



ЛИТЕРАТУРА

1. Алешкин В. А., Новикова Л. И. Значение С-реактивного белка для диагностики и мониторинга острых и хронических инфекций // Мед. нов. – 1996. – № 5. – С. 7–12.
2. Вельков В. В. С-реактивный белок и липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A2: новые факты и новые возможности для диагностики и стратификации сердечно-сосудистых рисков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2009. – № 6 (31). – С. 28–33.
3. Использование новых диагностических критериев для характеристики воспалительного процесса при неспецифических заболеваниях легких / М. П. Потапнев [и др.]: метод. рекомендации. – Минск, 1998. – 17 с.
4. Мальцева Г. С., Уханова М. А., Тырнова Е. В. Клиническое значение определения ревматоидного фактора, С-реактивного белка, антистрептолизина-О у больных с хроническим тонзиллитом // Рос. оторинолар. – 2010. – № 4 (47). – С. 45–51.
5. Овчинников А. Ю., Панякина М. А. Острый риносинусит как следствие перенесенной ОРВИ. Рациональное применение системной антибактериальной терапии // Там же. – 2006. – № 5. – С. 61–65.
6. Пальчун В. Т. Предупредить хронизацию и осложнения острого воспаления ЛОР-органов // Вестн. оторинолар. – 2009. – № 2. – С. 4–6.
7. Сакович А. Р. Интоксикационный синдром при остром гнойном синусите: клинико-гематологическая оценка // Мед. панорама. – 2009. – № 9. – С. 102–104.
8. СОЭ и СРБ: что предпочтительней? / Ю. В. Первушин [и др.] // Лаборатория. – 2007. – № 1. – С. 14.
9. Титов В. Н. Диагностическое значение повышения уровня С-реактивного белка в «клиническом» и «субклиническом» интервалах // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 6. – С. 3–10.
10. Baumann H., Gauldie J. The acute phase response // Immunologie Today. – 1994. – N 2. – S. 74–80.

Сакович Андрей Ренардович – канд. мед. наук, доцент каф. болезней уха, горла, носа БГМУ. Республика Беларусь, Минск; тел.: +375-29-751-28-66.

УДК: 616.284-002.258

ЭНЗИМАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ В РЕТРАКЦИОННЫХ КАРМАНАХ У ПАЦИЕНТОВ ХРОНИЧЕСКИМ СРЕДНИМ ОТИТОМ

И. А. Сребняк

ENZYMATIC ACTIVITY IN RETRACTION POCKETS IN PATIENTS WITH CHRONIC OTITIS MEDIA

I. A. Srebniak

ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А. И. Коломийченко НАМНУ», Киев, Украина
(Директор – акад. НАМНУ, проф. Д. И. Заболотный)

В статье приводятся данные энзимологических исследований и их оценка при разных по форме, стадии и способности к самоочищению ретракционных карманах у пациентов с хроническими секреторными средними отитами. Выявлен высокий протеолитический потенциал у пациентов с фиксированными неконтролируемыми ретракционными карманами, которые утратили способность к самоочищению и могут считаться потенциальным предхолестеатомным процессом. Лечение пациентов на стадии ретракционных карманов, особенно в сочетании с хирургическим вмешательством, с одновременным применением ингибиторов протеиназ, позволит предупредить развитие холестеатомы.

Ключевые слова: ретракционный карман, хронический секреторный средний отит, холестеатома, хронический гнойный средний отит, протеазы.

Библиография: 14 источников.

Enzymatic activity data of tympanic membrane retraction pockets different types, forms, stades evaluated in patients with chronic secretory otitis media. High protheolytic potential was established in patients with fixed uncontrolled non-self-cleaning retraction pockets and might be proceed to precholesteatoma. Treatment of that category of patients should include not only surgical procedure but also simultaneous prescription of protease's inhibitor to avoid cholesteatoma development

Key words: retraction pocket, chronic secretory otitis media, cholesteatoma, chronic otitis media, proteases.

