



УДК 616.284-002.258(048.8)

doi: 10.18692/1810-4800-2016-3-115-124

ХОЛЕСТЕАТОМА СРЕДНЕГО УХА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ И ЭТИОПАТОГЕНЕЗА (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ). ЧАСТЬ I

Аникин М. И.¹, Канафьев Д. М.², Аникин И. А.², Бокучава Т. А.³

¹ ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, 460000, Оренбург, Россия
(Зав. каф. оториноларингологии – проф. М. И. Аникин)

² ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи» Минздрава России, 190013, Санкт-Петербург, Россия
(Директор – засл. врач РФ, член-корр. РАН, проф. Ю. К. Янов)

³ ГОБУЗ «Мурманская областная клиническая больница им. П. А. Баяндина» Минздрава России, 183047, г. Мурманск, Россия
(Главный врач – А. П. Будова)

THE MIDDLE EAR CHOLESTEATOMA: DEFINITION, CLASSIFICATION AND ETIOPATHOGENESIS ISSUES (BRIEF LITERATURE REVIEW). PART I

Anikin M. I.¹, Kanaf'ev D. M.², Anikin I. A.², Bokuchava T. A.³

¹ State Budget Educational Institution of Higher Vocational Education Orenburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Orenburg, Russia

² Federal State Budgetary Institution "Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech", Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

³ State-Financed Regional Health Institution Murmansk Regional Clinical Hospital named after. P. A. Bayandin, Murmansk, Russia

В данной статье проведен краткий литературный обзор работ отечественных и зарубежных авторов. Представлен краткий исторический очерк изучения холестеатомы среднего уха. Дано определение с позиции В. Ф. Ундрица, Л. Т. Левина, В. Т. Пальчуна, I. Friedmann, H. Schuknecht и других отечественных и зарубежных авторов. Описаны современные представления о ее макроскопическом и микроскопическом строении. Освещены существующие на данный момент классификации. Рассмотрены теории об этиологии и патогенезе врожденных и приобретенных холестеатом среднего уха.

Ключевые слова: холестеатома среднего уха, классификация, этиопатогенез.

Библиография: 75 источников.

This article provides a brief literature review of national and foreign authors' works, presenting a brief historical sketch of the study of the middle ear cholesteatoma. The authors present cholesteatoma definition from the viewpoint of V. F. Undrits, L. T. Levin, V. T. Palchun, I. Friedmann, H. Schuknecht and other domestic and foreign authors. The article describes the modern concepts of its macroscopic and microscopic structure, giving coverage to the currently existing classifications. The authors consider the theories of the etiology and pathogenesis of congenital and acquired middle ear cholesteatoma.

Key words: middle ear cholesteatoma; classification; etiopathogenesis.

Bibliography: 75 sources.

Актуальность темы. В настоящее время считается, что холестеатома среднего уха является осложнением хронического гнойного среднего

отита, и она, в свою очередь, чревата осложнениями, представляющими опасность для жизни больного. Применяемые в настоящее время мето-



ды оперативного лечения холестеатомы не всегда позволяют избежать рецидива. Успех лечения во многом зависит от ранней диагностики холестеатомного процесса, а также четкого понимания его патогенеза, биохимических и патоморфологических механизмов развития.

Цель исследования. Аналитическое обобщение современных научных исследований о классификации и этиопатогенезе холестеатомы среднего уха.

Задачи исследования. Рассмотреть и систематизировать основные классификации и теории этиопатогенеза холестеатомы среднего уха.

Холестеато́ма (новолат. *cholesteatoma*, гр. *Χολή* – желчь, др.-гр. *steag, steatos* – жир, др.-греч. – *ωμα* от *ὄγκω* – опухоль) – опухолевидное образование, содержащее омертвевшие эпителиальные клетки, скопления кератина, кристаллы холестерина, окруженное соединительной тканью в виде капсулы. Макроскопически холестеатома обычно имеет вид одиночного узла неправильно округлой формы с неравномерно-бугристой поверхностью. Редко встречается опухоль, состоящая из двух и более узлов. Цвет ее белый, с характерным перламутровым, напоминающим жемчуг, блеском, который быстро исчезает под воздействием воздуха.

