



С 2006 года для диагностики метастатического поражения малых лимфоузлов (до 0,6 см) мы используем наружную чрескожную биопсию с помощью автоматического прибора для тканевой биопсии (Германия) под контролем УЗИ. В зависимости от анатомического расположения «подозрительного» лимфатического узла на аппарате устанавливается длина выходящей части – «гарпуна». После обработки операционного поля под местной инфильтрационной анестезией выполняем чрескожную пункцию. Глубина и направление продвижения гарпунного стилета контролируется с помощью УЗИ. Нажатием на рычаг устройства срезается фрагмент ткани из толщи лимфоузла, после чего стилет извлекается наружу. Полученный столбик биопсийного материала (диаметром до 0,2 см) достаточен для выполнения даже экспресс цитологического, гистологического и иммуногистохимического исследования.

Выводы:

1. Только комбинация пальпаторных, ультразвуковых, рентгенологических, гистологических и иммуногистохимических методов обследования больных раком гортани и гортаноглотки позволяет установить точный онкологический диагноз.
2. Выполнение гарпунной чрескожной биопсии «подозрительных» непальпируемых лимфоузлов размером до 0,6 см с проведением полного гистологического и иммуногисто-химического исследования способствует избежать необоснованных профилактических лимфодиссекций, улучшив качество жизни пациентов без ущерба для онкологического прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пачес А. И. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина. 2000. 480 с.
2. Сравнительная оценка визуальных возможностей / А. В. Важенин [и др.]. Матер. VII Всерос. науч. фор. Радиология. М., 2006.
3. Braams J. W., et al. Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MPT // J. Nucl. Med. 1995. N 36. P. 211-216.
4. Cheng Y., et al. Significance of sentinel lymph node detection for cN0 laryngeal carcinoma // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2009 N 31(7). P. 532-535.
5. Deliisky T., et al. Subdermal laterocranial mapping of sentinel lymph nodes in breast cancer as an alternative to the peritumoral mapping // J. BUON. 2008. N 13(3). P. 391-393.
6. Garcha Callejo F. J., et al. Use of imaging criteria to identify cervical metastases using CT scans in head and neck tumours // Acta Otorrinolaringol Esp. 2008. N 59(6). P. 257-262.
7. Razfar A., et al. Positron emission tomography-computed tomography adds to the management of salivary gland malignancies // Laryngoscope. 2010. N 120(4). P. 734-738.

Марченко Марина Геннадьевна – очный аспирант ФГУ НКЦ «Оториноларингологии» ФМБА России, г. Москва. Конт. тел. +7 (919) 411-67-07 e-mail: marchenkomg@mail.ru

УДК 616. 285-089. 853: 612. 017. 1

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ПРИ ТИМПАНОСКЛЕРОЗЕ**

Р. Р. Миниахметова

**CLINICO-IMMUNOLOGICAL SUBSTANTIATION OF SURGICAL TACTICS
IN TYMPANOSCLEROSIS**

R. R. Miniakhmetova

ФГУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи»

Минздравсоцразвития России

(Директор – Засл. врач РФ, проф. Ю. К. Янов)

Проведено определение сывороточных концентраций маркеров костного обмена: β -CrossLaps, TRAP, остеокальцина, паратгормона и 25-гидроксивитамина D3 – и провоспалительных



тельных цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8 у больных хроническим средним отитом с тимпаносклерозом и без тимпаносклеротических изменений и у практически здоровых лиц и уровней ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8 в смывах со слизистой оболочки среднего уха и экстрактах тимпаносклеротических масс больных хроническим средним отитом. Выполнено гистологическое исследование очагов тимпаносклероза. Продемонстрированы незавершенность воспалительного процесса при тимпаносклерозе и роль эктопической кальцификации в формировании очагов тимпаносклероза. Показана эффективность применения пленок кальций-связывающего препарата карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) во время тимпанопластики при тимпаносклерозе.

Ключевые слова: тимпаносклероз, карбоксиметилцеллюлоза.

Библиография: 15 источников.

