольованими, із здатністю до самоочищення РК (Пб група), була меншою відповідно в 1,5; 2,8 і 3,9 разів порівняно з такою при неконтрольованих, із втраченою здатністю до самоочищення, РК (Пс група). Показники протеолітичного потенціалу кісткової тканини, що знаходилася в тісному контакті з РК і холестеатоною, мало відрізнялися, але вони в декілька разів перевищували такі у контрольній групі хворих (без холестеатоми і РК).

Функціональні результати проведеного лікування оцінювали у пацієнтів обох груп у терміни 6-14 місяців та у віддаленому періоді: 36-48 місяців у пацієнтів I групи та 24-36 місяців у пацієнтів II групи. У пацієнтів I групи встановлено середньостатистичне зменшення величини КПІ у діапазоні частот 0,5-4,0 кГц на 10-15 дБ після лікування в осіб із I та II ст. зниження слуху, а в осіб із III ст. - на 20-25 дБ, що вказує на покращення звукопровідної функції внаслідок поєднання сануючих операцій з реконструктивними слуховідновлювальними етапами. Зокрема, в осіб Ia групи із I ст. зниження слуху до лікування КПІ складав  $(28,5 \pm 2,8)$  дБ, а після комплексного лікування у віддаленому періоді –  $(15,1 \pm 0,5)$  дБ. В осіб із III ст. зниження слуху до лікування інтервал становив  $(56,1 \pm 0,7)$  дБ, а після комплексного лікування у віддаленому періоді становив  $(36,1 \pm 0,7)$  дБ. У пацієнтів II групи у віддаленому періоді після тимпанопластики відмічено достовірне покращення слуху по повітряній провідності, як у діапазоні  $(0,125-2,0)$  кГц, так у діапазоні високих частот  $(3,0-8,0)$  кГц. Величини порогів по кістковій провідності у досліджуваних пацієнтів у терміни (6-14) місяців після лікування змінилися незначно у діапазоні всіх досліджуваних частот та є статистично недостовірними, що свідчить про те, що звукосприймальна функція внутрішнього вуха після оперативних втручань у цих термінах після операції відповідає доопераційному рівню, тобто не порушена. Встановлено, що величини КПІ у цієї групи пацієнтів по всьому діапазоні досліджуваних частот через (6-14) місяців після лікування достовірно зменшилися та залишалися стабільними у віддаленому періоді спостережень.

При оцінці стану вестибулярного аналізатора у хворих обох досліджуваних груп встановлена вестибулярна дисфункція за типом периферичного вестибулярного синдрому за класифікацією І.Б.Солдатова та

співавт. (1980). У пацієнтів I групи - явища гіперрефлексії I та II ст. у 70 випадках, а у 66 осіб – явища гіпорефлексії експериментального ністагму. У пацієнтів II групи – у 59 осіб відмічалась гіперрефлексія, у 35 осіб – гіпорефлексія експериментального ністагму.

Окремі показники постобертального експериментального ністагму при гіперрефлексії у осіб Ia, Ib та Ic після використання схем комплексного лікування у ранні строки мали достовірну тенденцію до нормалізації. Зокрема, тривалість постобертального ністагму при гіперрефлексії до лікування в осіб трьох підгруп становила відповідно  $(45,0 \pm 1,0)$  с;  $(51,5 \pm 1,8)$  с та  $(54,7 \pm 1,1)$  с, а після комплексного лікування відповідно –  $(30,0 \pm 1,0)$ ;  $(42,8 \pm 1,5)$  с та  $(42,5 \pm 1,3)$  с ( $p < 0,01$ ). Аналіз результатів показав, що через 1 місяць після лікування з використанням схем комплексного лікування погіршення вестибулярної функції як за показниками статико-кінетичної рівноваги, так і за показниками окремих параметрів вестибулярних реакцій при обертотій стимуляції не відмічено. У віддалених строках після комплексного лікування (36-48 міс.) відмічена нормалізація статичної та кінетичної рівноваги, а також окремих показників експериментальних вестибулярних реакцій.

Показники постобертального експериментального ністагму склали в Па групі  $(48,5 \pm 2,0)$  с; в Пб -  $(46,5 \pm 1,1)$  с; в Пс -  $(49,3 \pm 1,3)$  с. У терміни (6-14) місяців після лікування окремі показники постобертального ністагму мали достовірну тенденцію до нормалізації та склали в Па групі  $(40,0 \pm 1,5)$  с ( $p < 0,01$ ); в Пб -  $(39,8 \pm 1,6)$  с ( $p < 0,01$ ); в Пс -  $(38,1 \pm 1,5)$  с ( $p < 0,01$ ). Аналогічні зміни у бік нормалізації відмічено при статистичному аналізі кінетичної рівноваги, а саме, величин показників тестів Фукуда як при гіперрефлексії, так і при гіпорефлексії. У віддаленому періоді (24-36 місяців) встановлено достовірне покращення гостроти слуху за рахунок відновлення звукопровідної функції структур середнього вуха та збереження звукосприймальної функції внутрішнього вуха, а також покращення або нормалізацією вестибулярної функції як за даними статико-кінетичних тестів, так і за основними параметрами експериментальних вестибулярних реакцій.