Впервые описанная в 1683 г. французским анатомом Du Verney, а затем в 1829 г. французским патологом J. B. Cruveilhier [цит. по 1], холестеатома до настоящего времени находится под пристальным вниманием отологов. Связано это с тем, что холестеатома – постепенно прогрессирующее деструктивное поражение височной кости, являющееся причиной многих осложнений вследствие эрозии прилегающих структур [2–9]. По данным литературы, холестеатома в среднем ухе выявляется у 24–63% больных хроническим гнойным средним отитом при любой локализации перфорации барабанной перепонки [4, 10–14].

По определению В. Ф. Ундрица и соавт. (1960) холестеатома является, как правило, осложнением эптитимпанита и представляет особый интерес, так как вызывает до 90% жизненно опасных осложнений при хроническом среднем отите [15].

Л. Т. Левин (1948) описывал холестеатому как опухолевидное образование, состоящее из тонких, безъядерных эпидермальных пленок, расположенных луковичеобразно, частью ороговевших, частью подвергшихся жировому распаду и заключающих в себе кристаллы холестерина и бактерии. Форма и размеры этих образований различны. Наблюдаются холестеатомы размерами от горошины до такой величины, что они заполняют не только все полости среднего уха, но всю височную кость и даже врастают в полость черепа [16].

В. Т. Пальчун, Н. А. Преображенский (1978) дают схожее определение холестеатомы, указы-

вая, что в химический состав холестеатомных масс входят холестерин, жирные кислоты, белки, вода. Обычная холестеатома, возникающая вследствие хронического воспалительного процесса, имеет матрикс-оболочку, тесно прилегающую к кости и покрытую многослойным плоским эпителием [17].

Д. И. Тарасов и соавт. (1988) определяют холестеатому как «регенераторную гиперплазию эпидермиса, атипически проявляющуюся в нефизиологических для эпидермиса условиях замкнутого пространства» [18].

I. Friedmann (1959) описывал холестеатому, как кистозную структуру, образованную слоями многослойного плоского эпителия, лежащую на волокнистой строме различной толщины и содержащую некоторые элементы оригинальной слизистой оболочки [14, 19–21].

H. Schuknecht (1974) описал холестеатому, как скопление слущенного кератина внутри среднего уха или других пневматизированных областях височной кости, имеющую происхождение из ороговевающего плоского эпителия [22–24]. H. Schuknecht (1974) классически охарактеризовал холестеатому как «кожу в неполенном месте» [24].

По мнению А. Ferlito (1997), холестеатома представляет собой эпидермоидную кисту с автономным и прогрессивным ростом, разрушающую окружающую костную ткань, с тенденцией к рецидиву [25].

Согласно исследованиям H. W. Lim, E. Saunders (1972) холестеатома состоит из ороговевающего многослойного плоского эпителия с четырьмя слоями (базальным, шиповатым, зернистым, роговым), идентичного нормальному эпидермису [21] – матриксу холестеатомы [19–21, 25, 26]. Матрикс холестеатомы представляется в виде атрофированного пласта эпидермиса с быстрым циклом ороговения. Над истонченным матриксом располагается пласт спрессованных роговых слоев – холестеатомные массы [19, 21, 25–30].

H. W. Lim, E. Saunders (1972), помимо матрикса, выявили наличие соединительно-тканного слоя, содержащего волокна коллагена, фиброциты, клетки воспаления, названного периматриксом [21]. G. Paludetti (1989) отмечал, что периматрикс холестеатомы состоит из грануляционной ткани или воспаленной субэпителиальной соединительной ткани [20, 21]. Согласно исследованиям H. Sudhoff et al., (2001), R. Jacob et al. (2001), H. Chi et al. (2003), Q. A. Zhang et al. (2008) усиление ангиогенеза в соединительной ткани периматрикса и запуск каскада патологических реакций вызывают усиленный рост холестеатомы [31–34]. Ряд исследователей полагает, что периматрикс – это периферическая часть холестеатомы, состоящая из грануляционной ткани или воспаленно-

го субэпителиального соединительно-тканного слоя, включающего лимфоциты, нейтрофилы и гистиоциты [19, 31, 35–39].