The concentration of IL-1 α , IL-1 β , IL-8 and the following bone turnover markers was measured during the research: I-CrossLaps, TP1NP, osteocalcin, parathormone, 25-hydroxyvitamin D3 in the patient's blood serum with chronic otitis media with tympanosclerosis and without tympanosclerotic changes and also the same markers were identified in the serum of practically healthy people. Also the level of IL-1 α , IL-1 β , IL-8 was measured in the patient's middle ear mucous washouts and extracts of tympanosclerotic plaques. Histological examination of tympanosclerotic plaques is executed. Incompleteness of inflammatory process and a role of ectopic calcification in tympanosclerosis are confirmed. Efficacy of calcium-connecting carboxymethyl cellulose application during tympanoplasty in tympanosclerosis is shown.

Key words: tympanosclerosis, carboxymethyl cellulose.

Bibliography: 15 sources.

Одной из причин неудовлетворительных результатов лечения хронического среднего отита является развитие или прогрессирование тимпаносклероза – патологического процесса, характеризующегося образованием плотных конгломератов в толще слизистой оболочки среднего уха и/или барабанной перепонки [1, 3, 13, 15]. Тимпаносклеротическая или рубцовая фиксация элементов звукопроводящей цепи, мобилизованных при предшествующих хирургических вмешательствах, обуславливает необходимость повторных операций на среднем ухе. Таким образом, проблема профилактики фиксации/рефиксации структур среднего уха, в том числе тимпаносклеротическими массами, в послеоперационном периоде является весьма актуальной [1, 3, 5, 12]. Кроме того, в настоящее время спорной представляется необходимость максимально полного удаления тимпаносклеротических очагов из среднего уха [4, 9, 13, 14]. Указанные проблемы связаны с сохраняющейся неясностью в вопросах патогенеза тимпаносклеротического процесса [10, 11].

Цель. Разработка и оценка эффективности патогенетически обоснованной хирургической тактики при хроническом среднем отите с тимпаносклерозом на основании изучения сывороточных маркеров костного метаболизма и провоспалительных цитокинов на местном и системном уровнях у больных с указанной патологией.

Пациенты и методы. Выполнено клинико-лабораторное обследование 116 пациентов с хроническим средним отитом (таб. 1) и 15 здоровых людей.

Таблица 1

Распределение пациентов с хроническим средним отитом в зависимости от наличия патологических изменений в полостях среднего уха

Характер патологических изменений в полостях среднего уха у больных хроническим средним отитом	Число пациентов
Изолированный тимпаносклероз	44 человека
Сочетание тимпаносклероза с холестеатомой, кариесом, полипозным и/или грануляционным процессами	30 человек
Холестеатома, кариес, полипозный и/или грануляционный процессы без тимпаносклероза	21 человек
Перфорация барабанной перепонки без патологических образований в полостях среднего уха	21 человек



Материалом для иммунологического исследования служили:

- смывы со слизистой оболочки среднего уха больных хроническим средним отитом,
- экстракты тимпаносклеротических очагов, полученных у больных хроническим средним отитом с тимпаносклерозом,
- сыворотка крови во всех случаях обследования.

Всем больным хроническим средним отитом была выполнена тимпанопластика. Мобилизации фиксированных структур среднего уха при тимпаносклерозе достигали путем максимально полного удаления тимпаносклеротических масс.

На этапе реконструкции тимпано-оссикулярной системы у 20 пациентов с тимпаносклеротической фиксацией стремени после его мобилизации для профилактики рефиксации применяли пленки кальций-связывающего препарата карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ) прямоугольной формы, высотой 1,5–2,0 мм и длиной 2,0–2,5 мм, которые укладывали по обе стороны от суперструктур стремени, отграничивая их от мыса и канала лицевого нерва. 14 пациентам с тимпаносклеротической фиксацией стремени после его мобилизации профилактику рефиксации не проводили. Функциональные результаты хирургического лечения у всех 34 пациентов с тимпаносклеротической фиксацией стремени оценивали по динамике порогов звукопроведения и костно-воздушного интервала (КВИ) в раннем (10–30 дней) и отдаленном послеоперационных периодах (6–18 месяцев).

Оценивали содержание маркеров костного метаболизма: паратгормона, β -CrossLaps, TR1NP, остеокальцина, 25-гидроксивитамина D3 в сыворотке крови всех обследованных и провоспалительных цитокинов ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-8 во всем полученном материале.

Выполняли гистологическое исследование удаленных очагов тимпаносклероза.