Bibliography: 14 sources



Несмотря на многочисленные работы по изучению патогенеза холестеатомы среднего уха, неразрешенными остаются первопричины и условия для ее развития, возможность альтернативного лечения пациентов с предупреждением развития рецидива заболевания. Известно, что в микроокружении холестеатомы отмечаются процессы хронического воспаления, активной пролиферации кератиноцитов, апоптоз, ангиогенез, что может приводить к деструкции костной ткани и приводит к развитию стойкой тугоухости, отореи, поражению лицевого нерва, инвалидизирующего головокружения, внутричерепных осложнений [3, 6, 8–10].

Одной из теорий развития холестеатомы считается теория дезорганизации среднего слоя барабанной перепонки на фоне дисфункции слуховой трубы с развитием ретракционных карманов и их адгезией с выступающими костными структурами (промонториум, длинный отросток наковальни, супраструктуры стремечка), которые находятся в барабанной полости. Стабильные формы ретракционных карманов (фиксированные РК) у пациентов с хроническим секреторным средним отитом большинством ученых считаются предхолестеатомным состоянием, а в случае отсутствия своевременных лечебных мероприятий приводят к развитию хронического гнойного среднего отита с холестеатомой [6, 8, 9, 12, 14].

Чаще всего холестеатома среднего уха бывает приобретенной (кроме случаев врожденной генуинной холестеатомы, которая относительно редко встречается). Возникает ряд вопросов относительно первого сигнала в развитии холестеатомы, выявлении факторов, которые приводят к прогрессированию ретракционных карманов и возникновению в них неконтролируемых прехолестеатомных состояний; участие в пролиферации кератиноцитов, а также возможности применения разных методов лечения пациентов с хроническими секреторными средними отитами и ретракционными карманами с учетом форм и стадий развития РК в целях предупреждения их развития или предупреждения возникновения рецидивов. Риск развития холестеатомы возрастает при наличии стабильного, фиксированного, неконтролируемого РК с нарушенной способностью к самоочищению. В этих случаях происходит дезорганизация барабанной перепонки, особенно анатомически ослабленных ее участков – ненатянутой части и задневерхнего квадранта натянутой части с адгезией слабых мест барабанной перепонки с выступающими костными структурами, расположенными в барабанной полости [4, 9, 13]. Чаще всего это наблюдается на уровне длинного отростка наковальни и супраструктур стремечка [3, 4, 6–8, 12].

Исходя из того что одной из теорий костной деструкции при холестеатоме среднего уха считается теория энзиматического остеолитизиса [4, 7, 9], а фиксированные ретракционные карманы контактируют с выступающими костными структурами барабанной полости и аттика, представляет интерес исследования активности протеиназ в РК.

Цель исследования. Сравнение активности протеиназа в ретракционных карманах на разных стадиях их развития и прилегающих костных структурах у пациентов с хроническим секреторным средним отитом (ХССО) с таковой в холестеатоме и костной ткани пациентов с хроническим гнойным средним отитом (ХГСО).

Пациенты и методы исследования. Объектом исследования явились гомогенаты ретракционных карманов и костной ткани пациентов с ХССО, костной ткани и холестеатомного матрикса пациентов с ХГСО с холестеатомой. Пациенты были разделены на три группы. В первую группу вошло 15 пациентов, у которых определялись фиксированные контролируемые самоочищающиеся РК. Вторую группу составили 16 пациентов, у которых определялись фиксированные неконтролируемые РК с утраченной способностью к самоочищению и формированием холестеатомы (ретракционная холестеатома). В третью группу вошли 30 пациентов с ХГСО с холестеатомой.

В работе применялись следующие биохимические методы. Суммарную активность трипсиноподобных протеиназ (ПРА) определяли по скорости расщепления протамин-сульфата и выражали в нмоль аргинина, который освобождался из субстрата за 1 мин 1 мг белка гомогенатов тканей [2]. Активность калликреина в объектах исследования определяли с помощью хромогенного трипептида-N-Val-Ley-Arg-паранитроанилида и выражали в наномолях паранитроанилина (*n*-НА)/(ч·мг белка) [2]. Активность эластазы исследовали модифицированным нами методом К. Н. Веремеенко и соавт. [1] с использованием хромогенного субстрата-Suc-(Ala)₃-паранитроанилида и выражали в наномолях паранитроанилина (*n*-НА)/(ч·мг белка). Белок определяли методом О. Lowry et al. [11].



