



ЖЕМЧУЖИНЫ О ХОЛЕСТЕАТОМЕ: ПРАКТИЧЕСКИЕ ВЫВОДЫ И ПОСЛЕДНИЕ НОВОСТИ

Олимжон Эркинов

Alfraganus University, г.Ташкент

Email: Alimjan2210@mail.ru

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.10472999>

ARTICLE INFO

Received: 02nd January 2024

Accepted: 08th January 2024

Online: 09th January 2024

KEY WORDS

Холестеатома,
холестеатома среднего уха,
врожденная холестеатома,
приобретенная
холестеатома.

ABSTRACT

Европейская академия отологии и нейротологии в сотрудничестве с Японским отологическим обществом (EAONO/JOS) недавно выпустили совместный консенсусный документ. В этом документе изложены определения, классификация и стадирование холестеатомы среднего уха. Основными целями были создание стандартной терминологии для описания холестеатомы, разделение ее на отдельные группы для облегчения сравнения результатов хирургического лечения и создание системы стадирования, отражающей степень тяжести, сложность удаления и восстановления нормальной функции. Холестеатома, характеризующаяся как доброкачественное, расширяющееся и деструктивное эпителиальное поражение височной кости, возникает в результате многофакторного процесса. Если холестеатому не обнаружить и не лечить, она может привести к таким серьезным осложнениям, как потеря слуха, разрушение височной кости и инвазия в череп. Последние достижения в области методов визуализации повысили чувствительность и специфичность при выявлении наличия холестеатомы. Однако в мире сохраняются проблемы с доступностью медицинских учреждений, что делает холестеатому серьезным и сложным заболеванием, которое необходимо лечить как у детей, так и у взрослых. Для правильной диагностики и лечения каждого варианта холестеатомы необходимо всестороннее понимание ее этиологии, классификации, клинической картины и гистологии. Эти знания



способствуют профилактике, раннему выявлению и соответствующему лечению.

Введение и предпосылки:

Холестеатомы обычно возникают в пневматизированных отделах височной кости, таких как среднее ухо и сосцевидный отросток, и редко встречаются в наружном слуховом проходе. Эти неопластические поражения часто представляют собой деструктивные, локально инвазивные образования, преимущественно односторонние. Проще говоря, они представляют собой кистозные структуры, образованные скоплением десквамированных кератиновых и сквамозных обломков, окруженные фиброзным матриксом и обычно сопровождающиеся воспалительной реакцией [1].

Термин "холестеатома", образованный от слов "chole" - холестерин, "steat" - жир и "ома" - опухоль, является ошибочным. Его придумал Иоганн Мюллер в 1838 году. Изначально считалось, что это поражение представляет собой в первую очередь опухоль жировой ткани, на что повлиял более ранний отчет Де Верни от 1683 года, в котором она описывалась как "стеатома" [2][3]. Важно отметить, что ни холестерин, ни жир в этих поражениях не присутствуют. Иногда их все еще называют "кератомами", что может привести к путанице с keratosis obturans, окклюзионной кератиновой пробкой в наружном слуховом проходе.

Средним отитом страдают более 20 миллионов человек во всем мире, и примерно четвертая часть (около 5 миллионов) имеют холестеатому [4]. Несмотря на общее снижение числа случаев приобретенной холестеатомы [5, 6], ежегодная заболеваемость составляет 3 на 100 000 у детей и 9,2 на 100 000 у взрослых. Больше случаев наблюдается у мужчин (соотношение 1,4:1), а холестеатомы среднего уха чаще встречаются у лиц моложе 50 лет [7]. Наибольшая распространенность наблюдается у европеоидов, меньшая - у инуитов, коренных американцев и азиатов [8].

Исследование Jennings et al. [9] предполагает, что формирование приобретенной холестеатомы может быть результатом сочетания экологических и генетических факторов. Исследования семейной кластеризации и наследуемости указывают на неполную пенетрантность, а данные синдромальных случаев указывают на гены, контролирующие морфологию уха, как на потенциальные факторы риска образования холестеатомы [9]. При таких синдромах, как синдром Тернера, синдром Тричера-Коллинза, синдром Дауна и фокальная дермальная гипоплазия, отмечаются случаи холестеатомы [10-18]. У пациентов с расщелиной неба вероятность развития холестеатомы значительно выше, чем у пациентов без расщелины: частота встречаемости в этой популяции приближается к 6 % [23]. Кроме того, недавно была



обнаружена связь между аллергическим ринитом и развитием холестеатомы, поскольку у пациентов с аллергическим ринитом значительно ниже 10-летний показатель излечения от холестеатомы [26].

Классификация, этиология и патогенез:

Холестеатомы делятся на три типа: врожденные, характерные для детей; приобретенные, поражающие как взрослых, так и детей; и неклассифицируемые, обозначающие холестеатомы с неопределенным происхождением [1].

Врожденная холестеатома обычно проявляется в виде расширяющейся кистозной массы кератинизирующего сквамозного эпителия, расположенной медиально к интактной барабанной мембране. Хотя предполагается, что она присутствует при рождении, ее обычно диагностируют в младенчестве или раннем детстве у пациентов без оторреи, перфорации барабанной перепонки или предыдущих операций на ухе. Вопреки прежним представлениям, рабочая группа Европейской академии отологии и нейротологии и Японского отологического общества (EAONO/JOS) недавно подчеркнула, что наличие в анамнезе предыдущих эпизодов среднего отита или выпота не обязательно исключает врожденную холестеатому [1]. Дополнительные критерии определения врожденной холестеатомы включают отсутствие непрерывности с наружным слуховым проходом и отсутствие ретракции в *pars flaccida* и *pars tensa* [27].

Точная причина врожденной холестеатомы остается неясной, и не существует общепринятой методики ее формирования. Распространенной является теория эпителиального покоя, предполагающая, что остатки эпителиальных клеток, известные как эпибранхиальные плакиды, сохраняются за интактной барабанной мембраной, не подвергаясь инволюции. Хотя ожидается, что эти остатки рассасываются примерно на 33-й неделе беременности, постоянное раздражение может препятствовать инволюции, что приводит к формированию врожденной холестеатомы [28]. Однако эта теория не в полной мере учитывает врожденные холестеатомы, обнаруженные за пределами переднего верхнего квадранта барабанной перепонки, как сообщалось в различных областях латеральной стенки барабанной полости [5]. Рабочая группа EAONO/JOS отмечает, что врожденная холестеатома обычно располагается в передневерхнем квадранте среднего уха, хотя может встречаться и в задневерхнем квадранте или в других местах [1].

Альтернативная теория, известная как теория инвагинации, предполагает, что сквамозный эпителий из наружного слухового прохода мигрирует через барабанное кольцо в среднее ухо, что в конечном итоге приводит к развитию врожденной холестеатомы [30]. В пренатальном периоде или в детстве воспалительная травма барабанной перепонки, особенно вблизи шейки сосцевидного отростка, провоцирует инвагинацию, что приводит к формированию врожденного поражения. В этом случае барабанная мембрана прилипает к скуловому отверстию или резцу, оставляя после себя остатки кератинизированного эпителия, который со временем превращается в холестеатому [5, 31]. Эта теория помогает понять наличие поражений, не ограниченных переднезадним квадрантом барабанной перепонки, поскольку процесс инвагинации может происходить в различных точках мембраны.



Напротив, считается, что приобретенный тип холестеатомы возникает из-за дисфункции Евстахиевой трубы после предыдущих эпизодов заболевания среднего уха. В отличие от врожденной холестеатомы, приобретенный тип не предполагается при рождении. В целом, ключевой особенностью является разрастание кератинизирующего расслоенного сквамозного эпителия за пределы предполагаемых анатомических границ. Чтобы внести ясность, EAONO/JOS определяет приобретенную холестеатому по клиническим признакам и симптомам, обусловленным ростом, с разрушением или без разрушения прилегающих структур, втягиванием барабанной перепонки и/или перфорацией, оторреей, ухудшением слуха и/или результатами КТ/МРТ (такими как мягкотканые образования, очаговые участки костной эрозии в среднем ухе и сосцевидном отростке) [1].

