



УДК:616.284-002.2-006.25

**ПРИЧИНЫ ФОРМИРОВАНИЯ ХОЛЕСТЕАТОМЫ У БОЛЬНЫХ
С ТУБО-ТИМПАНАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ХРОНИЧЕСКОГО
ГНОЙНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА****И. А. Аникин¹, А. А. Корнеенков, Т. А. Бокучава, Л. В. Полшкова****THE REASONS FOR THE FORMATION OF CHOLESTEATOMA
IN PATIENTS WITH TUBOTYMPANIC DISEASE
(SAFE TYPE OF CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA)****I. A. Anikin, A. A. Korneenkov, T. A. Bokuchava, L. V. Polshkova**¹ ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи Минздравсоцразвития
России»

(Директор – засл. врач РФ, член-корр. РАМН, проф. Ю. К. Янов)

² ГОБУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П. А. Баяндина»

(Главный врач – А. В. Голованов)

³ ООО «Клиника промышленной медицины», Оренбург

(Главный врач – С. М. Подлужный)

На основе анализа опыта оперативных вмешательств у 631 пациента с туботимпанальной формой хронического отита установлено, что увеличение продолжительности течения хронического гнойного среднего отита и длительная ремиссия заболевания могут нести угрозу развития холестеатомы. Определено, что решающее значение для формирования холестеатомы играют локализация перфорации, состояние фиброзного и костного кольца, присутствие мiringосклероза, изменения слизистой оболочки барабанной полости в виде метаплазии, тимпаносклероза, фиброзных, рубцовых изменений. Выявленные данные обуславливают необходимость тщательной ревизии тимпанальной полости для предотвращения развития ятрогенной холестеатомы.

Ключевые слова: туботимпанальная форма хронического гнойного среднего отита, холестеатома, барабанная полость.

Библиография: 19 источников.

On the basis of experience of surgical interventions in 631 patients with tubo-tympanic form of chronic otitis media found that increasing the duration of chronic suppurative otitis media and prolonged remission of the disease may pose a threat to the development of cholesteatoma. It was determined that the critically important for the formation of cholesteatoma is the localization of perforation, status of fibrosis and bone rings, the presence of miringosclerosis, changes in the mucous membrane of the tympanum as metaplasia, tympanosclerosis, fibrosis, scarring. Identified data necessitate a thorough audit of the tympanic cavity to prevent the development of iatrogenic cholesteatoma.

Key words: tubotympanic type of chronic suppurative otitis media, cholesteatoma, tympanic cavity.

Bibliography: 19 sources.

Международная классификация болезней (МКБ-10) Всемирной организации здравоохранения выделяет две формы хронического гнойного среднего отита (ХГСО): эптитимпаноантральную и туботимпанальную. Туботимпанальная форма (мезотимпанит) считается доброкачественной формой ХГСО, поскольку воспалительный процесс поражает в основном



слизистую оболочку средних и нижних отделов барабанной полости и тимпанального устья слуховой трубы (Safe Chronic Suppurative Otitis Media) [1, 3–5, 7]. Аттикоантральная форма ХГСО характеризуется преимущественным поражением аттикального и ретротимпанального отделов среднего уха, гнойно-кариозным хроническим воспалением, деструкцией костной ткани в результате формирования холестеатомы и высоким риском развития внутричерепных осложнений (Unsafe Chronic Suppurative Otitis Media) [1, 3, 5]. Но исследования последних десятилетий демонстрируют, что холестеатома среднего уха может формироваться при любой форме ХГСО и выявляется у 24–63% больных [4, 7].

Холестеатома характеризуется интрузией ороговевающего многослойного плоского эпителия в среднее ухо [2, 6, 8, 11, 15–19]. Локализация перфорации барабанной перепонки определяет направление миграции эпидермиса в тимпанальную полость [9, 10, 12, 14, 19]. При мезотимпанальной перфорации эпидермизация первоначально прослеживается в области про-монториальной стенки и тимпанальной диафрагмы. Благодаря микро топографическим неровностям костного рельефа медиальной стенки, а также в результате формирования многочисленных карманов, обусловленных дегенеративными процессами, чешуйчатый эпидермис погружается в микроскопические расщелины, карманы барабанной полости. В этих участках могут скапливаться роговые массы, эпителиальный пласт становится более низким, количество слоев в нем уменьшается, клетки уплощаются, что гистологически соответствует матриксу холестеатомы и может оцениваться как ее доклиническая стадия [13, 16, 18].