Таблица 1

Активность протеолитических ферментов в ретракционных карманах пациентов с хроническим секреторным средним отитом и холестеатоме пациентов с хроническим гнойным средним отитом

Объект исследования	Активность калликреина, нмоль <i>n</i> -НА / ч · мг белка	Активность эластазы, нмоль <i>n</i> -НА / ч · мг белка	Активность трипсиноподобных про- теиназ, нмоль аргини- на/(мин · мг белка)
I. Пациенты с хроническим секреторным средним отитом, ретракционный карман фиксированный, контролируемый, самоочищающийся	95,0±16,6	12,0±4,4	19,0±6,0
II. Пациенты с хроническим секреторным средним отитом, ретракционный карман фиксированный, неконтролируемый с утраченной способностью к самоочищению и формированием холестеатомы	183,0±35,0 $p < 0,05$	16,0±3,8	30,0±6,8
III. Пациенты с хроническим гнойным средним отитом с холестеатомой	150,0±24,0	14,0±2,6	24,0±5,6
Примечание: p – достоверность разницы между показателями протеиназ в разных группах пациентов.			

Результаты исследования. Полученные результаты биохимических исследований представлены в таблице 1.

Из данных таблицы 1 видно, что активность разных по специфичности действия протеолитических ферментов зависела от объекта исследования: наименьшая отмечалась в контролируемом, фиксированном, самоочищающемся РК по сравнению с таковой в неконтролируемом, фиксированном с утраченной способностью к самоочищению РК (предхолестеатома) и в холестеатоме у пациентов с ХГСО. Более выраженные изменения активности калликреина и ПРА отмечены во второй группе пациентов (РК с формированием холестеатомы), которые превышали в 1,9 и 1,6 раза соответственно показатели первой группы пациентов и незначительно отличались от таковых в холестеатоме третьей группы пациентов (пациенты с ХГСО).

Также была проведена сравнительная оценка протеолитического потенциала в костных структурах, которые контактируют с РК пациентов с ХССО и холестеатомным матриксом пациентов с ХГСО. Эти данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Активность протеиназ в костной ткани пациентов с хроническими секреторными средними отитами с разными формами ретракционных карманов и пациентов с хроническим гнойным средним отитом с холестеатомой

Объект исследования	Активность калликреина, нмоль <i>n</i> -НА / ч · мг белка	Активность эластазы, нмоль <i>n</i> -НА/ч · мг белка	Активность трипсиноподобных протеиназ, нмоль аргинина/(мин · мг белка)
I. Пациенты с хроническим секреторным средним отитом, фиксированный контролируемый самоочищающийся ретракционный карман	149,0±49,0	6,7±2,9	19,0±6,0
II. Пациенты с хроническим секреторным средним отитом, ретракционный карман фиксированный, неконтролируемый, с утраченной способностью к самоочищению и формированием холестеатомы	229,0±46,0	26,0±5,6 $p < 0,01$	53,0±12,0 $p < 0,02$
III. Пациенты с хроническим гнойным средним отитом и холестеатомой	209,0±31,0	19,0±4,1 $p < 0,05$	47,0±9,8 $p < 0,05$
Контроль – пациенты с хроническим гнойным средним отитом без холестеатомы и ретракционного кармана	0-20	3,4±1,7	6,0±2,4
Примечание: p – достоверность отличий между биохимическими показателями в разных группах пациентов.			



При анализе полученных результатов (табл. 2) обращает на себя внимание тот факт, что характер изменения активности протеиназ в костных структурах среднего уха разных групп пациентов аналогичен тем, который отмечался в гомогенатах РК с разными стадиями развития и холестеатомы пациентов с ХГСО. Так, активность калликреина, ПРА и эластазы в костной ткани, которая контактировала с фиксированными, контролируемыми, самоочищающимися РК, была меньшей соответственно в 1,5; 2,8 и 3,9 раза по сравнению с таковой при неконтролируемых, с утраченной способностью к самоочищению РК. Протеолитический потенциал костной ткани, которая находилась в тесном контакте с РК и холестеатомным матриксом, мало отличался, однако он в несколько раз превышал таковой в контрольной группе пациентов (без холестеатомы и РК).