R. Jacob et al. (2001) полагают, что периматрикс холестеатомы является основным фактором роста матрикса холестеатомы и ее инвазивного поведения [40]. Современные исследования периматрикса продемонстрировали, что в нем присутствуют все факторы для остеокластогенеза и стимуляции костной резорбции [21, 22, 29–33, 35, 37–46].

Таким образом, гистологически холестеатома состоит из трех структурных компонентов: периматрикса, матрикса и холестеатомных масс. Рост холестеатомы и костная резорбция обусловлены воспалительной реакцией периматрикса. По определению C. Dornelles et al. (2006), периматрикс – «воспалительные сети, в которые заключена холестеатома» [47].

В настоящее время предложено несколько классификаций холестеатомы, в том числе по происхождению:

1. *Холестеатома первичная* (новолат. *cholesteatoma congenitum*) – холестеатома истинная, врожденная. Предполагается, что врожденная холестеатома происходит из зачатков эпидермиса, сместившихся в полость черепа или полость среднего уха в раннем периоде эмбрионального развития. Такая холестеатома может локализоваться в любой части височной кости, иметь или не иметь связь с барабанной полостью. Особенностью клинической картины врожденной холестеатомы является отсутствие изменений барабанной перепонки.

2. *Холестеатома вторичная* (новолат. *cholesteatoma secundarium*) развивается на фоне хронического воспаления среднего уха как следствие врастания эпидермиса наружного слухового прохода в барабанную полость через краевую или реже центральную перфорацию в барабанной перепонке.

3. *Холестеатома третичная* – ятрогенная, вызванная механическим переносом клеток эпидермиса в полость среднего уха. Некоторые отиты описывают ее как холестеатому, развившуюся после хирургического вмешательства на среднем ухе без холестеатомы.

В 1988 г. M. Tos предложил этиопатогенетическую классификацию, основанную на месте происхождения холестеатомы и направлении ее дальнейшего роста, что считается важным фактором, определяющим тактику хирургического вмешательства и прогноз:

1. Холестеатома аттика развивается в результате ретракции или перфорации шрапнеллевой мембраны и распространяется в аттик, адитус. В дальнейшем холестеатома проникает в антрум, сосцевидный отросток или барабанную полость.

2. Холестеатома синуса развивается в результате втяжения или перфорации задневерхнего отдела натянутой части барабанной перепонки. Холестеатома распространяется в тимпанальный синус, задние отделы барабанной полости, а затем под наковальню в аттик или вход в пещеру сосцевидного отростка.

3. Холестеатома натянутой части (ретракционная) развивается в результате ретракции или тотальной адгезии натянутой части барабанной перепонки в тимпанальное отверстие слуховой трубы с дальнейшим распространением холестеатомы вверх.

4. Холестеатома посттравматическая развивается после травмы, смещающей ороговевающий эпителий в полость среднего уха.

5. Холестеатома наружного слухового прохода.

6. Рецидивирующая холестеатома, которую автор подразделил на три подвида:

– резидуальная холестеатома, оставленная за барабанной перепонкой, стенкой слухового прохода или полости после предыдущей операции;

– собственно рецидивирующая холестеатома, развившаяся в ретракционном кармане после предшествующей операции;

– ятрогенная холестеатома – новая холестеатома, сформировавшаяся после предшествующей операции на ухе без холестеатомы [48].

H. Saleh и R. Mills (1999), разделив височную кость на семь отделов: 1) аттик, 2) антрум, 3) барабанную полость, 4) сосцевидный отросток, 5) слуховую трубу, 6) лабиринт, 7) среднюю черепную ямку; предложили классифицировать холестеатому в зависимости от ее местоположения, а также состояния оссикулярной цепи:

– S1-холестеатома, ограниченная местом начала роста;

– S2 – распространение холестеатомы на другой отдел височной кости;

– S3 – при поражении холестеатомой трех отделов височной кости;

– S4 – при поражении четырех отделов;

– S5 – включает в себя первичное поражение и распространение на четыре и более отделов височной кости;

– 00 – слуховая цепь интактна;

– 01 – эрозия наковальни и разрыв оссикулярной цепи;

– 02 – эрозия наковальни и арки стремени;

– 03 – отсутствие головки молоточка и наковальни и эрозия дуги стремени [49].