При обстеженні 27 пацієнтів із вродженою холестеатою (ВХ) скроневої кістки у 22 (81,5 %) пацієнтів визначався закритий тип ВХ (інкапсульована форма), відкритий тип (інвазивна форма) - у 5 пацієнтів (18,5 %). У 16 пацієнтів ВХ візуалізувалася в ділянці задньо-верхнього квадранту за цілою неушкодженою барабанною перетинкою.

За результатами СКТ скроневи́х кісток пневматизований соскоподібний паросток визначався у 24 (88,9 %) пацієнта, диплоетичний – у 3. У 11 пацієнтів (40,7 %) ВХ обмежено займала барабанну порожнину, ретротимпанум та аттик, причому в значній кількості випадків визначався закритий тип холестеатоми (інкапсульована форма). При інкапсульованій ВХ кондуктивна приглухуватість зустрічалася у 19 пацієнтів (70,4 %), тиск

та розпирання у вусі – у 15 (55,5 %). При інвазивній ВХ – у всіх пацієнтів визначалася кондуктивна приглухуватість.

Результати біохімічних досліджень щодо ензиматичної активності холестеатомного матриксу та підлеглої до нього кісткової тканини наведені в табл. 4.

Таблиця 4

Активність протеїназ в холестеатомному матриксі та кістковій тканині пацієнтів із вродженою та набутою холестеатомою.

Об'єкт дослідження	Активність калікреїну, нмоль п-НА/год·мг білка	Активність еластази, нмоль п-НА/год·мг білка
<b>Вроджена холестеатома:</b> матрикс кістка	45,0 ± 13,8 p<0,001 146,0 ± 49,0	4,0 ± 1,5 p<0,001 9,8 ± 2,3
<b>Набута холестеатома:</b> матрикс кістка	150,0 ± 24,0 209,0 ± 31,0	19,0 ± 3,0 20,0 ± 3,5
<b>Контроль</b> Хворі на ХГСО, мезотимпанит: Кістка	0-20	-

*Примітка.* p – достовірність відмінностей між показниками в групі із вродженою та набутою холестеатомою.

Доведена різниця в активності протеїназ у пацієнтів із ВХ та набутою холестеатомою - активність калікреїна (К.Ф. 3.4.21.31) та еластази (К.Ф.3.4.21.36 (37)) в холестеатомному матриксі хворих із ВХ в 3,3 та 3,5 разів була нижчою, ніж активність цих ферментів у пацієнтів із набутою холестеатомою на фоні ХГСО (див. табл. 4). Аналогічна закономірність, але менш виражена, відмічалася і в кістковій тканині обох груп пацієнтів: активність калікреїну та еластази в 1,4 та 2 рази знижена у пацієнтів із ВХ в порівнянні із такою у пацієнтів з набутою холестеатомою (див. табл. 4). Результати клінічного обстеження, котрі свідчать про менш агресивний перебіг захворювання при ВХ співпадають із результатами біохімічних досліджень: активність калікреїну та еластази – протеолітичних ферментів, що беруть участь в деградації кісткових структур середнього вуха, була більш низькою у пацієнтів з ВХ. Механізм деструкції підлеглих кісткових

структур, за результатами отриманих нами біохімічних досліджень, пояснюється механічним тиском вмісту холестеатомного міхура, а не є наслідком ензиматичної активності холестеатомного матриксу.

При обстеженні 11 пацієнтів із холестеатомою зовнішнього слухового проходу (ХЗСП) були розподілені за стадіями (Naim et al., 2005) та складала 5 пацієнтів із стадією I, 5 пацієнтів із стадією II, 2 пацієнта із стадією III. Жодного пацієнта із стадією IV в досліджуваній групі пацієнтів не спостерігалось. Оторея, приглухуватість та біль у вусі відмічалися у всіх пацієнтів. У 9 пацієнтів спостерігалось ураження нижньої кісткової стінки зовнішнього слухового проходу, у 2 пацієнтів – поєднане ураження нижньої та задньої кісткових стінок. Встановлені причини виникнення ХЗСП: у 6 випадках – ХЗСП виникла спонтанно (первинно набута), в 2 випадках – в анамнезі перелом скроневої кістки, в 2 випадках – вірогідно ятрогенна (тимпанопластика в анамнезі), у 1 пацієнта були екзостози зовнішнього слухового проходу. Лише 1 пацієнт вказував на наявність в анамнезі випадку з розвитком дифузного зовнішнього отиту. У всіх випадках спостерігався одnobічний процес. Встановлено високий ензиматичний потенціал при ХЗСП секреті із зовнішнього слухового проходу та підлеглій кістковій тканині, показники активності достовірно не відрізнялися від такої при агресивній інвазивній холестеатомі.

При обстеженні 25 пацієнтів із холестеатомою піраміди скроневої кістки встановлено, що ензиматична активність відповідає її походженню – ВХ (неактивна) або набута (активна, агресивна).

При дослідженні фрагментів підлеглої до холестеатоми кістки за допомогою метода інфрачервоної спектроскопії встановлено, що у випадках з інкапсульованою холестеатомою відносно зменшення фосфатів пов'язано із зниженням інтенсивності полоси  $1030\text{ см}^{-1}$ , в окремих випадках аж до її зникнення, а збільшення інтенсивності полос в зоні білків обумовлено підвищенням вмісту амідних груп I, II, III. У випадках з інвазивною холестеатомою спостерігалось повне руйнування оксиапатиту з переходом останнього в монофосфат, внаслідок чого в спектрі з'являлася чітка полоса в ділянці  $880\text{ см}^{-1}$ .