Как и при врожденном типе, для объяснения формирования приобретенных холестеатом были предложены различные патофизиологические теории. Однако ни один процесс не был признан в качестве окончательного механизма для всех случаев [27]. Многие специалисты считают, что патогенез включает в себя сложное взаимодействие механизмов, а не какой-то один метод, учитывая разнообразные факторы, влияющие на возникновение и рост. Эти теории расходятся с теориями врожденного типа, поскольку в них основное внимание уделяется наличию или отсутствию перфорации и последующей миграции эпителия в среднее ухо через эту перфорацию. Приобретенная холестеатома далее классифицируется на вариант с ретракционным карманом и вариант без ретракционного кармана [1].

Теория втягивающего кармана, также известная как образование холестеатомы первичного типа, возникает из-за проблем с Евстахиевой трубой, приводящих к недостаточной аэрации эпитимпанического пространства. Из-за отрицательного давления в среднем ухе происходит втягивание *pars flaccida*, *pars tensa* или обоих по направлению к верхушке шейки скуловой кости [32, 33]. В результате образуется ретракционный карман, препятствующий нормальной миграции барабанной перепонки и снижающий ее способность к самоочищению. Это ограничение увеличивает потенциал для накопления кератиновых обломков, постепенно увеличивая образовавшийся мешок. Образовавшиеся образования классифицируются как холестеатома *pars flaccida* или аттическая холестеатома, холестеатома *pars tensa* или сочетание холестеатом типа *pars flaccida* и *pars tensa* [1].

Неретракционные карманные холестеатомы, часто называемые вторичными приобретенными холестеатомами, обычно ассоциируются с острым средним отитом. Их развитие объясняют три теории: теория миграции эпителия, теория сквамозной метаплазии и теория гиперплазии базальных клеток [32]. Теория миграции эпителия предполагает, что перфорации барабанной перепонки выступают в качестве предвестников, при этом сквамозный эпителий из перепонки мигрирует в среднее ухо. Травматические повреждения в результате хирургических вмешательств, взрывов, инородных тел или ятрогенных причин способствуют образованию холестеатомы [1, 34]. Миграция краев перфорации, вероятно, обусловлена сходными свойствами эпителия барабанной перепонки и эпителия холестеатомы.



Теория сквамозной метаплазии предполагает, что десквамированный эпителий среднего уха превращается в кератинизирующий расслоенный сквамозный эпителий при хроническом или рецидивирующем среднем отите [32], что приводит к образованию холестеатомы. Сторонники теории гиперплазии базальных клеток предполагают, что папиллы, псевдоподии или микрокисты, заполненные кератином, образующимся в базальном клеточном слое эпителия *pars flaccida*, проникают в субэпителиальное пространство Пруссака [32, 34]. Воспалительная реакция, вызванная плохой вентиляцией, может привести к разрыву базальной мембраны, что позволяет эпителию пролиферировать внутрь.

Холестеатомы, относящиеся к категории неклассифицируемых, представляют собой третью категорию поражений, происхождение которых невозможно точно определить [1]. В некоторых крупных или открытых случаях отнесение поражений к врожденным или приобретенным может быть затруднено, что приводит к появлению неклассифицируемых образований.

Четвертая категория включает холестеатомы, возникшие после хирургического вмешательства [1]. В эту категорию могут входить остаточные или рецидивирующие поражения, хотя эти случаи не являются взаимоисключающими [1]. Остаточная холестеатома возникает в результате неполного хирургического удаления матрицы холестеатомы, в то время как рецидивирующая холестеатома возникает в результате повторного образования ретракционного кармана после полного предыдущего хирургического удаления [1].

Клинические особенности:

Факторы риска, связанные с развитием холестеатомы, включают в себя заболевания среднего уха, предшествующие хирургические вмешательства, травматические повреждения или врожденные аномалии. Холестеатомы могут оставаться в статичном состоянии в течение длительного периода времени, прежде чем произойдут значительные деструктивные события, поскольку они устойчивы к антимикробной терапии. Хотя врожденные поражения растут со скоростью примерно 1 мм в диаметре в год, они могут оставаться незамеченными в течение многих лет [24].

В отличие от более незаметного прогрессирования врожденной холестеатомы у детей, приобретенная холестеатома у взрослых может развиваться более спокойно. Односторонняя потеря слуха часто остается незамеченной у детей, что позволяет более крупным поражениям оставаться незамеченными до случайного обнаружения при обычном физикальном обследовании. Выявляемая потеря слуха может возникнуть, когда холестеатома заполняет среднее ухо или эрозирует косточки [1]. Особенно уязвима цепочка косточек, причем наиболее часто повреждаемой косточкой является наковальня, которая поражается почти в 100 % случаев [35].

Основным и наиболее распространенным симптомом приобретенной холестеатомы является оторрея, наблюдаемая в 66,5% случаев, которая может быть постоянной или периодически рецидивирующей. Пациенты могут сообщать о минимальных гнойных выделениях, возможно, с неприятным запахом. При клиническом осмотре можно обнаружить обильную грануляционную ткань, сопровождающую дренаж. Боль и ушные боли, свидетельствующие о



прогрессировании заболевания, являются общими симптомами, предшествующими эпизодам гнойных выделений. Сочетание отореи, шума в ушах и нарушения слуха (гипоакузия) наблюдается у 23,3 % пациентов, а гипоакузия в одиночку - у 7,6 %. Прогрессирующая кондуктивная или сенсоневральная тугоухость может быть следствием нарушения движения косточек, при этом частой жалобой является шум в ушах. Шум в ушах может быть следствием сдавления сигмовидного синуса холестеатомой или следствием повреждения улитки, приводящего к необратимой нейросенсорной тугоухости [28].

При обследовании приобретенной холестеатомы оценка состояния барабанной перепонки должна включать осмотр *pars flaccida*. В частности, следует осмотреть передне-верхний квадрант мезотимпанума на предмет наличия круглого, белого, сжимающегося образования под барабанной перепонкой, так как эта находка считается патогномоничной. Дифференциальный диагноз должен включать такие заболевания, как тимпаносклероз, характеризующийся гиалинизацией волокнистых соединительных тканей в барабанной перепонке и среднем ухе с последующей кальцификацией, что может привести к ухудшению слуха. В отличие от холестеатомы, тимпаносклероз проявляется в виде твердых белых бляшек с неровным острым краем, в отличие от гладкого, округлого и изогнутого края, характерного для холестеатомы [36].

Изображение:

Несмотря на технологический прогресс, точное определение размеров холестеатомы остается сложной задачей, особенно в ушах с предыдущими операциями в анамнезе. Компьютерная томография (КТ) является традиционным методом визуализации, позволяющим выявить костные изменения. Хотя КТ обладает высокой чувствительностью, ее специфичность сравнительно низка при массовых поражениях, поскольку она может быть склонна к неправильной интерпретации, изображая структуры, подобные грануляционной ткани, холестеринным гранулемам или другим новообразованиям мягких тканей [8, 37]. Обычные результаты КТ включают четко очерченное, экспансивное поражение мягких тканей, ретракцию барабанной перепонки, притупление мошонки, эрозию барабанного язычка и косточек [8]. При КТ пневматизированных участков височной кости часто выявляются костные эрозии с гребешковыми краями [38]. Конкретные примеры типичных результатов КТ представлены на рис. 1 и 2.

Полезность КТ снижается в послеоперационном периоде, в первую очередь из-за ее высокой отрицательной прогностической ценности при изображении хорошо проветренного, свободного от заболевания среднего уха и сосцевидного отростка без видимых мягких тканей. Однако ее эффективность значительно снижается у пациентов, перенесших ранее тимпаномастоидэктомию. Интерпретация костных эрозий становится сложной задачей при проведении различия между хирургическими изменениями и патологической костной деструкцией, связанной с холестеатомой, что приводит к значительному снижению чувствительности и специфичности при выявлении остаточной или рецидивирующей холестеатомы [38].