Для оптимального выбора оперативного лечения предложено выделять три типа холестеатомного поражения, в зависимости от наличия осложнений: С0 – осложнения отсутствуют, С1 – наблюдается одно осложнение, С2 – наличие двух и более осложнений. К осложнениям холестеатомы относятся:



- фистула горизонтального полукружного канала;
- периферический паралич лицевого нерва;
- сенсоневральная глухота;
- синустромбоз;
- интракраниальная инвазия.

Подчеркивая важность и опасность распространения холестеатомы M. Sanna et al. отдельно выделили холестеатому пирамиды височной кости, разделив ее на пять подвидов: супралабиринтную, инфралабиринтную, массивную лабиринтную, инфралабиринтную с апикальным распространением и апикальную.

Обобщая данные литературы [7, 10, 19, 20, 22, 23–27, 35, 38, 42, 47, 48, 50–59], можно выделить несколько теорий, объясняющих этиопатогенез холестеатомы.

Самой старой из них является теория Л. Габермана, согласно которой главная причина возникновения и развития холестеатомы заключается во врастании многослойного плоского ороговевающего эпителия наружного слухового прохода в среднее ухо через краевую перфорацию барабанной перепонки [21, 22, 25, 32, 51]. А. Politzer (1901) высказал мнение, что причиной миграции эпидермиса является вторичная инфекция, развивающаяся после прободения тимпанальной мембраны [20–22, 25, 51]. В дальнейшем проведенные эксперименты на животных I. Friedmann (1956), E. Steinbach (1982), T. Masaki et al. (1989), S. A. Kim et al. (2002), T. Yamamoto-Fukuda et al. (2010) подтверждают миграционную теорию развития холестеатомы [7, 21, 22, 25, 48, 56, 58].

Проведенные Л. В. Полшковой (2013) клинические исследования показали возможность формирования холестеатомы не только при краевых, но и при центральных перфорациях барабанной перепонки. Пусковым моментом развития холестеатомы при туботимпанальной форме ХГСО, по мнению авторов, является врастание многослойного плоского ороговевающего эпителия с остатков барабанной перепонки и слухового прохода в среднее ухо через перфорацию тимпанальной мембраны. При этом важным фактором, способствующим патогенезу холестеатомного процесса явились дегенеративные изменения слизистой оболочки среднего уха. Авторы предложили выделять доклиническую и клиническую формы холестеатомы среднего уха, понимая под доклинической формой очаги эпидермизации барабанной полости [60].

В теории Ф. Бекольда (1906), незначительно отличающейся от теории Габермана, главной причиной возникновения холестеатомы автор считает фактор длительной дисфункции слуховой трубы с развитием отрицательного давления в барабанной полости. Следствием этого является

стяжение с последующей атрофией и патологическим истончением барабанной перепонки, а затем и разрывом (*pars flaccida*). Если в этой зоне развивается гнойное воспаление, то края разрыва расширяются и создаются условия для врастания эпидермиса в среднее ухо [цит. по 16].

По мнению Д. И. Тарасова и соавт. (1988), одним из основных патогенетических звеньев в развитии холестеатомы также является дисфункция слуховой трубы. Полный или частичный блок слуховой трубы вызывает снижение давления в барабанной полости до отрицательных значений, благодаря чему происходит стяжение расслабленной части барабанной перепонки в барабанную полость, а уже потом вступают в действие механизмы адгезии. Авторы также обращают внимание на филогенетические особенности строения кожи барабанной перепонки и внутренних $2/3$ наружного слухового прохода. Это единственное место в организме человека, где эпидермис очень тонкий, быстро растущий и в то же время недоступный для ежедневного удаления слущенных чешуек, как это происходит на других участках кожного покрова. Поэтому любое нарушение механизма самоочищения поверхности кожи в этой зоне путем миграции может привести к скоплению эпидермиса и послужить отправным пунктом к процессу образования холестеатомы. Более того, авторы указывают на тот факт, что микротопографический анализ хронического гнойного среднего отита выявил холестеатому исключительно в зонах эпидермизации рубцово-измененной слизистой оболочки и рубцующихся грануляций. По заключению авторов, это свидетельствует о наличии морфогенетической связи холестеатомы с процессом замещения слизееобразующего однослойного эпителия полостей среднего уха многослойным плоским ороговевающим эпителием. Важнейшей предпосылкой возникновения холестеатомы является, таким образом, поствоспалительная эпидермизация полостей среднего уха. Второй важнейшей предпосылкой авторы считают наличие относительной или абсолютной замкнутости эпидермизированных полостей [61].