Встановлено особливості будови кісткової тканини на ультраструктурному рівні у хворих з інкапсульованою та інвазивною формами холестеатоми середнього вуха. Для кісткової тканини інкапсульованої холестеатоми характерною була наявність остеобластів – клітин, які секретують кістковий матрикс та їх попередників - остеогенних клітин з чіткою ультраструктурною організацією ядра і цитоплазми. Нерідко виявлялися розрідження навколо зовнішньої ядерної мембрани. В той же час остеокласти інкапсульованої та інвазивної форм холестеатоми за своєю структурною організацією і активністю відрізнялись. Так, остеокласти інкапсульованої холестеатоми безпосередньо контактували з поверхнею кістки. Хроматин в ядрах розташовувався дифузно по всій каріоплазмі і

тільки невеличкі глибки гетерохроматину виявлялись перинуклеарно. В ядрах остеокластів інвазивної холестеатоми виявлялася конденсація хроматину в перинуклеарному просторі, хаотичне розміщення колагену та уламків резорбованої кісткової тканини. Остеоцити в кістковій тканині інкапсульованої холестеатоми мали, як правило, нормальну будову, а в цитоплазмі інвазивної холестеатоми остеоцити мали витягнуту форму з деструктивними елементами.

При ультраструктурному дослідженні різних видів та форм РК встановлена в більшій або меншій ступені виражена атрофія lamina propria. У пацієнтів із клінічно визначеними фіксованими неконтрольованими РК із повністю втраченою здатністю до самоочищення та формуванням передхолестеатоми в досліджуваному матеріалі визначалися кератиноцити з кератинолітичною активністю в бік підлеглої кісткової тканини та ознаками запалення поряд розташованої слизової оболонки барабанної порожнини. Сквामозний епітелій (ектодермального походження) та слизова оболонка внутрішньої поверхні неповноцінної барабанної перетинки (ендодермального походження) знаходяться поряд, контактуючи напряму один з одним із повною відсутністю сполучнотканинного шару, в нормі представленого фібробластами. При проведенні кореляції із клінічними знахідками такі електронно-мікроскопічні характеристики більш вираженими були у пацієнтів із фіксованими неконтрольованими РК. У хворих з фіксованими контрольованими кишнями подібні зміни носили локальний острівчастий характер. При дослідженні матеріалу відмічалася локальна дезінтеграція із витонченням та розволокненням lamina propria барабанної перетинки. При дослідженні підлеглої кісткової тканини у пацієнтів із фіксованою неконтрольованою РК (стінки патологічної порожнини, елементи зруйнованих слухових кісточок) в стереомікроскопі, майже у всіх хворих виявлялись виражені ерозивні зміни як по краю кістки, так і в ділянці кровоносних судин і, лише в випадках із фіксованими контрольованими РК, спостерігалися незначні ерозивні зміни.

## **ВИСНОВКИ**

У роботі наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуальної наукової проблеми сучасної оториноларингології - підвищення ефективності лікування хворих із передхолестеатомними станами (ретракційними кишнями) та холестеатомою скроневої кістки на підставі встановленої ролі протеолітичних ферментів в генезі кісткової деструкції та розробки і використання, у зв'язку з цим, схем комплексного лікування хворих з холестеатомою з подальшим об'єктивним контролем у визначенні резидуальної холестеатоми.

1. Встановлено високу активність протеолітичних ферментів: еластази, трипсиноподібних протеїназ, калікреїну, активатора протеїназ урокіназного типу, катепсину В в секреті з середнього вуха, слизовій



оболонці антромастоїдільної порожнини та кістковій тканині у хворих на хронічний гнійний середній отит з холестеатомою порівняно з активністю цих ферментів у пацієнтів на хронічний гнійний середній отит без холестеатоми.

2. Вперше встановлено, що при інвазивній (більш агресивній) формі холестеатоми активність катепсину В в секреті з середнього вуха перевищувала в 3,7 рази аналогічний показник при інкапсульованій (менш агресивній) формі та становила  $(83,0 \pm 10,0)$  п-НА/(год·мг білка) проти  $(22,5 \pm 4,3)$  ( $p < 0,01$ ) відповідно, а в холестеатомному матриксі – перевищувала в 4 рази. Визначення катепсину В в секреті з середнього вуха хворих на ХГСО з холестеатомою на передопераційному етапі може вважатися біохімічним маркером (показником) активності холестеатомного процесу.
3. Вперше встановлено, що ретракційні кишені у хворих на хронічний середній отит мають високий ензиматичний потенціал, а фіксовані їх форми характеризуються деструктивним впливом на підлеглу кісткову тканину. Деструктивна активність при фіксованих неконтрольованих ретракційних кишнях із втраченою здатністю до самоочищення прирівнюється до активності агресивної інвазивної холестеатоми середнього вуха.
4. Вперше доведено, що вроджена холестеатома середнього вуха характеризується низькою ензиматичною активністю та повільним клінічним перебігом. Патогенетичний механізм деструкції підлеглої кістки в цих випадках пояснюється механічним тиском вмісту холестеатомного мішка на підлеглу кістку, що призводить до її атрофії.
5. Інтралабірінтні вроджені холестеатоми характеризуються низькою ензиматичною активністю, клінічний перебіг характеризується повільністю, ензиматична активність відповідає активності вродженої неактивної холестеатоми. Інтралабірінтні набуті холестеатоми характеризуються поліморфними клінічним перебігом, ензиматична активність відповідає анатомопатологічній формі холестеатоми.
6. Встановлено, що холестеатоми зовнішнього слухового проходу як первинно набуті, так і ятрогенні, характеризуються високим ензиматичним потенціалом, що потребує видалення шкіри, проведення широкої каналопластики з наступною пересадкою вільного шкірного трансплантату по Тиршу. Клінічні прояви характеризуються отореєю та кістковою деструкцією.
7. Встановлено гальмівний вплив поліфункціонального інгібітора протеолітичних ферментів (апротиніну) в умовах *in vitro* - на активність калікреїну в холестеатомному матриксі і перифокальних тканинах середнього вуха, а також на активність калікреїну та еластази з секрету середнього вуха. При цьому дозозалежне гальмування активності ферментів інгібітором (активності калікреїну і еластази) в секреті з середнього вуха хворих було більш вираженим по