Одной из основных предпосылок формирования истинной холестеатомы является относительная или абсолютная замкнутость эпидермизированных полостей, что исключает возможность выведения роговых чешуек многослойного плоского эпителия [8, 11, 18, 19]. Наличие центральной перфорации, удаление десквамированного эпидермиса с гноем и слизью в период обострения хронического воспаления при мезотимпаните препятствуют возникновению истинной холестеатомы при данной форме ХГСО. В то же время при длительно текущем процессе дегенерация слизистой оболочки приводит к формированию слабо вентилируемых замкнутых пространств в барабанной полости, что создает условия для образования холестеатомы в этих участках [9, 16, 17].

Цель исследования. Выявление факторов, способствующих формированию холестеатомы при туботимпанальной форме ХГСО.

Пациенты и методы. Ретроспективный анализ историй болезней 631 пациента с хроническим мезотимпанитом, подвергшихся оперативному лечению за период с 2005 по 2011 г. Критериями включения в работу являлись: туботимпанальная форма ХГСО, отсутствие предшествующих оперативных вмешательств на исследуемом ухе.

Определение факторов, способствующих эпидермизации среднего уха, проводилось по следующим направлениям:

- анализ данных анамнеза;
- исследование состояния натянутой части барабанной перепонки до операции;
- интраоперационное изучение состояния слизистой оболочки барабанной полости.

Анализ анамнестических данных включал следующие показатели: длительность заболевания (менее 5 лет, 5–10 лет, более 10 лет), частота обострений (менее 2 раз в год, более 2 раз в год), присутствие травматического фактора.

При изучении зависимости развития холестеатомы среднего уха от состояния натянутой части барабанной перепонки учитывались: размер перфорации (РТ₁ – перфорация в пределах одного квадранта, РТ₂ – в пределах двух квадрантов, РТ₃ – субтотальная перфорация). Кроме того, исследовались: локализация перфорации (кпереди от рукоятки молоточка, кзади от рукоятки молоточка, кпереди и кзади от рукоятки молоточка), состояние фиброзного кольца (фиброзное кольцо интактно, фиброзное кольцо отсутствует), состояние костного кольца (костное кольцо интактно, кариес костного кольца), наличие мирингосклероза, тимпаносклероза.

Интраоперационная оценка состояния слизистой оболочки среднего уха производилась по следующим критериям:

- слизистая оболочка розовая, блестящая;
- слизистая оболочка матовая (косвенный признак метаплазии);



- слизистая оболочка утолщена с явлениями фиброза;
- наличие полипов, грануляций, мукозита, рубцовых изменений.

Статистическая обработка данных включала методы расчета 95% доверительного интервала, парный двухвыборочный t-тест для средних, двухвыборочный t-тест с одинаковыми и разными дисперсиями, а также критерий Хи-квадрат Пирсона.

Результаты исследования. Изучение представленных историй болезней выявило наличие очагов эпидермизации среднего уха у 292 (43,3%) из общего числа больных. В большинстве случаев – 224 (35,5%) – отмечалась эпидермизация средних и нижних отделов барабанной полости, у 62 (9,8%) пациентов участки эпидермизации обнаружены в аттике и у 6 (0,95%) – в антруме (табл. 1).

Анализ данных анамнеза выявил корреляцию между длительностью течения хронического мезотимпанита и количеством случаев эпидермизации слизистой оболочки среднего уха. С помощью критерия Хи-квадрат обнаружены статистически значимые различия долей пациентов с эпидермизацией мезогипотимпанума и аттика при увеличении продолжительности заболевания ($p < 0,05$). При этом число пациентов с эпидермизацией антрума встречалось с одинаковой частотой при сроках заболевания от 5 до 10 и более лет (рис.1).

Фактор травмы, способствующий развитию хронического гнойного мезотимпанита, зарегистрирован у 46 (7,3%) больных из 631. В ходе исследования статистически значимой зави-

Таблица 1

Число пациентов с эпидермизацией отделов среднего уха

Количество пациентов с эпидермизацией отделов среднего уха (N = 631)					
мезогипотимпанума		аттика		сосцевидного отростка	
N	n, %	N	n, %	N	n, %
224	35,49	62	9,83	6	0,95