Выводы

1. В ретракционных карманах и костной ткани, контактировавшей с их стенками, определена активность разных по специфичности действий протеолитических ферментов, которая зависела от стадии развития РК.

2. При неконтролируемом, фиксированном РК с утраченной способностью к самоочищению показатели протеолиза были приблизительно такими, как при холестеатоме у пациентов с ХГСО, однако значительно превышали подобные показатели в РК, способных к самоочищению.

3. Значительное повышение активности калликреина, трипсиноподобных протеиназ (ПРА) и эластазы в РК и костных структурах, которые контактировали с его стенкой, могут быть фактором развития холестеатомы и сопровождаться резорбцией подлежащих костных структур.

4. Для предупреждения развития ретракционной холестеатомы, наряду со своевременным проведенным хирургическим вмешательством, целесообразным является применение лекарственных препаратов, в частности ингибиторов, угнетающих активность выявленных протеиназ, которые принимают участие в деструкции костных структур пациентов с хроническим секреторным средним отитом и хроническим гнойным средним отитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веремеенко К. Н., Кизим А. И., Терентьев А. Г. Определение активности эластазы и ее ингибиторов в сыворотке крови с помощью хромогенных субстратов // Клини. лаб. диагностика. – 1992. – № 5–6. – С. 58–62.
2. 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. 128–33.
3. Ars B. Tympanic membrane. Retraction pocket // Acta Otorhinolaryngol. Belg. – 1995. – P. 163–171.
4. Ars B. Middle ear cleft atelectasis: pathogenesis-oriented management // Proceedings of the 8th International Conference and Ear Surgery – Current topics. – 2009. – P. 79–92.
5. Fukal L., Kasafirek E. Sensitive assay of cystein proteinases using new peptide-p-nitroanilides // Biotechnol. Appl. Biochem. – 1998. – Vol. 10. – P. 473–475.
6. Hata G., Okuno T. Management of retraction pockets: report of two cases // Proceedings of the 8th International Conference and Ear Surgery – Current topics. – 2009. – P. 123–125.
7. Luntz M., Fuchs C., Sade J. Correlation between retractions of the pars flaccida and the pars tensa // J. Laryngol. Otol. – 1997. – P. 322–324.
8. Management of retraction pockets / S. Koybasi [et al.] // Cholesteatoma and Ear Surgery. – 2000. – P. 299–302.
9. Olzewska E. Different aspects of cholesteatoma pathogenesis // Proceedings of the 8th International Conference and Ear Surgery – Current topics. – 2009. – P. 68–72.
10. Poe D., Abou-Halawa A., Abdel-Razek O. Analysis of the dysfunctional Eustachian tube by video endoscopy // OtolNeurotol. – 2001. – P. 590–595.
11. Protein measurement with folin phenol reagent / O. Lowry [et al.] // J. Biol.Chem. – 1951. – Vol. 193, N 1. – P. 265–276.
12. Sade J. Retraction pockets and attic cholesteatomas // Acta Otorhinolaryngol. Belg. – 1980. – P. 62–84.
13. Surgery of retraction pockets / G. Modugno [et al.] // Proceedings of the 8th International Conference and Ear Surgery – Current topics. – 2009. – P. 117–122.
14. Takahashi H. Intractable secretory otitis media and cholesteatoma // Proceedings of the 8th International Conference and Ear Surgery – Current topics. – 2009. – P. 58–60.

Сребняк Илона Анатольевна – канд. мед. наук, ст. н. с. отдела микрохирургии уха и отонейрохирургии Института оториноларингологии им. проф. А. И. Коломийченко. 03680, Украина, Киев, ул. Зоологическая, д. 3.; тел.: +38 (044)-483-64-57, e-mail: isribnyak@hotmail.com