Статистическую обработку результатов проводили методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 6. 1 с определением средних величин, параметрического (t-критерия Стьюдента) и непараметрического (U-критерия Манна-Уитни) критериев различия.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования установлено, что для больных хроническим средним отитом с тимпаносклерозом характерно нарушение сопряженности процессов костной резорбции и костеобразования вследствие дисбаланса в регуляции костного метаболизма. Концентрации активатора костной резорбции паратгормона по сравнению с больными хроническим средним отитом без патологических образований в среднем ухе и здоровыми людьми повышены на 21,5% при изолированном тимпаносклерозе и на 38,3% при сочетании тимпаносклероза с другими патологическими образованиями (холестеатомой, кариесом, полипозным и/или грануляционными процессами). Сывороточные уровни маркера костной резорбции β -CrossLaps при тимпаносклерозе (изолированном и при сочетании с холестеатомой, кариесом, полипами и/или грануляциями) на 40–70% превышают показатели здоровых. При этом адекватного усиления синтеза органического матрикса костной ткани *de novo* при тимпаносклерозе не происходит, о чем свидетельствует отсутствие различий в сывороточных уровнях маркера синтеза коллагена I типа TR1NP и маркера костного обмена остеокальцина практически у всех больных хроническим средним отитом и здоровых людей. Указанный дисбаланс костного ремоделирования находит отражение и в более низкой концентрации регулятора связывания кальция в костной ткани 25-гидроксивитамина D3 у больных хроническим средним отитом с патологическими образованиями в среднем ухе, в том числе, с тимпаносклерозом по сравнению со здоровыми людьми. Результатом этого дисбаланса является кратковременное нахождение чрезмерных концентраций кальция в крови, что ведет к отложению фосфорно-кальциевых соединений в тканях, в том числе, среднего уха – эктопической кальцификации, которая, таким образом, играет существенную роль в формировании тимпаносклероза.

При оценке цитокинового профиля установлено, что для больных хроническим средним отитом, в том числе, с тимпаносклерозом характерна незавершенность воспалительного процесса: на местном уровне (в смывах со слизистой оболочки среднего уха) у 100 %



пациентов определяется провоспалительный цитокин ИЛ-8, основной ролью которого является стимуляция направленной миграции нейтрофилов и некоторых других лейкоцитов в места проникновения инфекции с целью инактивации и удаления из организма патогенов. По-видимому, ИЛ-8, посредством своей основной биологической функции, способствует поддержанию воспалительного процесса в ухе у больных хроническим средним отитом, в том числе с тимпаносклерозом, и обеспечивает обострения процесса, сопровождающиеся периодическим гноетечением.

Указанные особенности тимпаносклеротического процесса нашли подтверждение при гистологическом исследовании очагов тимпаносклероза: в операционном материале выявлены зоны хронического неспецифического воспаления (рис. 1) и очаги кальциноза (рис. 2).

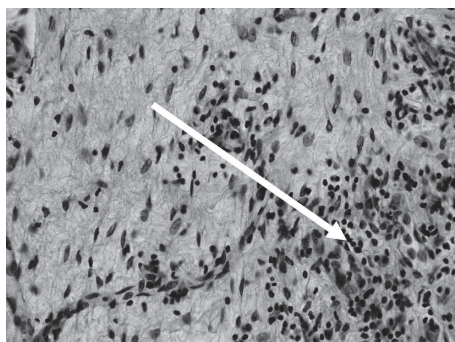


Рис. 1. Зона хронического неспецифического воспаления в очаге тимпаносклероза. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$.

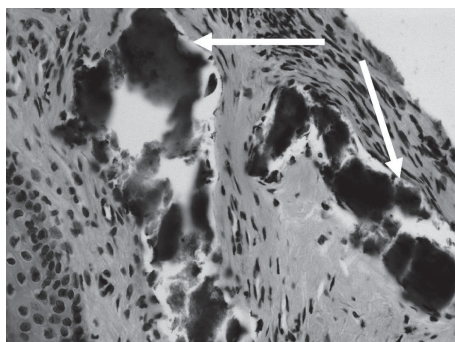


Рис. 2. Отложение кальцификатов в очаге тимпаносклероза. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$.