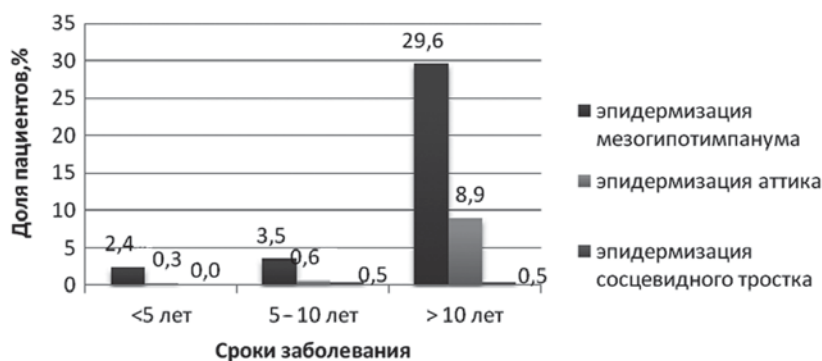


Рис. 1. Зависимость эпидермизации отделов среднего уха от сроков заболевания.

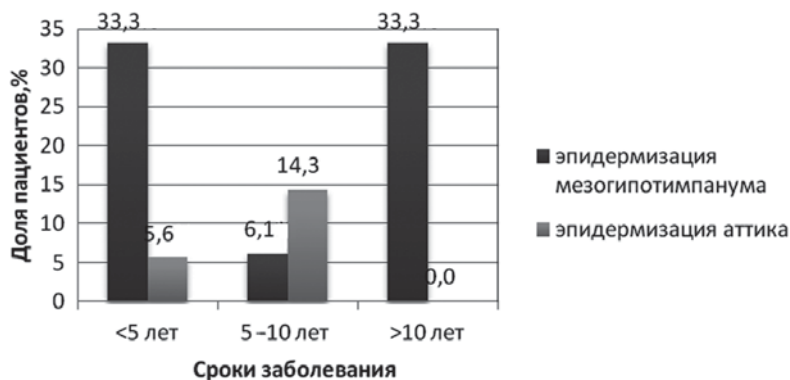


Рис. 2. Зависимость эпидермизации отделов среднего уха от фактора травмы.

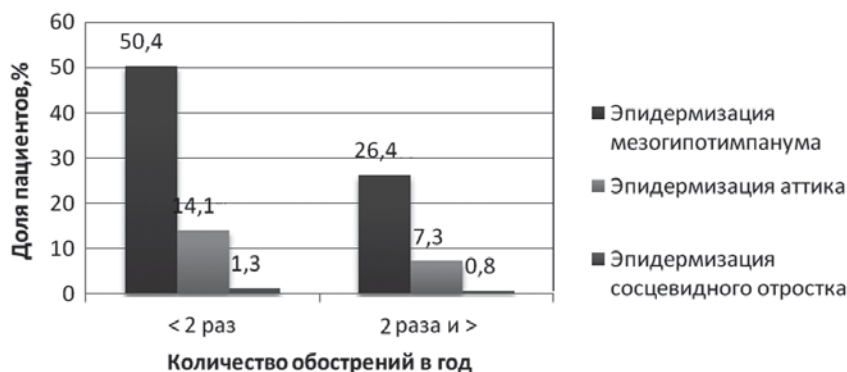


Рис. 3. Зависимость эпидермизации отделов среднего уха от частоты обострений.

симости формирования холестеатомы от травматического агента нами не выявлено: статистически значимых различий числа пациентов с эпидермизацией отделов среднего уха в данной группе не отмечено ($p > 0,05$) (рис. 2).

При этом необходимо отметить, что большая часть больных (78,3%) подверглась оперативному лечению в первые пять лет от начала заболевания.

Анализ анамнестических данных обнаружил статистически значимые различия долей пациентов с эпидермизацией отделов среднего уха при разной частоте обострения туботимпанальной формы ХГСО ($p < 0,05$) (рис. 3).

Так, при частоте обострения заболевания менее 2 раз в год эпидермизация мезогипотимпанума зарегистрирована у 50,4% больных группы, аттика – у 14,1%, антрума – у 1,3%. При обострении хронического мезотимпанита более 2 раз в год эпидермизация отделов среднего уха отмечена в 26,4, 7,3 и 0,8% случаев соответственно.

В ходе исследования статистически значимой зависимости долей пациентов с эпидермизацией мезогипотимпанума от размеров перфорации натянутой части барабанной перепонки в процессе работы не выявлено ($p > 0,05$) (рис. 4).