відношенню до калікреїну: інактивацію активності калікреїну на 82 % та еластази на 65 % викликало 100 АТрО. Найбільше пригнічення активності калікреїну в холестеатомному матриксі і кістковій тканині визначали під впливом 100 АТрО, воно становило відповідно 96-98 %. Калікреїн слизової оболонки в присутності 100 АТрО інактивувався на 80 %.

8. Розроблено схеми комплексного лікування хворих, де схема 1 включала в себе інтраопераційне введення (при закритих та відкритих варіантах тимпаноластики, модифікованій радикальній мастоїдектомії) місцево в операційну порожнину розчину апротиніна в дозі 2 мл (20 000 АТрО), а схема 2 - інтраопераційне введення розчину апротиніну, а протягом 7 діб в післяопераційному періоді введення в операційну порожнину через дренажні трубки розчину апротиніну в дозі 1 мл (10 000 АТрО). У хворих із агресивною інвазивною холестеатомою застосовувалася схема 3, що включала в себе схему 2 з подальшим внутрішньом'язовим введенням 500 000 ОД розчину інтерферону протягом 7 діб.
9. Застосування розроблених схем комплексного лікування дозволило знизити відсоток розвитку рецидиву холестеатоми в терміни 6-14 місяців після операції у хворих основної групи майже в три рази в порівнянні із даними хворих контрольної групи, яка визначалася у 19 пацієнтів (13,9 %) та 11 пацієнтів (45, 8%) відповідно, а у віддаленому періоді визначалася у 3 пацієнтів (2,2 %) основної групи та 9 пацієнтів (15 %) контрольної групи.
10. Удосконалено методи хірургічного лікування хворих із фіксованими ретракційними кишнями, сутність яких включає в себе виділення та видалення всієї ретракційної кишені та підлеглої до неї кістки з одночасним відновленням барабанної перетинки з використанням щільного комбінованого аутотрансплантату (аутофасціального та аутохрящового) та прокладанням субанулярно вентиляційної трубки в сформованому кістковому тунелі під шкірою нижньої стінки зовнішнього слухового проходу.
11. Доведено, що використання магнітно-резонансної томографії в режимі DWI в поєднанні з високорозрішуючою СКТ скроневих кісток зі специфічністю 98 % дозволяє визначати як первинну, так і резидуальну холестеатоми.
12. Характерними ультраструктурними ознаками фіксованої контрольованої РК є наявність розволокнення колагенових та еластичних волокон без явищ їх перериву, а фіксованої неконтрольованої РК - наявність рваних колагенових волокон, утворення грануляційного валу з явищами активного ангиогенезу, що свідчить про передхолестеатомний стан і приводить до руйнування підлеглої кістки.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Визначення активності катепсину В в секреті з середнього вуха хворих на ХГСО з холестеатомою на поліклінічному етапі дозволяє встановлювати активність холестеатомного процесу та пришвидшувати терміни проведення хірургічного лікування.
2. Для запобігання розвитку вторинної резидуальної холестеатоми слід застосовувати схеми комплексного лікування хворих на ХГСО з холестеатомою із включенням в них ПППФ (апротиніна) та препаратів, котрі пригнічують явища гіперпроліферації кератиноцитів та ангиогенезу (інтерферону).
3. При проведенні СКТ скроневих кісток для отримання найбільш інформативної проекції при оцінці стану «темних місць» скроневої кістки слід використовувати аксіальну проекцію для оцінки стану кісткового вічка слухової труби та початкових відділів її кісткового відділу, ретротимпанальних просторів, тимпанальної та лабіринтної частини каналу лицевого нерву. Коронарна (фронтальна) проекція є найбільш інформативною для оцінки стану переднього аттика, ділянки колінчастого вузла лицевого нерва, синодурального кута, перифаціальних та термінальних клітин при клітинній будові соскоподібного паростка.
4. У пацієнтів з фіксованими РК слід застосовувати оригінальний спосіб хірургічного лікування, який полягає у застосуванні більш щільного тимпанального трансплантату, який складається з хрящової пластинки та фасції скроневого м'язу з одночасними прокладанням субанулярно вентиляційної трубки для пролонгованої вентиляції середнього вуха. При фіксованих РК із ознаками кісткової деструкції додатково місцево слід вводити ПППФ (апротинін).
5. *Визначення як первинної, так і повторної рецидивної та резидуальної холестеатоми із високим відсотком чутливості та специфічності можливо при використанні високорозрішуючої СКТ в поєднанні з проведенням МРТ головного мозку в режимі дифузійно зважених зображень, що особливо інформативно після раніше проведеної мастоїдопластики із використанням різного за щільністю облітеруючого матеріалу.*
6. В разі відсутності рецидиву холестеатоми, за даними МРТ головного мозку в режимі дифузійно-зважених зображень, запобігатиме виконання традиційних повторних second-look операції з метою ревізії операційних порожнин.

## СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### *Міжнародні наукометричні бази та іноземні видання:*

1. Mogylyivska N., Voytsehovsky V., Soushko Yu., Borysenko O., Srebnyak I. Observation of sensitiveness to antibiotics of microorganisms isolated at chronic suppurative otitis media // Folia Otolaryngologica. – Vol.17. - № 3. – 2011. – P. 13-17. *(Особисто здобувачем проведено відбір хворих, клінічні дослідження та статистична обробка отриманих результатів).*
2. Сребняк И.А. Новые подходы в лечении пациентов с хроническим гнойным средним отитом с холестеатомой // Российская оториноларингология. - № 3 (58). – 2012. – С. 111-115.
3. Сребняк И.А. Энзиматическая активность в ретракционных карманах у пациентов хроническим средним отитом // Российская оториноларингология. - № 5 (60). – 2012. – С. 117-120.
4. Сребняк И.А. Обоснование показаний в лечении пациентов с ретракционными карманами // Отоларингология. Восточная Европа. - № 1. – 2015. – С. 62-70.
5. Srebniak I. Management of external auditory canal cholesteatoma // Folia Otolaryngologica. – Vol.17. - № 1. – 2015. – P. 6-10.

### *Фахові видання:*

6. Сребняк І.А. Місце комп'ютерної томографії вискової кістки при виборі способу хірургічного втручання у хворих на хронічний гнійний середній отит з холестеатомою / І.А. Сребняк // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - № 2. – 2003. – С. 74-78.
7. Сребняк И.А. Активность эластазы в биологических жидкостях и перифокальных тканях среднего уха у больных хроническим гнойным средним отитом / И.А. Сребняк, А.И. Кизим // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - № 6. – 2004. – С. 19-22. *(Особисто здобувачем проведено відбір хворих, клінічні дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів, формулювання висновків).*
8. Борисенко О.Н. Холестеатома пирамиды височной кости / О.Н. Борисенко, И.А. Сребняк, Ю.А. Сушко, М.В. Злый, В.В. Злый // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - № 1. – 2005. – С. 27-33. *(Особисто здобувачем проведено відбір хворих, клінічні дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів, формулювання висновків).*
9. Могилівська Н.М. Особливості мікрофлори у хворих на хронічний гнійний середній отит / Н.М. Могилівська, І.А. Сребняк, В.Г. Войцехівський // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - № 6. – 2006. – С. 40-48. *(Особисто здобувачем проведено відбір хворих, клінічні дослідження та статистична обробка отриманих результатів).*

10. Сребняк І.А. Дослідження активності катепсину В в біологічних рідинах та перифокальних тканинах середнього вуха у хворих на хронічний гнійний середній отит з холестеатомою. Повідомлення 1 / І.А. Сребняк, О.Й. Кизим // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - № 1. – 2007. – С. 12-15. *(Особисто здобувачем проведено відбір хворих, клінічні дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів, формулювання висновків).*
11. Кизим А.И. Исследование активности трипсиноподобных протеиназ и калликреина в холестеатоме и перифокальных тканях среднего уха у больных хроническим гнойным средним отитом / А.И. Кизим, И.А. Сребняк // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - № 5. – 2007. – С. 2-5. *(Особисто здобувачем проведено відбір хворих, клінічні дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів, формулювання висновків).*
12. Сушко Ю.А. Двусторонняя фистула улитки у больной хроническим гнойным средним отитом / Ю.А. Сушко, О.Н. Борисенко, И.А. Сребняк, А.Е. Педаченко, Ю.П. Терницкая, А.О. Скорохода // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - № 1. – 2008. – С. 70-72. *(Особисто здобувачем проведено аналіз літератури, клінічні дослідження, формулювання висновків).*
13. Сребняк И.А. Исследование компонентов фибринолиза в холестеатоме и перифокальных структурах среднего уха у больных хроническим гнойным средним отитом / И.А. Сребняк, А.И. Кизим // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - № 1. – 2010. – С. 32-35. *(Особисто здобувачем проведено відбір хворих, клінічні дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів, формулювання висновків).*
14. Могілівська Н.М. Зміни домінуючих груп мікроорганізмів у хворих на хронічний гнійний середній отит / Н.М. Могілівська, В.Г. Войцехівський, Ю.О. Сушко, О.М. Борисенко, І.А. Сребняк // Профілактична медицина. – № 1 (13). - 2011. – С.41-44. *(Особисто здобувачем проведено відбір хворих, клінічні дослідження, статистичний аналіз отриманих результатів, формулювання висновків).*
15. Сребняк І.А. Показники аудіометрії у хворих на хронічний секреторний середній отит з ретракційними кишнями до та після комплексного лікування / І.А. Сребняк // Вестник неотложной и восстановительной медицины. Том 14. - №1. – 2013. – С. 68-72.
16. Сребняк І.А. Вроджена холестеатома скроневої кістки: клініко-лабораторні кореляції / І.А. Сребняк // Вестник неотложной и восстановительной медицины. Том 15. - № 2. – 2014. – С.292-295.
17. Сребняк І.А. Тактика лікування пацієнтів при наявності холестеатоми на єдиному чуючому вусі / І.А. Сребняк // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - № 5. – 2014. – С. 22-26.
18. Сребняк І.А. Стан слухової функції у хворих на хронічний гнійний середній отит із холестеатомою до та після комплексного лікування / І.А. Сребняк // Вісник невідкладної і відновної медицини. Том 15. - № 4. – 2014. – С. 391-394.