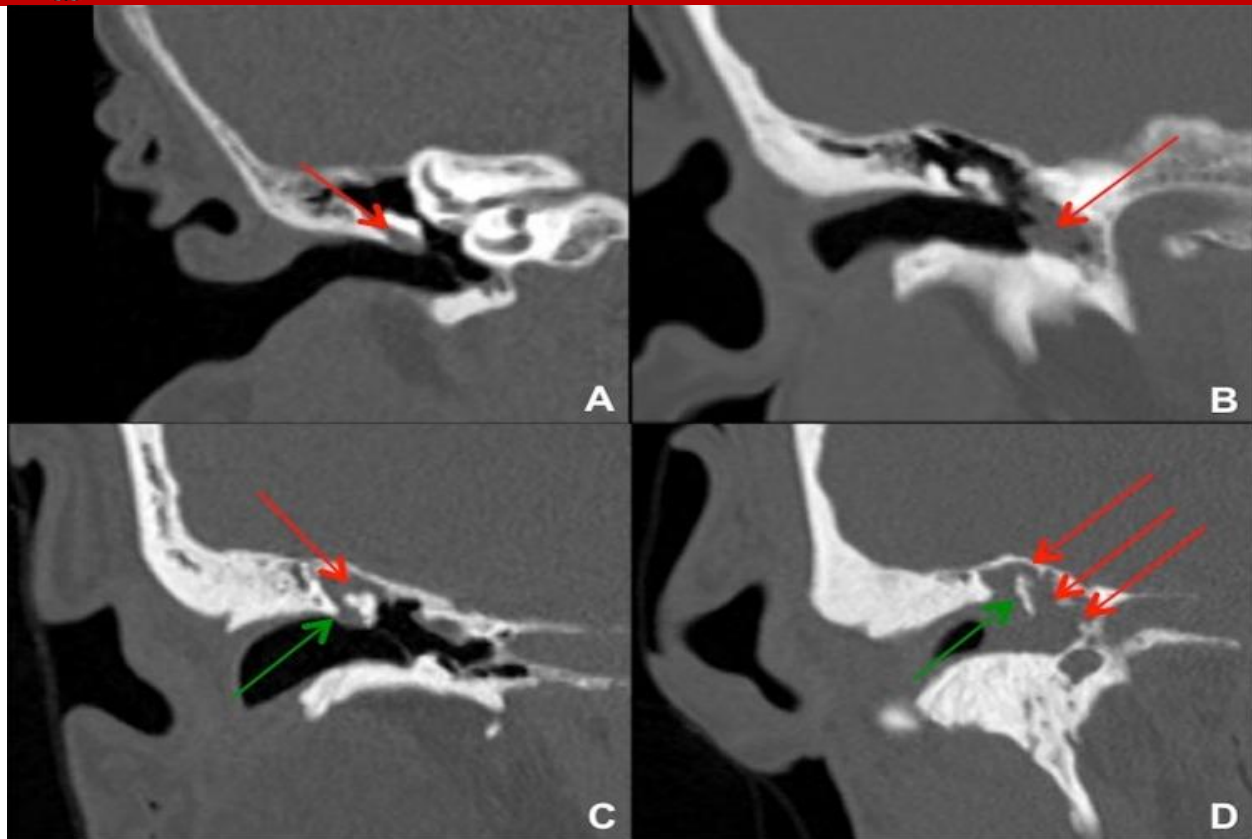


Рис. 1

Корональные изображения КТ височной кости у четырех пациентов с правой холестеатомой. а Небольшая холестеатома в пространстве Пруссак (красная стрелка) без костной эрозии. Это обычное место втягивания pars flaccida и формирования приобретенной холестеатомы. б Холестеатома в левом мезотимпануме до гипотимпанума (красная стрелка), что является менее распространенным местом. с Холестеатома в правом эпитимпануме (красная стрелка) с притуплением или эрозией правой мошонки (зеленая стрелка). Это поражение, вероятно, началось в пространстве Пруссак, прилегающем к костной мошонке. д Большая холестеатома в правой эпитимпануме, мезотимпануме и гипотимпануме (красные стрелки), с костной эрозией мошонки и скутуса/косточки (зеленая стрелка).

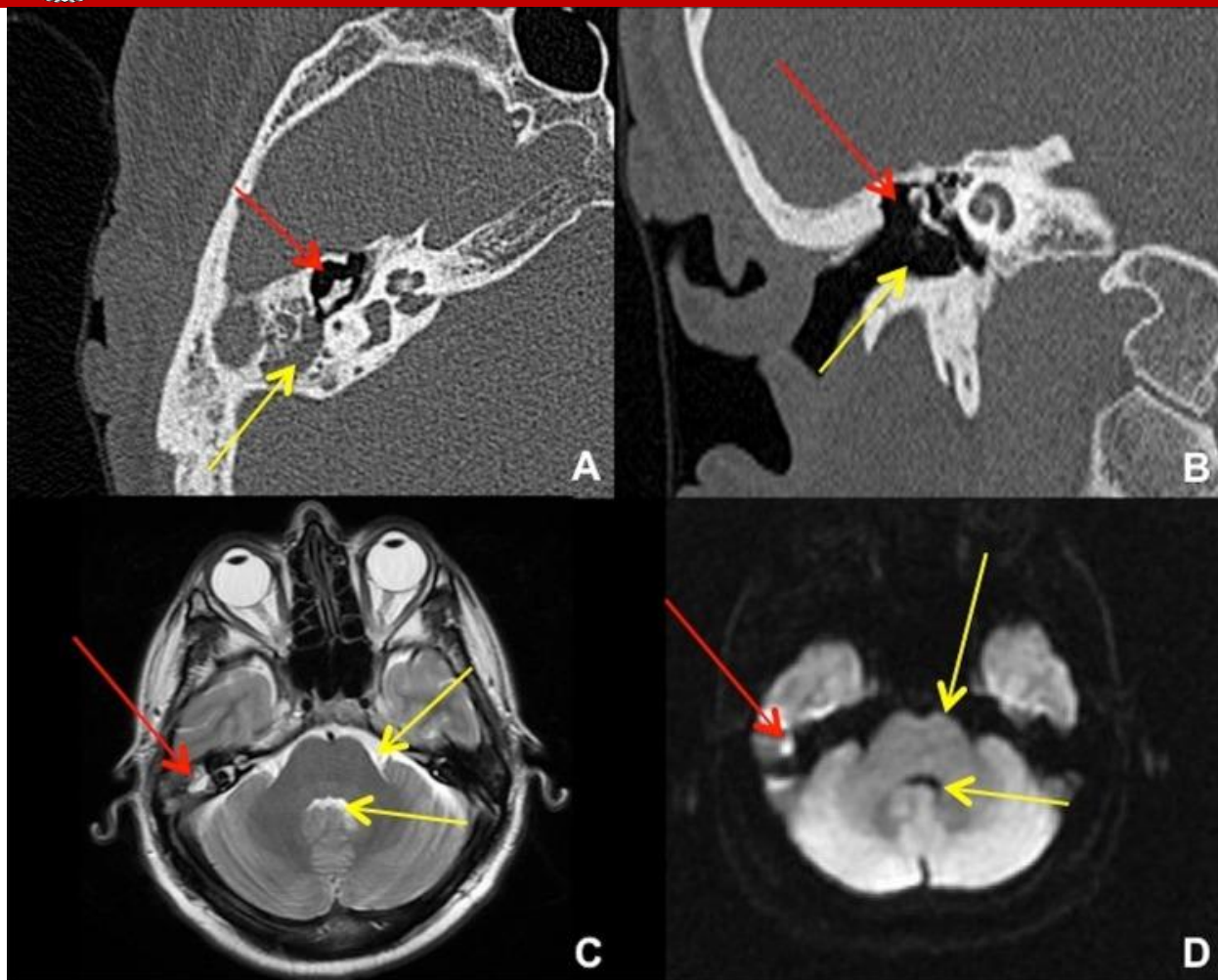


Рис. 2

КТ височных костей и МРТ головного мозга у 41-летнего мужчины после трансканальной эндоскопической резекции правой эптитимпанальной холестеатомы. а Аксиальная КТ показывает полость резекции в правом пространстве Пруссак (красная стрелка), с остаточной холестеатомой в правой сосцевидной перепонке (желтая стрелка). б Корональная КТ показывает полость резекции в правой латеральной эптитимпани (красная стрелка) плюс хирургический подход для трансканальной аттикотомии (желтая стрелка). Альтернативный подход - через сосцевидный отросток (мастоидэктомия). с На аксиальной T2-взвешенной МРТ небольшая остаточная холестеатома (красная стрелка) имеет одинаковую интенсивность с жидкостью, например, препонтийной цистерной и четвертым желудочком (желтые стрелки). d На аксиальной диффузионно-взвешенной МРТ в холестеатоме (красная стрелка) наблюдается "ограниченная диффузия", гораздо более яркая, чем свободная жидкость (желтые стрелки).