В то же время отмечено, что количество больных с эпидермизацией аттика при перфорации натянутой части барабанной перепонки в пределах одного квадранта (РТ₁) составило 7,6%, в пределах двух квадрантов (РТ₂) – 9,2%, а при субтотальной перфорации (РТ₃) – 10,6%. Наличие очагов эпидермизации в антруме зарегистрировано только у больных с субтотальной перфорацией натянутой части барабанной перепонки.

Анализ историй болезней показал, что в группе пациентов с локализацией перфорации натянутой части барабанной перепонки кзади от рукоятки молоточка эпидермизация мезогипотимпанума отмечена у 67,5% больных, аттика – у 20%. В группе пациентов с перфорацией кпереди от рукоятки молоточка эпидермизация мезогипотимпанума обнаружена в 10,1% случаев, эпитимпанума – в 4,3%. При распространении перфорации кпереди и кзади от рукоятки молоточка у 33,8% больных выявлены очаги эпидермизации в мезогипотимпануме, у 8,9% в аттике и у 1,2% в антруме (рис. 5).

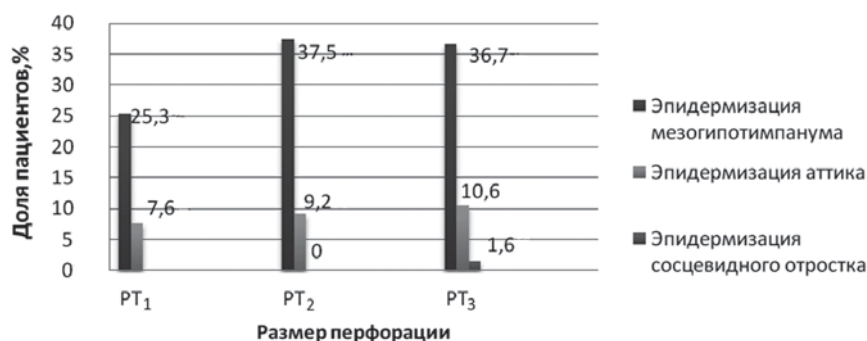


Рис. 4. Зависимость эпидермизации среднего уха от размеров перфорации натянутой части барабанной перепонки.



Рис. 5. Зависимость эпидермизации среднего уха от локализации перфорации натянутой части.

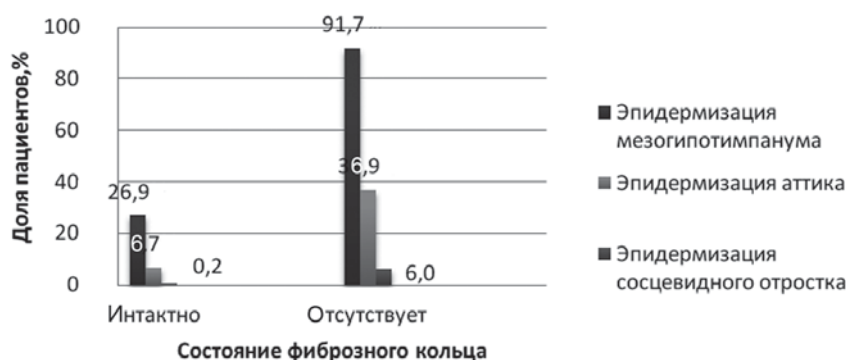


Рис. 6. Зависимость эпидермизации среднего уха от состояния фиброзного кольца.

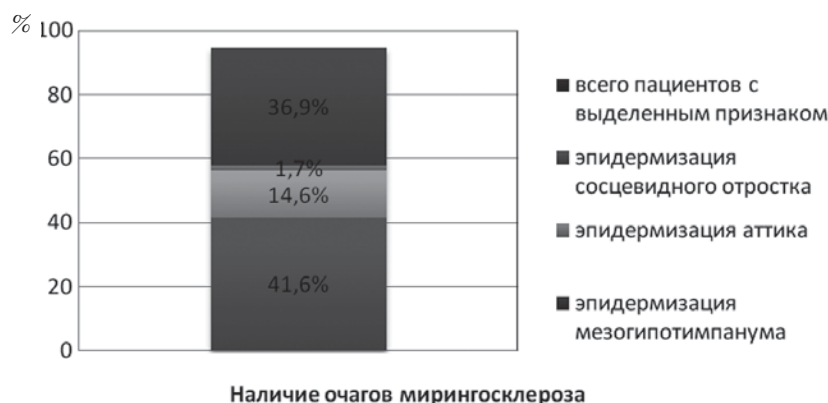


Рис. 7. Зависимость эпидермизации среднего уха от состояния костного кольца.