К. Wittmaack (1933) предложил теорию ретракционного кармана [25, 30, 32, 51, 62]. В соответствии с этой теорией расслабленная, а иногда и натянутая часть барабанной перепонки втягивается в среднее ухо, образуя ретракционный карман (один или несколько). Лежащий в основе формирования таких карманов патологический механизм связан, вероятно, с отрицательным давлением, воспалением или обоими этими факторами. Задержка удаления накапливающегося кератина в глубоком ретракционном кармане приводит к формированию холестеатомы. Потеря дренажной способности ретракционным карманом может стать причиной распростране-

ния холестеатомы в пространства среднего уха и сосцевидного отростка [6, 48, 63].

Теория метаплазии эпителия среднего уха. Некоторые исследователи считают, что под влиянием длительного воспалительного процесса могут иметь место явления метаплазии, т. е. превращения эпителия барабанной полости в плоский многослойный ороговевающий. При возникновении холестеатомы большую роль играют конституциональные факторы, например реактивность и строение слизистой оболочки (гиперпластический тип), а также особенности общих обменных процессов, в частности нарушения холестеринового обмена. Чешуйчатая метаплазия эпителия среднего уха, которая, по данным J. Sade (1983) [58], наблюдается в 40% от всех наблюдений хронического воспаления в среднем ухе, а в исключительно редких случаях может встречаться при интактной барабанной перепонке. Эта теория также подтверждается недавними исследованиями S. K. Viggo с соавт. (2002), которые показали, что ороговевающий слой холестеатомного матрикса состоит из мертвых кератиноцитов, скооперированных в наружно клеточные образования липидных пластин [64].

В 1864 г. von Tröltzsch рассмотрел ороговевающий эпителий холестеатомы как продукт метаплазии слизистой оболочки среднего уха в результате ее высыхания, казеозного нагноения [20, 21, 25, 51]. Н. Wendt (1873) высказал мнение, что неороговевающий эпителий среднего уха и сосцевидного отростка может подвергаться метапластической трансформации в ороговевающий в результате воспаления, что приводит к развитию холестеатомы [20, 25–27]. J. Sadé (1971) поддержал эту теорию и показал, что плюрипотентный эпителий среднего уха, стимулируемый воспалительным процессом, может подвергаться метаплазии в многослойный плоский ороговевающий [58]. Метаплазированный эпителий растет за счет накопления кератина, а рецидивирующее воспаление и нагноение приводят к лизису и перфорации тимпанальной мембраны, в результате чего формируется холестеатома. В подтверждение предложенной теории J. Sadé представил гистологические исследования биоптатов слизистой оболочки среднего уха у детей с ХГСО, в которых обнаруживались островки ороговевающего эпителия [58]. R. Chole и D. Frush (1982) описывали метаплазию нормального эпителия слизистой оболочки среднего уха в многослойный плоский у крыс при депривации витамина А [5, 39, 41, 50].

В. С. Погосов (1956) в своих исследованиях показал, что для образования холестеатомы необходимо наличие у данного организма конституционально присущей его эпителию энергии избыточного роста и фактора, вызывающего

воспаление. Авторы полагали, что именно воспалительный процесс, а не холестеатома, является фактором, вызывающим разрушение костной ткани [65].