Из-за ограниченных размеров врожденной холестеатомы использование компьютерной томографии (КТ) не является обязательным, поскольку потенциальные преимущества могут не оправдать сопутствующую лучевую нагрузку и анестезию, особенно в педиатрических случаях. Конусно-лучевая компьютерная томография (СВСТ) может служить альтернативой, учитывая значительно более низкое производство ионизирующего излучения. Некоторые врачи считают, что информация,



полученная с помощью СВСТ, превосходит информацию, полученную при традиционной компьютерной томографии.

МРТ с диффузионно-взвешенным изображением (DWI-MPT) становится ценным инструментом для выявления холестеатомы, имея такие преимущества перед КТ, как более короткое время исследования по сравнению с отсроченным контрастным усилением и отсутствие необходимости введения контрастного вещества перед исследованием. Хотя при DWI-MPT может отсутствовать детальная информация о костных структурах, на T1-взвешенных изображениях холестеатомы изображаются темными, а на T2-взвешенных - яркими, в отличие от тканей мозга. Холестеатомы не впитывают контрастное вещество, поэтому для повышения чувствительности используются методы отсроченного контрастирования. T1-изображения, полученные через 30-45 минут после введения контраста, выявляют усиление в воспаленной слизистой, грануляционной ткани и фиброзе. Отсутствие усиления в правильно расположенном очаге поражения может свидетельствовать о наличии холестеатомы.

Достижения в области DWI-MPT облегчают выявление небольших скоплений кератиновых обломков, которые на КТ могут быть интерпретированы как жидкость или отечная слизистая. Благодаря высокой чувствительности и специфичности DWI-MPT особенно эффективна для выявления рецидивирующей холестеатомы. Холестеатомы демонстрируют высокую интенсивность сигнала на DWI-MPT, что объясняется ограничением диффузии воды, обусловленным маслянистой консистенцией скопившейся жидкости. По данным Vercauysse et al., чувствительность DWI составила 81 %, специфичность - 100 %, а положительная прогностическая ценность - 40 % у пациентов, которым на момент обследования не была проведена операция. DWI ценна для оценки эрозии полукружного канала, инвазии в мембранозный лабиринт или среднюю черепную ямку, а также абсцедирующих образований. Методы ДВИ без эхо-планарной визуализации, в частности ДВИ без ЭФИ, обеспечивают более высокое разрешение при более тонких срезах (2 мм) и меньшее количество артефактов по сравнению с другими методами ДВИ. Следовательно, DWI может предотвратить ненужные повторные операции в случаях, когда клиническая отомикроскопия считается недоступной, включая поражения в сосцевидной полости, глубоко расположенные реконструктивные материалы, а также случаи, когда холестеатома могла быть пропущена при первичной процедуре.

Патологоанатомические данные:

На макроскопическом уровне холестеатомы выглядят как преимущественно белые, уплотненные и овоидные образования. Когда они целы, то окружены тонкой стенкой (см. рис. 3). Нередко поверхность "капсулы" оказывается нарушенной, обнаруживая мохнатую, неровную и рыхлую текстуру с отечными краями. При осмотре содержимое мешочка может вытекать наружу, обнажая смесь чешуйчатых, жирных или сыроподобных кератиновых обломков (см. рис. 4). Собранный образец часто представляется в виде многочисленных слоистых белых хлопьев, представляющих собой не только кератин, но и, возможно, мельчайшие фрагменты костей. Очень важно представить все содержимое, обнаруженное во время хирургической процедуры, в полном объеме для последующего гистопатологического исследования.

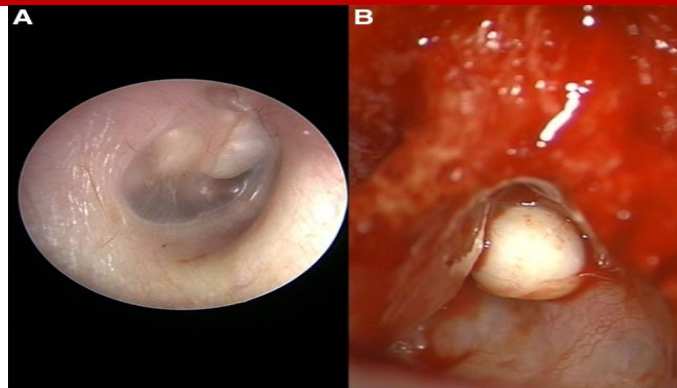


Рис. 3

а Правое ухо с развитой врожденной холестеатомой с вовлечением мезотимпанума передней и задней части сосцевидного отростка, который разделяет поражение на две половины. б Дискретный узелок холестеатомы левого уха в передне-верхней части сосцевидного отростка, расположенный в эпитимпанальной области - *aditus ad antrum*, зажатый между задней костной стенкой наружного слухового прохода (слева) и *tegmen mastoideum* (справа).

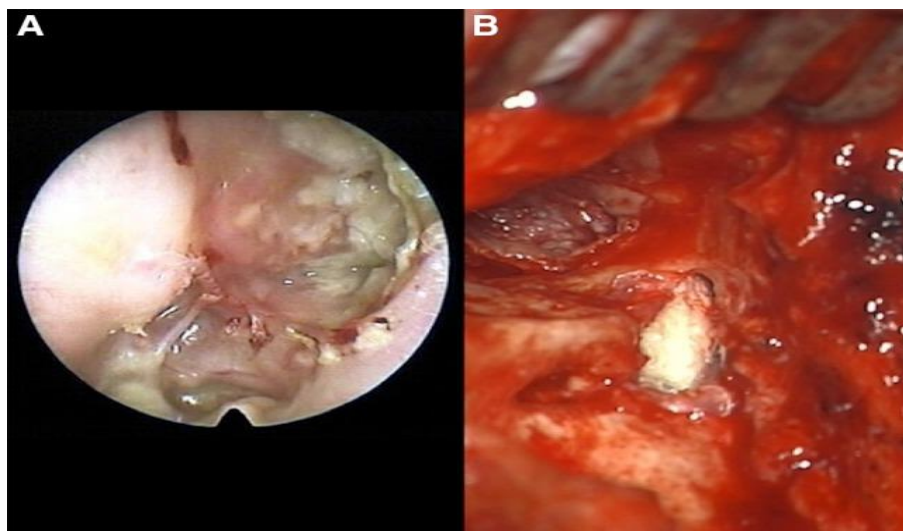


Рис. 4 а Обширная аттическая холестеатома правого уха с разрывом и разлитым кератиновым содержимым. б Хирургическое вмешательство через мастоидэктомию, когда карман для втягивания барабанной перепонки образовал мешок в сосцевидной полости и эрозировал боковую стенку слухового прохода. Левый верхний край фотографии смотрит вниз по слуховому проходу на барабанную перепонку.

Гистопатологические результаты:

Для постановки патологоанатомического диагноза холестеатомы необходимо сочетание сквамозного эпителия, грануляционной ткани и кератиновых обломков. Наличие сквамозного эпителия в среднем ухе, отличного от нормальной железистой эпителиальной выстилки, считается аномальным [42]. Компоненты холестеатомы делятся на периматрикс, матрикс и кистозное содержимое.

Периматрикс, самая наружная часть холестеатомы, состоит в основном из обильной грануляционной ткани. Непосредственно подэпителиальная область может состоять из изредка встречающихся клеток и утолщенной, плотной волокнистой

соединительной ткани (см. рис. 5). Характеристики этого слоя зависят от возраста пациента: врожденные холестеатомы характеризуются меньшим количеством соединительной ткани и большей грануляционной тканью, в то время как у взрослых в этой области чаще встречается плотная соединительная ткань [43]. Периматрикс находится в тесном контакте с эпителием среднего уха и костью, включая косточки или стенку слухового прохода, и считается потенциальным фактором, способствующим их эрозии и разрушению. Иногда в периматриксе или просвете кисты можно обнаружить небольшие фрагменты дегенерирующей кости и ацеллюлярного базофильного остеоида, которые могут представлять собой части эрозированных косточек или стенок слухового прохода (см. рис. 6).