С помощью критерия Хи-квадрат Пирсона обнаружена статистически достоверная зависимость количества пациентов с эпидермизацией отделов среднего уха от состояния фиброзного и костного кольца ($p < 0,05$) (рис. 6, 7).

При деструкции фиброзного кольца у 91,7% больных выявлено врастание эпидермиса в средний и нижний отделы барабанной полости, у 36,9% – в аттик и у 6% – в антрум. При кариесе костного кольца в 100% случаев отмечено врастание эпидермиса в мезогипотимпанум, в 58,8% аттик и в 5,9% – в антрум.

Наличие мирингосклероза зафиксировано у 233 (36,9%) больных. У 41,6% пациентов данной группы обнаружены очаги эпидермизации в области мезогипотимпанума и 14,6% – в аттике ($p < 0,05$). Присутствие эпидермальных очагов в антруме выявлено у 1,7% больных ($p > 0,05$) (рис. 8).



Наличие очагов миringосклероза

Рис. 8. Зависимость эпидермизации среднего уха от наличия миringосклероза.

Таблица 2

Зависимость эпидермизации среднего уха от состояния слизистой оболочки медиальной стенки барабанной полости

Состояние слизистой оболочки медиальной стенки барабанной полости	Эпидермизация отделов барабанной полости					
	мезогипотимпанума		аттика		сосцевидного отростка	
	N	n, %	N	n, %	N	n, %
Слизистая оболочка розовая, блестящая $N_1 = 394$ (62,4%)	84	8,6	20	5,1	2	0,5
Слизистая оболочка матовая $N_1 = 104$ (16,5 %)	79	76,0	31	29,8	3	2,9
Слизистая оболочка утолщена с явлениями фиброза $N_1 = 91$ (14,4%)	49	53,8	9	10,0	1	1,1
Полипы, грануляции $N_1 = 159$ (25,2%)	51	32,0	16	10,1	3	1,9
Мукозит $N_1 = 47$ (7,5%)	0	0	0	0	0	0
Тимпаносклероз $N_1 = 129$ (20,4%)	70	54,3	25	19,4	1	0,8
Рубцовые изменения $N_1 = 269$ (42,6%)	162	60,2	41	15,2	5	1,9
Примечание. N – число пациентов с выделенным признаком; N_1 – всего пациентов в группе; n – доля пациентов с выделенным признаком, %.						

Анализ 631 протокола операций представленных историй болезней способствовал определению интраоперационных факторов, потенцирующих формирование холестеатомы при туботимпанальной форме ХГСО (табл. 2).

Проведенное исследование показало, что всем больным в ходе операции проводилась ревизия отделов среднего уха. Такая операционная тактика позволила выявить врастание эпидермиса в мезогипотимпанум у 8,6% пациентов, в аттик – у 5,1% и в антрум – у 0,5% больных при визуальной нормальной слизистой оболочке медиальной стенки барабанной полости (рис. 9).

При сравнении с помощью кросстабуляции критерия Хи-квадрат определены статистически значимые различия долей пациентов с эпидермизацией среднего и верхнего отделов барабанной полости при метаплазии слизистой оболочки ($p < 0,05$) (рис. 10). Из 104 пациентов с

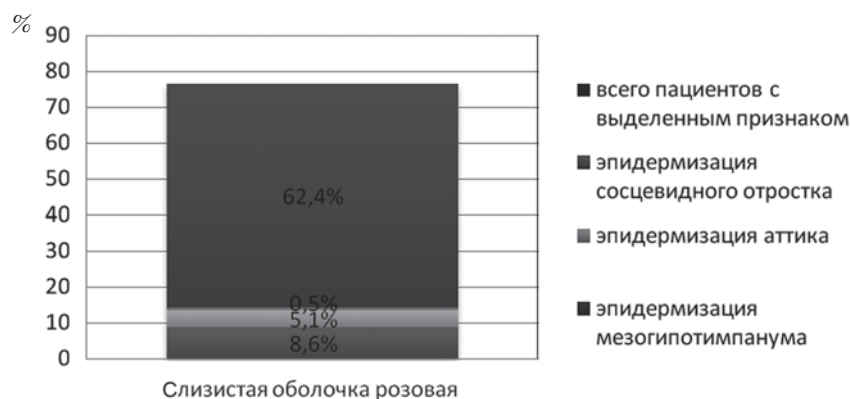


Рис. 9. Эпидермизация отделов среднего уха при визуально нормальной слизистой оболочке.