19. Сребняк І.А. Клініко-лабораторні особливості холестеатоми середнього вуха в залежності від віку пацієнтів / І.А. Сребняк // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - № 6. – 2014. – С. 12-16.
20. Сребняк І.А. Активність протеїназ в ексудаті з середнього вуха та холестеатомі до та після комплексного лікування / І.А. Сребняк // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. - № 1. – 2015. – С. 14-20.

**Патенти та авторські свідоцтва:**

21. Пат. 51571 Україна, МПК (2009) А61В 17/00 А61Р 43/00. Спосіб лікування хронічного гнійного середнього отиту з холестеатомою / Ю.О.Сушко, І.А.Сребняк, О.Й.Кизим, О.М.Борисенко - № у 2009 14016; заявл. 31.12.2009; опубл. 26.07.2010, Бюл. №22. *(Особистий внесок дисертанта полягає в аналізі літератури, обстеженні та відборі хворих, формулюванні формули винаходу).*
22. Пат. 85555 Україна, МПК (2013) А61В 17/00. Спосіб лікування хворих на хронічний середній секреторний отит з ретракційними кишнями / Ю.О Сушко, І.А.Сребняк, Т.О.Шевченко - № у 2013 05997; заявл.14.05.2013; опубл. 25.11.2013, Бюл. № 22. *(Особистий внесок дисертанта полягає в аналізі літератури, обстеженні та відборі хворих, формулюванні формули винаходу).*

**Тези:**

23. Sribnyak I., Soushko Yu., Borysenko O. Petrous bone cholesteatoma // 4<sup>th</sup> International conference on malformation and rare tumors in head and neck, Bratislava, October 8-11, 2003. Abstract book. – P. 19.
24. Soushko Y., Borysenko O., Sribnyak I., Veremeenko K., Kizim A. Two cases of external ear canal cholesteatoma // Abstract book of 7th International Conference on Cholesteatoma & Ear Surgery ( 22-26 June 2004, The Hague, The Netherlands). - O-157. P. 40.
25. Борисенко О.Н., Сушко Ю.А., Сребняк І.А., Прокопенко Е.Е., Злий В.В. Холестеатома піраміди височної кости // Матеріали ІІІ Всеросійської научно-практичної конференції "Наука і практика в оториноларингології" (Москва, 16-17 листопада 2004 г.). - *Вестник оториноларингології* - 2004.- С. 172.
26. Веремеєнко К.Н., Сушко Ю.А., Кизим А.Й., Борисенко О.Н., Сребняк І.А. Изучение ферментных систем при холестеатоме среднего уха // матеріали Х з'їзд оториноларингологів України (22-25 травня 2005 р., Судак). *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* - 2005. - № 3-с. - С. 267-268.
27. Sribnyak I., Borysenko O., Soushko Y., Zlyi M., Zlyi V. Surgical strategy in petrous bone cholesteatoma. 3<sup>rd</sup> Baltic Otorhinolaryngology Congress. Abstract book. – 2005. - P. 23-24.
28. Soushko Y., Borysenko O., Kizim A., Srebniak I. Polyfunctional proteinases inhibitor influence on enzymatic activity in aural cholesteatoma (in

- vitro study) // *The Mediterranean Journal of Otolaryngology*. - 2008; Vol. 4, Suppl. 1 - P. 106.
29. Сушко Ю.А., Борисенко О.Н., Сребняк И.А., Кизим А.И., Скорохода А.О., Терницкая Ю.П. Диагностика и тактика лечения больных с врожденной холестеатомой височной кости (клинико-лабораторные корреляции) // *Материалы 3-го Национального конгресса аудиологов и 7-го Международного Симпозиума «Современные проблемы физиологии и патологии слуха»*, Суздаль, 26-28 мая 2009 г. – С. 212-213.
30. Міщанчук Н.С., Сушко Ю.О., Борисенко О.М., Сребняк І.А., Педаченко А.Є. Стан слухової та вестибулярної функції після комплексного (хірургічного та медикаментозного) лікування хворих на хронічний гнійний середній отит з холестеатомою у віддаленому післяопераційному періоді // *Матеріали традиційної щорічної осінньої конференції Українського наукового медичного товариства оториноларингологів «Фармакотерапія при захворюваннях ЛОР-органів. Сучасні методи лікування та реабілітації ЛОР-онкохворих»* (11-12 жовтня 2010, м. Івано-Франківськ). - *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* – 2010. - № 5-с. - С. 86-87.
31. Сушко Ю.А., Борисенко О.Н., Сребняк И.А., Кизим А.И., Прокопенко Е.Е., Джус В.Т. Холестеатома среднего уха в возрастном аспекте // *Материалы традиційної щорічної весняної конференції Українського наукового медичного товариства оториноларингологів «Діагностика та лікування хронічних захворювань ЛОР-органів»* (16-17 травня 2011, м. Одеса). - *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* - 2011. - № 3-с. - С. 211-212.
32. Сребняк И.А., Сушко Ю.А., Борисенко О.Н. Тактика лечения пациентов с хроническими секреторными средними отитами и ретракционными карманами // *Материалы 4-го Национального Конгресса аудиологов и 8-го Международного Симпозиума «Современные проблемы физиологии и патологии слуха»* (Суздаль, 29 ноября-1 декабря 2011). – 2011. - С. 186-188.
33. Сушко Ю.О., Борисенко О.М., Сребняк І.А. Тактика лікування пацієнтів при наявності холестеатоми або фіксованої ретракційної кишені на єдиначуючому вусі // *Матеріали щорічної традиційної весняної конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів «Фармакотерапія та хірургічні методи лікування в оториноларингології»* (19-20 травня 2014 р.). - *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* – 2014. - №3-с. - С. 162.
34. Сребняк І.А., Сушко Ю.О., Борисенко О.М., Скорохода А.О. Діагностична інформативність променевих методів дослідження холестеатоми скроневої кістки// *Матеріали XII з'їзду оториноларингологів України* (18-20 травня 2015 р.Ю м.Львів). – 2015. - С. 235.