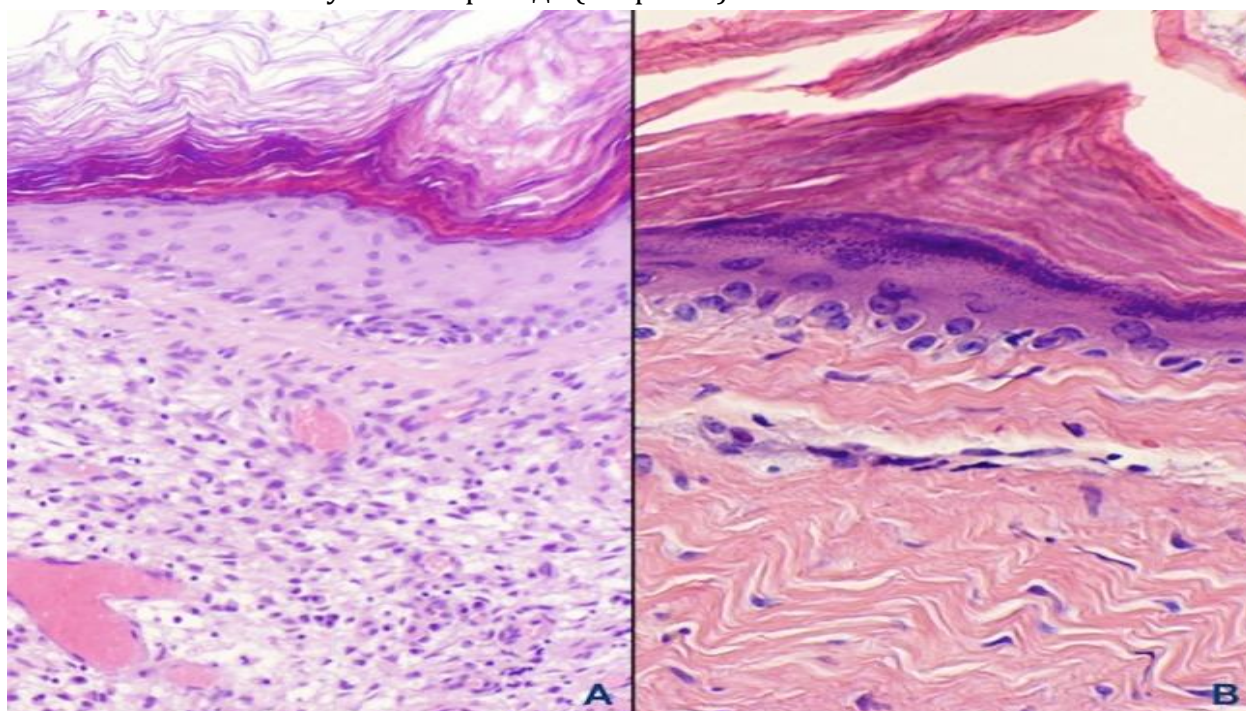


Рис. 5 а Обильная грануляционная ткань по периферии сквамозной эпителиальной выстилки составляет периматрикс. Обратите внимание на отсутствие образования ретикулярных косточек, но наличие выраженного слоя грануляционных клеток. б Плотная волокнистая соединительная ткань, прилегающая к эпителию, с хроническим воспалительным клеточным инфильтратом, обнаруженным на месте грануляционной ткани.

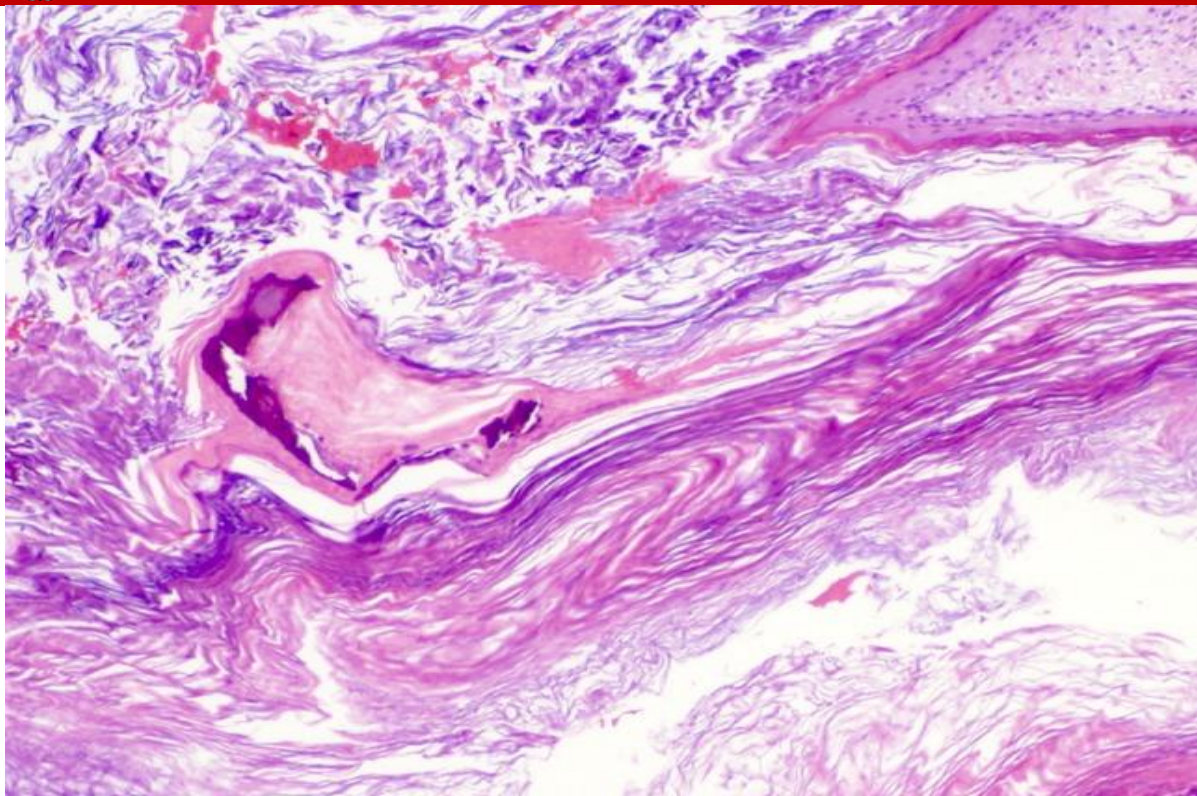


Рис. 6 Нерегулярные ацеллюлярные базофильные кальцификаты, которые могут представлять собой эрозированные косточки или кости среднего слухового прохода, видны в сочетании с десквамированным кератином просвета кисты

Ключевым диагностическим признаком матрикса является наличие в его составе кератинизирующего, цитологически безвредного расслоенного сквамозного эпителия, расположенного в виде свернутых кистоподобных образований (см. рис. 7). Этот эпителий варьирует от тонкого до атрофичного, не имеет гребней ретейна и демонстрирует выраженный гранулярный слой клеток с обилием кератогиалиновых гранул. В свете этого наблюдения гистология холестеатом напоминает гистологию эпидермальных кист включения в коже, хотя кератогиалиновые гранулы не так распространены в эпидермальных кистах включения в коже. Эти кистоподобные структуры могут разрушаться или распадаться при хирургическом удалении, в результате чего гистологически они выглядят как волнистый, лентообразный эпителий, складывающийся сам на себя. Базально-клеточный слой холестеатомы может демонстрировать архитектурную атипичность базального эпителия и легкую цитологическую атипичность без дисплазии. Хотя имеются сообщения о сквамозно-клеточной карциноме, возникающей из холестеатомы, такие случаи крайне редки [44].