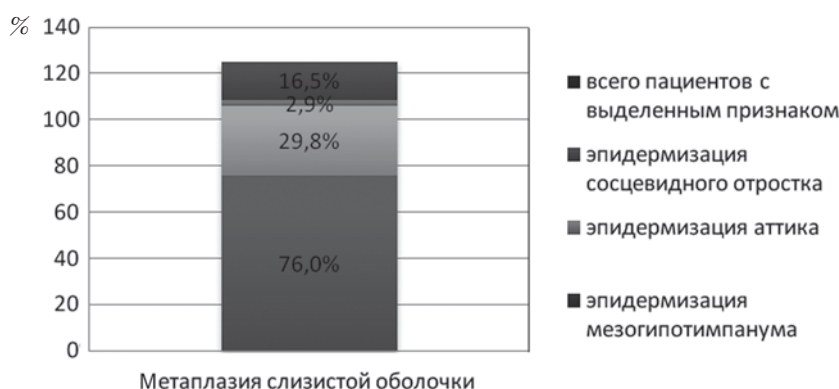


Рис. 10. Зависимость эпидермизации отделов среднего уха от фактора «метаплазия слизистой оболочки».

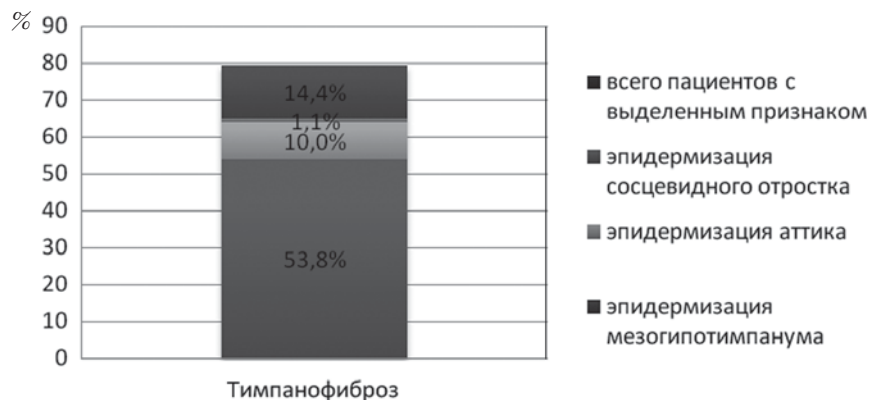


Рис. 11. Зависимость эпидермизации отделов среднего уха от фактора «тимпанофиброз».

метаплазией слизистой оболочки очаги эпидермизации в мезогипотимпануме обнаружены у 76% , в аттике – 29,8% больных.

Фиброзные изменения слизистой оболочки наблюдались у 91 (14,4%) пациента. У 49 (53,8%) из них обнаружено врастание эпидермиса в средние отделы барабанной полости ($p < 0,05$) и у 9 (10%) – в эпитимпанум ($p > 0,05$) (рис. 11).

В процессе изучения материала нами не обнаружено больных с эпидермизацией барабанной полости при мукозите. Помимо этого, не выявлено статистически достоверных отличий долей пациентов с эпидермизацией отделов среднего уха при наличии полипнозно измененной слизистой оболочки ($p > 0,05$) (рис. 12).

Наличие очагов тимпаносклероза отмечено у 129 (20,4%) оперируемых больных. С помощью критерия Хи-квадрат обнаружены статистически достоверные различия долей пациентов

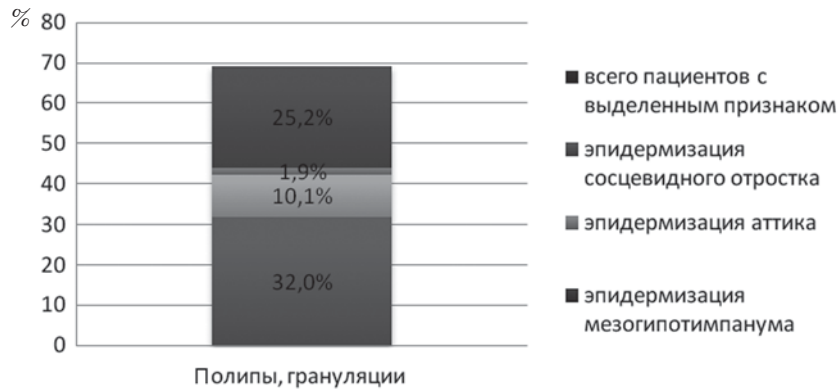


Рис. 12. Зависимость эпидермизации отделов среднего уха от фактора «полипы, грануляции».