## АНОТАЦІЯ

**Сребняк І.А.** *Сучасні підходи до діагностики та лікування хворих із передхолестеатомними станами та холестеатомною скроневої кістки. – Рукопис.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.19. – оториноларингологія. – ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка НАМН України», Київ, 2015.

Дисертація присвячена проблемі підвищення ефективності діагностики та лікування хворих із передхолестеатомними станами та холестеатомною скроневої кістки шляхом доповнення окремих аспектів патогенезу на основі клініко-ензимологічних, ультраструктурних та інструментальних досліджень і розробки нових підходів до лікування.

Матеріал, який представлено в даній роботі, отримано при дослідженні та лікуванні 259 пацієнтів із холестеатомною скроневої кістки (196 пацієнтів з набутою холестеатомною, 27 – з ВХ, 25 – з інтрапірамідною холестеатомною, 11 з ХЗСП) та 94 пацієнтів на ХССО з різними формами РК, котрі проліковані у відділенні мікрохірургії вуха та ото нейрохірургії ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С.Коломійченка НАМНУ».

За результатами роботи встановлено високу активність еластази, трипсиноподібних протеїназ, калікреїну, активатора протеїназ урокіназного типу, катепсину В в секреті з середнього вуха, холестеатомному матриксі та підлеглій кістковій тканині у хворих з холестеатомною. В секреті з середнього вуха встановлено біохімічний маркер активності холестеатоми – катепсин В, визначення котрого на поліклінічному етапі дозволить визначати терміни проведення хірургічних втручань. В умовах *in-vitro* встановлено гальмівний вплив ППФ (апротиніну) на активність калікреїну в холестеатомному матриксі і перифокальних тканинах середнього вуха. Розроблені та впроваджені в практику схеми комплексного лікування хворих з холестеатомною із включенням в них ППФ (апротиніну) та інтерферону, котрий пригнічує явища гіперпроліферації кератиноцитів та ангиогенезу. Встановлено високий ензиматичний потенціал у фіксованих РК та розроблено оригінальний спосіб їх лікування.

Доведена висока інформативність діагностики як первинної, вторинної, так і резидуальної холестеатоми при використанні СКТ скроневих кісток в поєднанні з МРТ в режимі дифузійно-зважених зображень. Специфічність дослідження складала 98 %.

Електронно-мікроскопічними дослідженнями визначено особливості будови підлеглої кісткової тканини при інкапсульованій та інвазивній холестеатомі, особливості будови фіксованих РК.

Клінічними та радіологічними дослідженнями доказано високу ефективність лікування хворих на ХГСО з холестеатомною при використанні



схем комплексного лікування та лікування хворих із передхолестеатомними станами (РК).

**Ключові слова:** хронічний гнійний середній отит з холестеатомою, ензиматична активність, катепсин В, ретракційні кишені, комп'ютерна томографія скроневих кісток, магнітно-резонансна томографія в режимі дифузійно зважених зображень, апротинін, інтерферон.

## АННОТАЦІЯ

**Сребняк І.А.** *Современные подходы диагностики и лечения пациентов с предхолестеатомными состояниями и холестеатомой височной. – Рукопись.*

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.19. – оториноларингология. – ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И.Коломийченко НАМН Украины», Киев, 2015.

Диссертация посвящена проблеме повышения эффективности диагностики и лечения пациентов с предхолестеатомными состояниями и холестеатомой височной кости путем дополнения отдельных аспектов патогенеза на основании клинико-энзимологических, ультраструктурных и инструментальных исследований с разработкой новых подходов в лечении.

Материал, который представлено в данной работе, получен при исследовании и лечении 259 пациентов с холестеатомой височной кости (196 пациентов с приобретенной холестеатомой, 27 – с врожденной холестеатомой, 25 – с интрапирамидной холестеатомой, 11 – с холестеатомой наружного слухового прохода) и 94 пациентов с ХССО и РК, которые были пролечены в отделении микрохирургии уха и отонейрохирургии ГУ ««Институт отоларингологии им. проф. А.И.Коломийченко НАМН Украины»».