Выявленные молекулярно-клеточные маркеры воспалительного процесса при тимпаносклерозе, а именно, детекция на местном уровне провоспалительного цитокина ИЛ-8 у 100% больных с тимпаносклерозом и выявление зон хронического воспаления при гистологическом исследовании тимпаносклеротических масс, свидетельствуют о незавершенности воспаления при этой патологии и обуславливают необходимость максимально полного удаления тимпаносклеротических очагов из среднего уха во время хирургических вмешательств.

Роль эктопической кальцификации в формировании тимпаносклероза обосновывает местное применение кальций-связывающих препаратов при хирургическом лечении больных хроническим средним отитом с тимпаносклерозом.

Примененные во время операции после мобилизации тимпаносклеротически фиксированного стремени, пленки КМЦ при нахождении в тканевой жидкости в течение 2 недель переходят в натриевую форму и превращаются в гель. 4% гель натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы, по данным литературы, обладает кальций-связывающим эффектом [2, 6, 7, 8]. Пленки КМЦ служат также механическим барьером, разграничивая раневые поверхности после удаления тимпаносклеротических конгломератов вокруг суперструктур стремени. Еще одним преимуществом



применения пленок КМЦ является возможность их локального направленного расположения с отграничением суперструктур стремени от мыса и канала лицевого нерва.

Функциональные результаты хирургического лечения пациентов с тимпаносклеротической фиксацией стремени оценивали в раннем (10–30 дней после операции) – у всех 34 больных – и отдаленном (6–18 месяцев после операции) – у 17 человек – послеоперационных периодах.

Таблица 2

Функциональные результаты хирургического лечения (с применением пленок КМЦ) пациентов с тимпаносклеротической фиксацией стремени в раннем и отдаленном послеоперационных периодах

	Период		
	До операции	Ранний послеоперационный (10-30 дней)	Отдаленный послеоперационный (6-18 месяцев)
	1	2	3
Воздушная проводимость, дБ	59,5±6,08	39,5±6,59	31,0±5,28 $p_{1-3}<0,01$
Костная проводимость, дБ	21,3±4,56	16,8±5,21	12,0±3,77
КВИ, дБ	38,3±3,43	22,8±2,08 $p_{1-2}<0,01$	19,0±1,82 $p_{1-3}<0,001$

Примечание: р – уровень достоверности различий показателей слуховой функции (U-критерий Манна-Уитни) в различные сроки.

Таблица 3

Динамика слуховой функции у пациентов в отдаленном послеоперационном периоде в зависимости от применения пленок КМЦ

Изменение характеристик слуховой функции	Характеристики слуховой функции							
	КВИ				Воздушная проводимость			
	Применение КМЦ (10 человек)		Без применения КМЦ (7 человек)		Применение КМЦ (10 человек)		Без применения КМЦ (7 человек)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
• Уменьшение на 31-40 дБ	1	10	-	-	4	40	-	-
• Уменьшение на 21-30 дБ	4	40	-	-	4	40	3	42,86
• Уменьшение на 10-20 дБ	4	40	3	42,86	2	20	2	28,57
Улучшение	10	90	3	42,86	10	100	5	71,43
Без перемен	1	10	3	42,86	-	-	-	-
Увеличение	-	-	1	14,28	-	-	2	28,57

В отдаленном послеоперационном периоде у пациентов после применения пленок КМЦ происходило достоверно значимое понижение порогов воздушного звукопроведения ($p<0,01$) и сокращение КВИ ($p<0,001$) по сравнению с дооперационными уровнями (таб. 2). У пациентов, оперированных без применения пленок КМЦ, достоверного понижения порогов звукопроведения и сокращения КВИ в отдаленном послеоперационном периоде не отмечено.

Среди пациентов, у которых во время операции использовали КМЦ, в отдаленном послеоперационном периоде наблюдается большая доля больных с улучшением показателей



слуховой функции: у всех пациентов наблюдается понижение порогов воздушного звукопроводения и у 90% пациентов – сокращение КВИ, при этом у 40% больных пороги звукопроводения по воздуху уменьшились на 31–40 дБ (таб. 3).

Среди пациентов, в лечении которых КМЦ не применяли, улучшение показателей слуховой функции наблюдалось у меньшего числа больных: КВИ уменьшился у 42,9% пациентов, а пороги воздушного звукопроводения понизились у 71,4% (таб. 3).