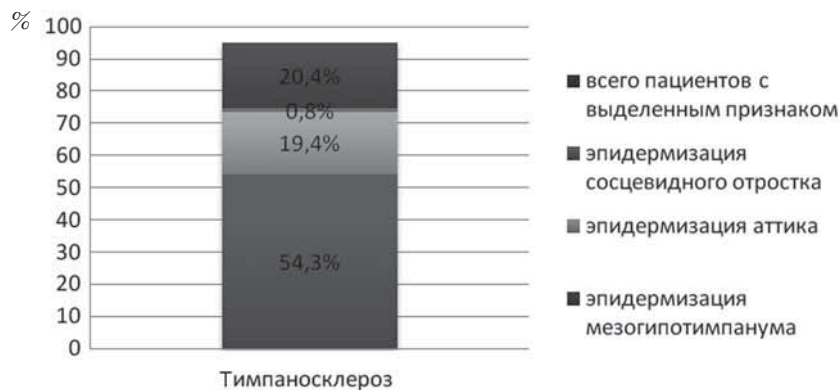


Рис. 13. Зависимость эпидермизации отделов среднего уха от фактора «тимпаносклероз».

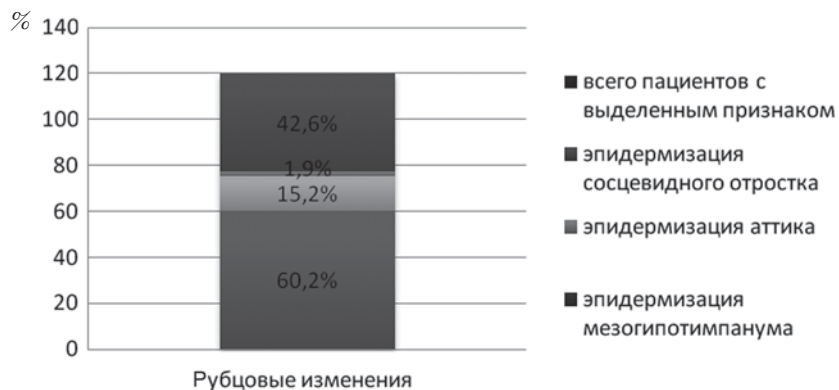


Рис. 14. Зависимость эпидермизации отделов среднего уха от фактора «рубцовые изменения слизистой оболочки».

с эпидермизацией среднего и верхнего отделов барабанной полости при присутствии данного фактора (рис. 13): в 54,3% случаев выявлено врастание эпидермиса в мезогипотимпанум и в 19,4% – в аттик.

У 60,2% из 269 больных с рубцовыми изменениями слизистой оболочки барабанной полости зафиксировано врастание эпидермиса в мезогипотимпанум ($p < 0,05$). В то же время статистически достоверных различий долей пациентов с эпидермизацией аттика и антрума не отмечено (рис. 14).

Выводы

1. Увеличение продолжительности течения туботимпанальной формы хронического гнойного среднего отита, длительная ремиссия заболевания могут нести угрозу развития холестеатомы среднего уха.



2. Решающее значение для формирования холестеатомы при тубо-тимпанальной форме ХГСО играет не столько размер перфорации натянутой части барабанной перепонки, сколько ее локализация, состояние фиброзного и костного кольца, присутствие мирингосклероза.

3. Дегенеративные изменения слизистой оболочки барабанной полости в виде метаплазии, тимпаносклероза, фиброзных, рубцовых изменений, вероятно, снижают ее защитные свойства и могут способствовать врастанию эпидермиса с остатков барабанной перепонки и наружного слухового прохода в тимпанальную полость с последующим формированием холестеатомы.