В результате проведенных исследований установлено высокую активность эластазы, трипсиноподобных протеиназ, калликреина, активатора протеиназ урокиназного типа, катепсина В в секрете среднего уха, холестеатомном матриксе и подлежащей костной ткани у больных с холестеатомой. В секрете среднего уха выявлен биохимический маркер активности холестеатомы – катепсин В, определение которого на поликлиническом этапе позволяет определить активность холестеатомы и установить сроки проведения хирургического лечения. В условиях *in-vitro* под влиянием ПИПФ (апротинина) установлено дозозависимое угнетение активности калликреина в холестеатомном матриксе и перифокальных тканях среднего уха. Разработаны и внедрены в практику схемы комплексного лечения пациентов с холестеатомой с включением в них апротинина и интерферона.

Установлен высокий энзиматический потенциал в фиксированных РК, причем активность фиксированных неконтролируемых форм с утраченной способностью к самоочищению не отличалась от активности инвазивной холестеатомы. Разработан оригинальный способ хирургического лечения пациентов с РК с использованием плотного комбинированного тимпанального аутотрансплантата с одновременным прокладыванием субанулярной вентиляционной трубки для пролонгированной вентиляции среднего уха.

Доказана высокая информативность диагностики как первичной, вторичной, так и резидуальной холестеатомы при использовании СКТ височных костей и МРТ в режиме диффузионно-взвешенных изображений. Специфичность исследования составила 98 %.

Электронно-микроскопическими исследованиями определены особенности строения подлежащей костной ткани при инкапсулированной и инвазивной холестеатоме, особенности строения РК.

Клиническими и радиологическими исследованиями доказана высокая эффективность лечения пациентов с холестеатомой височной кости при использовании разработанных схем комплексного лечения и с ретракционными карманами после применения оригинального способа операции.

**Ключевые слова:** хронический гнойный средний отит с холестеатомой, энзиматическая активность, катепсин В, ретракционные карманы, компьютерная томография височных костей, магнитно-резонансная томография в режиме диффузионно взвешенных изображений, аprotинин, интерферон.

## SUMMARY

**Srebniak I.A.** *Modern approaches to diagnostic and treatment of patients with precholesteatoma status and temporal bone cholesteatoma. – Manuscript.*

Thesis for the degree of Doctor of Medical sciences. Speciality: 14.01.19 – Otorhinolaryngology. – The SI «Institute of Otolaryngology named after prof. O.S.Kolomyichenko of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2015.

Thesis is directed for improving the efficiency of diagnosis and treatment of patients with precholesteatoma status (retraction pockets) and temporal bone cholesteatoma through addition of certain pathogenetic aspects based on clinical, enzymatic, ultrastuctural and radiological features, optimization of diagnostic tests and development of new treatment approaches.

The material presented in this research composed of 259 patients with cholesteatoma (196 with acquired cholesteatoma, 27 – congenital cholesteatoma,

25 – intralabyrinth cholesteatoma, 11- external ear canal cholesteatoma) and 94 patients with precholesteatoma (retraction pockets).

Due to research high enzymatic activity in cholesteatoma matrix, perimatrix and adjacent bone even in fixed retraction pockets (RP) and close to it underlying bone was established and predicted disease aggressivity with bone destruction. Biochemical marker (high level of cathepsin B) of cholesteatoma aggressivity was established in middle ear discharge.

Polyfunctional proteolytic enzymes inhibitor (aprotinin) highly reduces cholesteatoma enzymatic activity in vitro study. These data permit to include polyfunctional proteinase inhibitor in the complex cholesteatoma treatment. Schemes of complex treatment the patients with cholesteatoma (surgery with aprotinin and interferon) were proposed and adopted in clinic to reduce the risk of residual cholesteatoma. After complex treatment residual cholesteatoma was found in 2,2 % in follow-up.

Original surgical approach in patients with fixed RP (tympanoplasty with reinforced tympanic membrane with simultaneous subannular ventilation T-tube in inferior external ear canal wall) demonstrated a high efficacy in follow-up.

MRI DWI demonstrated a high specificity in 98 % to evaluate a residual cholesteatoma in follow up. MRI DWI with CT scan determined to detect residual cholesteatoma after different types of mastoidoplasty and avoid to perform a second-look procedures for check reason.

**Key words:** chronic otitis media with cholesteatoma, enzymatic activity, cathepsin B, retraction pockets, CT scan, MRI DWI, aprotinin, interferon.

#### ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ І УМОВНИХ ПОСИЛАНЬ

ХГСО	-	хронічний гнійний середній отит
ХССО	-	хронічний секреторний середній отит
РК	-	ретракційна кишеня
ВХ	-	вроджена холестеатома
ХЗСП	-	холестеатома зовнішнього слухового проходу
КП	–	кісткова провідність
ПП	–	повітряна провідність
КПЗ	–	кістково-проведені звуки

ППЗ	–	повітряно-проведені звуки
КПІ	–	кістково-повітряний інтервал
СКТ	-	спіральна комп'ютерна томографія
МРТ	-	магнітно-резонансна томографія
DWI	-	дифузійно-зважені зображення
ЛСА	-	латеральна стінка аттика
дБ	–	децибел
ЦП	-	цистеїнові протеїнази
НП	-	нейтральні протеїнази
ТШП	-	трипсиноподібні протеїнази
n- НА	-	пара-нітроанілін
ППФ	-	поліфункціональний інгібітор протеолітичних ферментів
АТрО	-	антитриптичні одиниці