Таким образом, местное применение пленок КМЦ во время операции после мобилизации фиксированного стремени, позволяет добиться более высоких функциональных результатов хирургического лечения больных хроническим средним отитом с тимпаносклерозом в отдаленном послеоперационном периоде: понижение порогов воздушного звукопроводения у 100% пациентов и сокращение КВИ – у 90% пациентов против 71,4% и 42,9%, соответственно, среди больных, прооперированных рутинным методом.

Выводы:

1. Незавершенность воспалительного процесса при тимпаносклерозе: детекция провоспалительного цитокина ИЛ-8 на местном уровне у 100% больных хроническим средним отитом с тимпаносклерозом и выявление зон хронического воспаления при гистологическом исследовании тимпаносклеротических масс – является обоснованием для полного удаления тимпаносклеротических конгломератов из среднего уха во время операции.
2. Применение во время операции при тимпаносклерозе патогенетически обоснованного метода профилактики рефиксации стремени: отграничение суперструктур стремени от мыса и канала лицевого нерва пленками кальций-связывающего препарата карбоксиметилцеллюлозы – позволяет добиться более высоких функциональных результатов в отдаленном послеоперационном периоде: понижение порогов воздушного звукопроводения у 100% пациентов и сокращение КВИ – у 90% пациентов против 71,4% и 42,9%, соответственно, среди больных, прооперированных рутинным методом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникин И. А., Астащенко С. В., Бокучава Т. А. Причины неудовлетворительных результатов оперативного лечения хронического гнойного среднего отита // Рос. оторинолар. – 2007. – № 5. – С. 3–8.
2. Вербицкий Д. А. Применение геля карбоксиметилцеллюлозы для профилактики спайкообразования в брюшной полости: автореф. дис. ...канд. мед. наук. СПб., 2004. 32 с.
3. Способ оксикюлопластики при тимпаносклерозе / И. А. Аникин [и др.] // Рос. оторинолар. – 2005. – № 4. – С. 66–69.
4. Тарасов Д. И., Федорова О. К., Быкова В. П. Заболевания среднего уха. М.: Медицина, 1988. 288 с.
5. Чернушевич И. И., Аникин И. А. Профилактика повторной фиксации стремени после его мобилизации у больных тимпаносклерозом // Рос. оторинолар. Приложение № 1. – 2009. – С. 281–285.
6. Экспериментальное исследование геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы при местном применении в среднем ухе: электронно-микроскопическое исследование ототоксичности / Е. В. Ильинская [и др.] // Там же. – 2007. – № 3. – С. 61–67.
7. Экспериментальное исследование эффективности геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы для профилактики рубцово-спаечных процессов в среднем ухе / Янов Ю. К. [и др.] // Там же. – С. 125–130.
8. Юсифов К. Д., Макарыш В. А. Экспериментальное исследование геля натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы при местном применении в среднем ухе: электрофизиологическое исследование ототоксичности // Там же. – № 1. – С. 186–189.
9. Gibb A. G., Pang Y. T. Surgical treatment of tympanosclerosis // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 1995. – Vol. 252, № 1. – P. 1–10.
10. Influence of hypercalcemia in the formation of tympanosclerosis in rats / L. M. de Carvalho [et al.] // Otology Neurotology. – 2006. – Vol. 27, № 1. – P. 27–32.
11. Sprem N., Branica S., Dawidowsky K. Experimental hematotympanum – aspects to the tympanosclerosis development // Coll Antropol. – 2002. – Vol. 26, № 1. – P. 267–272.
12. Teufert K. B., De La Cruz A. Tympanosclerosis: long-term hearing results after ossicular reconstruction // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2002. – Vol. 126, № 3. – P. 264–272.
13. The effect of stapes mobility on hearing outcome and which procedure to choose in fixed stapes in children tympanosclerosis / Z. Kizilkaya [et al.] // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. – 2008. – Vol. 72. – P. 849–856.
14. Tympanosclerosis – how we look at it / S. B. Ogale [et al.] // Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. – 1997. – Vol. 49, № 2. – P. 154–156.
15. Tympanosclerosis involving the ossicular chain: mobility of the stapes in association with hearing results / K. Tsuzuki [et al.] // Acta Otolaryngol. – 2006. – Vol. 126, № 10. – P. 1046–1052.

Миниахметова Регина Римовна – аспирант Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи». 190013, г. Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, тел. 927-52-31, Regina_lor@mail.ru