Хирургическое лечение мезотимпанита не должно ограничиваться простым закрытием дефекта барабанной перепонки. Необходима тщательная ревизия тимпанальной полости для предотвращения развития ятрогенной холестеатомы в послеоперационном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быкова В. П., Аникин И. А., Мосейкина Л. А. Структурные основы разных клинико-морфологических форм хронического гнойного среднего отита // Мат. науч.-практ. конф. – М., 1998. – С. 89–90.
2. Завадский Н. В., Завадский А. В. Учение о холестеатоме среднего уха и прогресс отихирургии // Журн. вушн. нос. и горл. хвороб. – 2006. – № 4. – С. 27–41.
3. Миронов А. А. Патоморфоз хронического туботимпанального гнойного среднего отита / Итоговая коллегия Министерства здравоохранения России: тез. докл. – М., 2003. – С. 112–113.
4. Тарасов Д. И., Федорова О. К., Быкова В. П. Заболевания среднего уха: руководство для врачей. – М.: Медицина, 1988. – 288 с.
5. Acuin J. Chronic suppurative otitis media // Int. Adv. Otol. – 2006. – Vol. 5. – N 4.
6. Altered permeability barrier structure in cholesteatoma matrix / V. Svane-Knudsen [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2002. – N 259. – P. 527–530.
7. Balasurbramanian T. Recent nomenclature changes and classification of CSOM // Int. Adv. Otol. – 2006. – Vol. 5. – N 4.
8. Cholesteatomatous otitis media: histopathological changes: A post mortem study on temporal bones / F. Salvinelli [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharm. I. Sci. – 1999. – N 3. – P. 183–187.
9. Chronic otitis media: histopathological changes: A post mortem study on temporal bones / F. Salvinelli [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharm. I. Sci. – 1999. – N 3. – P. 175–178.
10. Epidermal growth factor expression in Middle ear cholesteatoma / H. P. Chi [et al.] // Int. Arch. Otorhinolaryngol. – 2005. – Vol. 17, N 8. – P. 657–662.
11. Establishment and Characterization of an In Vitro Model for Cholesteatoma / M. Alexander [et al.] // CEO. – 2008. – Vol. 1, N 2. – P. 86–91.
12. Evidence-based review of aetiopathogenic theories of congenital and acquired cholesteatoma / R. Persaud [et al.] // J. Laryngol. Otol. – 2007. – N 121. – P. 1013–1019.
13. Factors associated with developing cholesteatoma: a study of 45,980 children with middle ear disease / K. Spilsbury [et al.] // Laryngoscope. – 2010. – N 120. – P. 625–630.
14. Fränzer J.-T., Sudhoff H. Middle ear cholesteatoma. A pathway to investigate the underlying mechanisms of the aggressive variant of chronic otitis media // Int. Arch. Otorhinolaryngol. – 2010. – Vol. 15, N 6. – P. 354–359.
15. Gersdorff M. C., Debaty M. E., Tomasi J. P. Pathophysiology of cholesteatoma // Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. (Bord). – 2006. – Vol. 127, N 3. – P. 115–119.
16. Lesinskas E., Kasinskas R., Vainutiene V. Middle ear cholesteatoma: present-day concepts of etiology and pathogenesis // Medicina (Kaunas). – 2002. – Vol. 38, N 11. – P. 1066–1071.
17. Pathogenesis of middle ear cholesteatoma a new model of experimentally induced cholesteatoma in Mongolian Gerbils / T. Yamamoto-Fukuda [et al.] // Am. J. of Pathology. – 2010. – Vol. 176. – P. 2602–2606.
18. Some considerations about acquired adult and pediatric cholesteatomas / C. Dornelles [et al.] // Braz. J. Otorhinolaryngol. – 2005. – N 71. – P. 536–545.
19. Study of Cholesteatomas with Central Perforation of the Eardrum. A New Theory of Secondary Acquired Cholesteatoma / M. Kazuo [et al.] // Oto-Rhino-Laryngology Tokyo. – 2001. – Vol. 44, N 5. – P. 345–350.

Аникин Игорь Анатольевич – докт. мед. наук, руководитель отдела патофизиологии уха СПб НИИ ЛОР. 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, тел.: 8-812-316-2501, e-mail: dr-anikin@mail.ru; **Корнеев** Алексей Александрович – докт. мед. наук, вед. н. с. лаборатории информатики и медицинской статистики СПб НИИ ЛОР. 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, тел.: 8-812-575-94-48, e-mail: korneyenkov@gmail.com; **Бокучава** Татьяна Анатольевна – канд. мед. наук, зав. ЛОР-отделением Мурманской областной клинической больницы им. П. А. Баяндина. 183035, Мурманск, ул. Акад. Павлова, д. 6, тел.: 8-931-8009-402, e-mail: bokuchava@mail.ru; **Полшкова** Людмила Викторовна – оториноларинголог ООО «Клиника промышленной медицины Оренбурггазпром». Оренбургская обл., 460507, пос. Пригородный, ул. Садовая, д. 4, тел.: 8-922-6259-913, e-mail: lpolsh@list.ru