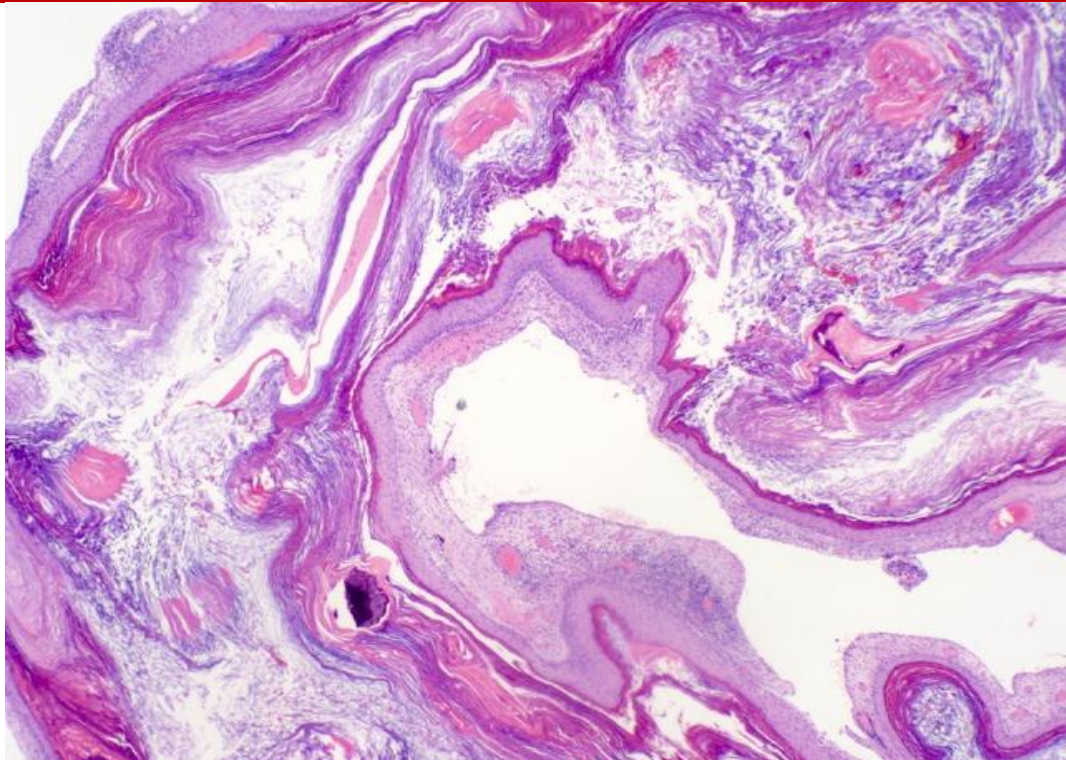


Рис. 7 Кистозное образование, состоящее из беспорядочного сквамозного эпителия, окружающего обильные слои слоистого, десквамированного и аноклеированного кератина, заполняющего люминальную зону кисты.

Люминальная область, содержащая кистозное содержимое, заполнена многочисленными слоями ламинированного, десквамированного, аноклеированного кератина, который может быть как свободно текущим, так и агрегированным. При разрыве кистозного содержимого в ответ на кератиновые обломки запускается гигантоклеточная реакция инородного тела. Патологоанатому крайне важно знать о дополнительных гистологических находках, включая наличие мелких нервных волокон в образце. Хотя могут возникнуть опасения по поводу вовлечения лицевого нерва во время операции, эти маленькие нервные веточки чаще всего представляют собой хорду тимпани, намеренно или непреднамеренно включенную.

Недавние исследования, изучающие маркеры как индикаторы агрессивного поведения и костно-деструктивной способности, показали, что некоторые холестеатомы демонстрируют сверхэкспрессию Ki-67, маркера клеточной пролиферации, обнаруженного в опухолях и неопластических пролиферативных заболеваниях, включая холестеатому. CK17, маркер дифференцировки кератиноцитов, был определен как предиктор агрессивности и инвазивности, если он присутствует [45]. Хамед и др. наблюдали, что в случаях инвазивной холестеатомы с выраженной деструкцией косточек наблюдалась сверхэкспрессия обоих маркеров в эпителиальной части, в то время как в неинвазивной группе каждый маркер был выражен в неактивной форме [45].

Микроскопическая дифференциальная диагностика

При микроскопическом исследовании патологоанатом должен отличить холестеатому от других образований, которые могут представлять диагностические



трудности, включая непораженную барабанную перепонку, холестериную гранулема, грануляционную ткань среднего отита и плоскоклеточную карциному.

Нормальной следует считать барабанную перепонку, поскольку она имеет тонкий эпидермальный слой расслоенного сквамозного эпителия на внешней поверхности, прилегающий к нижележащей полосе соединительной ткани. Эта соединительная ткань содержит коллаген I и II типов, а также эластические волокна. Внутренний компонент состоит из простого кубовидного эпителия, продолжающего выстилку барабанной полости.

Холестериновая гранулема и средний отит имеют схожие гистологические проявления. Считается, что холестеринная гранулема развивается после травмы и кровоизлияния, что приводит к образованию кристаллов холестерина после разрушения мембраны эритроцитов. Этот процесс приводит к образованию многочисленных расщелин в обильной грануляционной ткани и гигантских клеток инородного тела. При среднем отите наблюдается скопление хронических воспалительных клеток, включая плазматические клетки, лимфоциты, гистиоциты, пенистые гистиоциты и многоядерные гигантские клетки. В фоновой грануляционной ткани рассеяны холестериновые расщелины. Также могут присутствовать железы с кубовидным эпителием, с ресничками или без них, небольшие очаги кальцификатов и реактивная кость.

Сквамозно-клеточная карцинома является решающим моментом в гистологической дифференциальной диагностике при поражении эпителия. При поражении среднего уха отсутствие созревания эпителия, значительный плеоморфизм, многочисленные атипичные митозы, кератинизация отдельных клеток и образование кератиновых жемчужин являются отличительными признаками сквамозно-клеточной карциномы.

Кофакторы в формировании холестеатомы

Различные факторы способствуют резорбции кости, присущей образованию холестеатомы. Воспаление, местное давление и специфические цитокератины стимулируют резорбцию кости. Грануляционная ткань вблизи косточек может вырабатывать ферменты и медиаторы, такие как лизосомальные ферменты, коллагеназы и простагландины, ускоряющие резорбцию косточки. Чрезмерные реакции хозяина, включая паракринные и аутокринные секреты, еще больше способствуют прогрессированию холестеатомы. Ангиогенные факторы роста, выделяемые воспалительными клетками, такие как циклооксигеназа-2, интерлейкин-8, тромбоцитарный фактор роста, эпидермальный фактор роста и сосудистый эндотелиальный фактор роста, способствуют ангиогенезу, облегчая миграцию кератиноцитов в среднее ухо через активную сосудистую сеть. Повышение уровня таких цитокинов, как интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-17 и интерферон-бета, способствует воспалительной резорбции кости. Матриксная металлопротеиназа 9 (ММП-9) играет ключевую роль в миграции воспалительных клеток, усиливая деструктивное поведение холестеатомы. Измененное соотношение белков RANKL/OPG при низкой экспрессии остеопротегерина (OPG) и повышенном уровне рецепторного активатора лиганда ядерного фактора-кВ (RANKL) позволяет предположить



значительную роль пути RANKL-OPG в воспалении холестеатомы среднего уха. Хотя воспалительная реакция организма может быть полезной в случае инсульта, чрезмерное воспаление может способствовать росту холестеатомы и ее разрушительным последствиям.

Формирование и прогрессирование холестеатомы связано с бактериальной колонизацией среднего уха и формированием биопленки, способствующей постоянному воспалению. Различные патогены, включая грамположительные, грамотрицательные и грибковые элементы, были выявлены в среднем ухе, ассоциированном с тканями холестеатомы. Лечение этих патогенов является сложной задачей из-за ограниченного кровотока в очаге поражения, что препятствует системной доставке антибиотиков, а местные антибиотики могут не проникать достаточно глубоко, чтобы уничтожить первопричину воспаления. Развившаяся инфекция может привести к таким серьезным осложнениям, как тромбоз кавернозного синуса, менингит, абсцесс мозга и мастоидит.

Стадирование

Рабочая группа EAONO/JOS разработала систему стадирования, которая применяется к четырем категориям холестеатомы среднего уха: холестеатома *pars flaccida*, холестеатома *pars tensa*, врожденная холестеатома и холестеатома, вторичная по отношению к перфорации *tensa*. Полезность этой системы заключается в том, что она может быть использована для стандартной оценки исходной патологии и для стандартизации отчетов о результатах хирургического вмешательства в отоларингологическом сообществе.

Кроме того, она может быть использована для корректировки тяжести состояния при оценке результатов, а также для получения информации, полезной для консультирования пациентов. Результаты исследования приведены ниже [1]:

Стадия I: локализованная холестеатома

Место возникновения холестеатомы, т.е. чердак при холестеатоме *pars flaccida*, барабанная полость при холестеатоме *pars tensa*, врожденная холестеатома и холестеатома, возникшая в результате перфорации *tensa*.

II стадия: холестеатома, поражающая два или более участков.

III стадия: холестеатома с экстракраниальными осложнениями или патологическими состояниями.

Включает: лицевой паралич, лабиринтную фистулу: при состояниях с риском перепончатого лабиринта, лабиринтит, постаурикулярный абсцесс или свищ, скуловой абсцесс, абсцесс шеи, разрушение стенки канала более чем на половину длины костного слухового прохода, разрушение телогена: при дефекте, требующем хирургического исправления, и адгезивный отит: полное склеивание *pars tensa*.

IV стадия: холестеатома с внутричерепными осложнениями

Включает: гнойный менингит, эпидуральный абсцесс, субдуральный абсцесс, абсцесс мозга, тромбоз синусов и грыжу мозга в сосцевидную полость.

Система стадирования не применяется к холестеатоме лепестковой кости, но применяется к холестеатоме аттика, холестеатоме *pars tensa* или вторичной перфорации *pars tensa*, а также к врожденной холестеатоме.



Лечение

Лечение должно начинаться со сбора полной истории болезни, включающей подробный отоларингологический анамнез. Важнейшая информация о развитии событий и симптомов играет ключевую роль в оценке и постановке точного диагноза. Тщательный осмотр головы и шеи, в том числе отомикроскопия, необходим для оценки холестеатомы и определения степени заболевания. Важно отметить, что не существует чисто медицинских или нехирургических вариантов лечения холестеатомы, поэтому основным подходом является хирургическое иссечение. Главной целью хирургического лечения является полное удаление холестеатомы, обеспечение сухого уха без рецидивов, сохранение или улучшение слуха и благоприятный косметический результат.

При работе с педиатрическими случаями необходимо уделить особое внимание хорошо пневматизированным воздушным ячейкам в височных костях детей, что создает широкие возможности для распространения заболевания и усиливает агрессивный характер холестеатомы.

Несмотря на существование передовых методик, таких как мастоидэктомия по методу Тоса с модификацией CWU, основными методами лечения являются стандартные микроскопические хирургические процедуры: мастоидэктомия через стенку канала вниз (CWD) и мастоидэктомия через стенку канала вверх (CWU). Выбор этих процедур по-прежнему вызывает разногласия, причем споры ведутся по таким факторам, как сохранение задней стенки канала, эрадикация опухоли и частота рецидивов.

Подход CWD предполагает удаление костной задней стенки, рассматривая канал и сосцевидный отросток как единую полость. В педиатрии не рекомендуется использовать CWD из-за особенностей развития височной кости. Процедура может привести к рецидивам, проблемам заживления ран и пожизненной чистке ушей. Сторонники CWD утверждают, что при CWD обнажается весь очаг поражения для полного удаления, в отличие от CWU, которая, по их мнению, недостаточно обнажает часть расщелины среднего уха, что приводит к более высоким показателям остаточного заболевания.

Процедура CWU, которая чаще всего используется сегодня, позволяет преодолеть проблемы, связанные с CWD. Воздушные ячейки сосцевидного отростка удаляются, но задний костный наружный слуховой проход сохраняется, сохраняя контуры слухового прохода. Преимущества заключаются в меньшем структурном повреждении, облегчении послеоперационной настройки слухового аппарата и предотвращении проблем с полостью. Противники утверждают, что CWU недостаточно обнажает расщелину среднего уха, что приводит к более высокой частоте остаточных заболеваний и необходимости плановых повторных процедур.

Достижения в области эндоскопии и оптических технологий открыли новые возможности для хирургии среднего уха, позволяя лучше визуализировать скрытые участки. Инструменты визуализации высокой четкости, такие как эндоскоп с 4K увеличением и узкополосный фильтр для визуализации, улучшают дифференциацию



тканей, что потенциально благоприятствует выбору процедуры CWU и снижает частоту рецидивов.

Заключение

При лечении любого заболевания тщательная и своевременная оценка играет решающую роль в постановке раннего диагноза. Использование как современных, так и традиционных методов обследования необходимо для эффективного лечения и управления. Этот процесс требует всестороннего понимания и осведомленности о ключевых анатомических структурах, их функциональных последствиях для управления средним ухом, связанной гистологии и тонкостях хирургических процедур, которые могут потребовать индивидуального подхода в зависимости от степени заболевания. Такой подход направлен на минимизацию осложнений, связанных с холестеатомами, и эффективное сохранение слуха.

References:

1. Yung M, Tono T, Olszewska E, et al. EAONO/JOS Joint consensus statements on the definitions, classification and staging of middle ear cholesteatoma. *J Int Adv Otol.* 2017;13:1–8. doi: 10.5152/iao.2017.3363.
2. Müller J. Ueber den feineren bau und die formen der krankhaften geschwulste. Berlin, G Reimer. 1838. Folio.
3. De Verney JG. *Traité de l'organie de l'ouïe.* Paris: E. Michallet; 1683.
4. Aquino JE, Cruz Filho NA, de Aquino JN. Epidemiology of middle ear and mastoid cholesteatomas: study of 1146 cases. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77:341–347. doi: 10.1590/S1808-86942011000300012
5. Bennett M, Warren F, Jackson GC. Congenital cholesteatoma: theories, facts and 53 patients. *Otolaryngol Clin N Am.* 2006;39:1081–1094. doi: 10.1016/j.otc.2006.08.001
6. Shohet JA, De Jong AI. The management of pediatric cholesteatoms. *Otolaryngol Clin N Am.* 2002;35:841–851. doi: 10.1016/S0030-6665(02)00052-X.
7. Olszewska E, Wagner M, Bernal-Sprekelsen M, et al. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004;261:6–24. doi: 10.1007/s00405-003-0623-x
8. Barath K, Huber AM, Stampfl P, et al. Neuroradiology of cholesteatomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:221–229. doi: 10.3174/ajnr.A2052
9. Jennings BA, Prinsley P, Philpott C, et al. The genetics of cholesteatoma. A systematic review using narrative synthesis. *Clin Otolaryngol.* 2017;43:55–67. doi: 10.1111/coa.12900.
10. Bois E, Nassar M, Zenaty D, et al. Otologic disorders in Turner syndrome. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017;135:21–24. doi: 10.1016/j.anorl.2017.08.006
11. Lim DBN, Gault EJ, Kubba H, et al. Cholesteatoma has a high prevalence in Turner syndrome, highlighting the need for earlier diagnosis and the potential benefits of otoscopy training for paediatricians. *Acta Paediatr.* 2014;103:e282–e287. doi: 10.1111/apa.12450
12. Hall JE, Richter GT, Choo DI. Surgical management of otologic disease in pediatric patients with Turner syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73:57–65. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.09.022



13. Mann W, Al-Nawas B, Wriedt S. Cholesteatoma of the hypotympanum in a patient with Treacher Collins syndrome. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41:101–104. doi: 10.1016/j.anl.2013.05.005.
14. Nash R, Possamai V, Maskell S, et al. Canal wall reconstruction and preservation in the surgical management of cholesteatoma in children with Down's syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78:1747–1751. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.07.038
15. Paulson LM, Weaver TS, Macarthur CJ. Outcomes of tympanostomy tube placement in children with Down syndrome—a retrospective review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78:223–226. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.10.062.
16. Bacciu A, Pasanisi E, Vincenti V, et al. Surgical treatment of middle ear cholesteatoma in children with Down syndrome. *Otol Neurotol*. 2005;26:1007–1010. doi: 10.1097/01.mao.0000185042.46523.9b.
17. Suzuki C, Ohtani I. Bone destruction resulting from rupture of a cholesteatoma sac: temporal bone pathology. *Otol Neurotol*. 2004;25:674–677. doi: 10.1097/00129492-200409000-00005.
18. Büchner SA, Itin P. Focal dermal hypoplasia syndrome in a male patient. Report of a case and histologic and immunohistochemical studies. *Arch Dermatol*. 1992;128:1078–1082. doi: 10.1001/archderm.1992.01680180072008.
19. Imbery TE, Sobin LB, Comness E, et al. Long-term otologic and audiometric outcomes in patients with cleft palate. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;157:676–682. doi: 10.1177/0194599817707514
20. Kopcsányi G, Vincze O, Bagdán V, et al. Retrospective analysis of tympanoplasty in children with cleft palate: a 24-year experience. II. Cholesteatomatous cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79:698–706. doi: 10.1016/j.ijporl.2015.02.020.
21. Djurhuus BD, Skytthe A, Faber CE, Christensen K. Cholesteatoma risk in 8,593 orofacial cleft cases and 6,989 siblings: a nationwide study. *Laryngoscope*. 2015;125:1225–1229. doi: 10.1002/lary.25022
22. Lau CC, Loh KK, Kunaratnam N. Middle ear diseases in cleft palate patients in Singapore. *Ann Acad Med Singap*. 1988;17:372–374
23. Kuo CL, Lien CF, Chu CH, et al. Otitis media with effusion in children with cleft lip and palate: a narrative review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:1403–1409. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.07.015.
24. James AL, Papsin BC. Some considerations in congenital cholesteatoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;21:431–439. doi: 10.1097/M00.0b013e328364b457
25. Harris L, Cushing SL, Hubbard B, et al. Impact of cleft palate type on the incidence of acquired cholesteatoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:695–698. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.01.020
26. Kuo CL, Shiao AS, Wen HC, et al. Increased risk of cholesteatoma among patients with allergic rhinitis: a nationwide investigation. *Laryngoscope*. 2017;128:547–553. doi: 10.1002/lary.26220.
27. Kuo CL, Shiao AS, Yung M, et al. Updates and knowledge gaps in cholesteatoma research. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1–17.



28. Michaels L. Origin of congenital cholesteatoma from a normally occurring epidermoid rest in the developing middle ear. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1988;15:51–65. doi: 10.1016/0165-5876(88)90050-X.
29. Levenson MJ, Michaels L, Parisier SC, et al. Congenital cholesteatomas in children: an embryologic correlation. *Laryngoscope.* 1988;98:949–955. doi: 10.1288/00005537-198809000-00008.
30. Aimi K. Role of the tympanic ring in the pathogenesis of congenital cholesteatoma. *Laryngoscope.* 1983;93:1140–1146. doi: 10.1288/00005537-198309000-00005
31. Tos M. A new pathogenesis of mesotympanic (congenital) cholesteatoma. *Laryngoscope.* 2000;110:1890–1897. doi: 10.1097/00005537-200011000-00023.
32. Kuo CL. Etiopathogenesis of acquired cholesteatoma: prominent theories and recent advances in biomolecular research. *Laryngoscope.* 2015;125:234–240. doi: 10.1002/lary.24890
33. Sudhoff H, Tos M. Pathogenesis of attic cholesteatoma: clinical and immunohistochemical support for combination of retraction theory and proliferation theory. *Am J Otol.* 2000;21:786–792.
34. Karmody CS, Northrop C. The pathogenesis of acquired cholesteatoma of the human middle ear: support for the migration hypothesis. *Otol Neurotol.* 2012;33:42–47. doi: 10.1097/MAO.0b013e31823c919c.
35. Falcioni M, Taibah A, Rohit Pulsatile tinnitus as a rare presenting symptom of residual cholesteatoma. *J Laryngol Otol.* 2004;118:165–166. doi: 10.1258/002221504772784694
36. Ahn JM, Huang CC, Abramson M. Localization of interleukin-1 in human cholesteatoma. *Am J Otolaryngol.* 1990;11:71–77. doi: 10.1016/0196-0709(90)90001-C.
37. Venail F, Bonafe A, Poirrier V, et al. Comparison of echo-planar diffusion-weighted imaging and delayed postcontrast T1-weighted MR imaging for the detection of residual cholesteatoma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:1363–1368. doi: 10.3174/ajnr.A1100.
38. Corrales CE, Blevins NH. Imaging for evaluation of cholesteatoma: current concepts and future directions. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;21:461–467. doi: 10.1097/MOO.0b013e328364b473.
39. Henninger B, Kremser C. Diffusion weighted imaging for the detection and evaluation of cholesteatoma. *World J Radiol.* 2017;28:217–222. doi: 10.4329/wjr.v9.i5.217
40. Vercruyse JP, De Foer B, Pouillon M, et al. The value of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of primary acquired and residual cholesteatoma: a surgical verified study of 100 patients. *Eur Radiol.* 2006;16:1461–1467. doi: 10.1007/s00330-006-0160-2.
41. Más-Estellés F, Mateos-Fernández M, Carrascosa-Bisquert B, et al. Contemporary non-echo-planar diffusion-weighted imaging of middle ear cholesteatomas. *Radiographics.* 2012;32:1197–1213. doi: 10.1148/rg.324115109.
42. Caponetti G, Thompson LD, Pantanowitz L. Cholesteatoma. *Ear Nose Throat J.* 2009;88:1196–1198.
43. Bassiouny M, Badour N, Omran A, et al. Histopathological and immunohistochemical characteristics of acquired cholesteatoma in children and adults. *EJENTAS.* 2012;13:7–12.



44. Rothschild S, Ciernik IF, Hartmann M, et al. Cholesteatoma triggering squamous cell carcinoma: case report and literature review of a rare tumor. *Am J Otolaryngol*. 2009;30:256–260. doi: 10.1016/j.amjoto.2008.06.011.
45. Hamed MA, Nakata S, Shiogama K, et al. Cytokeratin 13, Cytokeratin 17, and Ki-67 expression in human acquired cholesteatoma and their correlation with its destructive capacity. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2017;10:213–220. doi: 10.21053/ceo.2016.01263.
46. Chole RA, Tinling SP. Basal lamina breaks in the histogenesis of cholesteatoma. *Laryngoscope*. 1985;95:270–275. doi: 10.1288/00005537-198503000-00005
47. Ferlito O, Devaney KO, Rinaldo A, et al. Clinicopathological consultation ear cholesteatoma versus cholesterol granuloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106:79–85. doi: 10.1177/000348949710600114
48. Preciado DA. Biology of cholesteatoma: special considerations in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76:319–321. doi: 10.1016/j.ijporl.2011.12.014.
49. Maniu A, Harabagiu O, Perde Schrepler M, et al. Molecular biology of cholesteatoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55:7–13.
50. Sudhoff H, Dazert S, Gonzales AM, et al. Angiogenesis and angiogenic growth factors in middle ear cholesteatoma. *Am J Otol*. 2000;21:793–798.
51. Fukudome S, Wang C, Hamajima Y, et al. Regulation of the angiogenesis of acquired middle ear cholesteatomas by inhibitor of DNA binding transcription factor. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139:273–278. doi: 10.1001/jamaoto.2013.1750
52. Haruyama T, Furukawa M, Kusunoki T, et al. Expression of IL-17 and its role in bone destruction in human middle ear cholesteatoma. *J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2010;72:325–331. doi: 10.1159/000319897.
53. Olszewska E, Matulka M, Mroczko B, et al. Diagnostic value of matrix metalloproteinase 9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 in cholesteatoma. *Histol Histopathol*. 2016;31:307–315.
54. Chen AP, Wang B, Zhong F, et al. Expression levels of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin are associated with middle ear cholesteatoma risk. *Acta Otolaryngol*. 2015;135:655–666. doi: 10.3109/00016489.2015.1011789.
55. Kuo CL, Liao WH, Shiao AS. A review of current progress in acquired cholesteatoma management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272:3601–3609. doi: 10.1007/s00405-014-3291-0.
56. Morita Y, Takahashi K, Izumi S, et al. Risk factors of recurrence in pediatric congenital cholesteatoma. *Otol Neurotol*. 2017;38:1463–1469. doi: 10.1097/MAO.0000000000001587
57. Vital V. Pediatric cholesteatoma: personal experience and review of the literature. *Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2011;45:5–14.
58. Zhang H, Wong PY, Magos T, et al. Use of narrow band imaging and 4K technology in otology and neuro-otology: preliminary experience and feasibility study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;275:301–305. doi: 10.1007/s00405-017-4783-5.
59. Tomlin J, Chang D, McCutcheon B, et al. Surgical technique and recurrence in cholesteatoma: a meta-analysis. *Audiol Neurootol*. 2013;18:135–142. doi: 10.1159/000346140.