В. Ф. Ундриц (1960) считал, что образованию холестеатомы предшествуют глубокие втяжения шрапнелевой мембраны внутрь, вследствие чего происходит отграничение аттика или пространства от остальной барабанной полости [15]. Иногда под влиянием отрицательного давления может произойти настолько глубокое втяжение шрапнелевой перепонки внутрь аттика, что ее целостность нарушается на самом дне образовавшегося глубокого слепого мешка. Если в этом замкнутом пространстве к тому же протекает вялый хронический воспалительный процесс (что нередко бывает при гиперпластической форме воспаления слизистой оболочки), то тогда имеются все условия для возникновения холестеатомы. В этих случаях патогенез холестеатомы будет другим. Внутренний слой шрапнелевой мембраны утолщается и дает начало росту грануляционной ткани, которая постепенно, частично или целиком, заполняет аттик. Из-за отсутствия в шрапнелевой перепонке среднего фиброзного слоя эпидермис кожи очень рано реагирует на нарушение его нормальных взаимоотношений с подлежащей тканью. Клетки эпидермиса начинают энергично размножаться, и их длинные отростки врастают в подлежащую грануляционную ткань. Многие из отростков отшнуровываются от тела клетки, продолжают расти в глубине самостоятельно, часто образуя замкнутые кистоподобные включения, очаги холестеатомы. При длительно текущем воспалении этот процесс приводит к тому, что холестеатомные массы выполняют весь аттик.

Н. В. Завадский (1971) считал, что холестеатому среднего уха следует рассматривать как результат атипичных воспалительных разрастаний эпидермиса наружного слухового прохода вследствие нарушений корреляций между скоростью его роста и состоянием подлежащей соединительной ткани. Карриозный процесс вызывает резкое воспаление в развивающейся грануляционной ткани, в результате чего во врастающем эпидермисе появляются атипичные воспалительные разрастания (акантоз, погружной рост, гиперкератоз), приводящие к возникновению холестеатомы. Соотношения между эпидермальной оболочкой холестеатомы (матриksom) и подлежащим соединительно-тканым грануляционным слоем, соприкасающимся с костью, обуславливают не только сам факт возникновения холестеатомы, но и ее агрессивность [66].

По данным М. Barton (2002), основным механизмом образования холестеатомы является адгезия между внутренней поверхностью барабанной перепонки и содержимым среднего уха, приво-



дующая к образованию ретракционных карманов, накапливающих детрит, из которых формируется холестеатома. Автор, однако, допускает справедливость и других теорий развития холестеатомы: метаплазия слизистой оболочки среднего уха под влиянием хронической инфекции, врастание ороговевающего эпителия по краям краевой перфорации и др. [67].

И. В. Иванец (1992) показал, что разрушение кости при хроническом гнойном среднем отите осуществляется по типу пазушного рассасывания, без участия остеокластов, и усугубляется врастанием соединительной ткани и эпителия. Деструктивная же активность холестеатомы обусловлена ее способностью врастать в кость с формированием внутрикостной холестеатомы. Кроме того, гистологически подтверждена возможная метапластическая природа холестеатомного матрикса. Автор указывает на ведущую роль анаэробного воспаления при холестеатоме, вызывающего накопление кислых продуктов метаболизма бактерий, что усиливает процессы разрушения кости [68].

В последние годы большое значение в процессе разрушения кости придается ферментативным реакциям, происходящим в воспаленных тканях, окружающих холестеатому. К. Н. Веремеенко с соавт. (2005) опубликовали данные, касающиеся исследования двух групп гидролаз: фосфомоноэстераз (кислая и щелочная фосфатазы) и эластазы, которые могут принимать участие в деструкции органической основы костной ткани при холестеатоме среднего уха [69].

Также существует несколько теорий образования первичной или врожденной холестеатомы.

1. Латеральная локализация эпидермоидных опухолей, исходящих из 1–2-й жаберных дуг. По данным различных авторов, эпидермоид составляет от 0,2 до 1,5% от всех внутричерепных опухолей и 6–7% от новообразований мостомозжечкового угла [70].

2. Превращение чешуйчатых клеток амниотической жидкости (в случае их нахождения в барабанной полости) в первичную холестеатому (Piza J. et al. 1985).

3. Внедрение эпителия наружного слухового прохода внутрь полости среднего уха еще до окон-

чания формирования содинительно-тканного барабанного кольца, которое является естественным препятствием для этого процесса [71].

4. L. Michaelles (1986, 1988) описал эпидермоидное состояние, которое можно обнаружить в ухе недоношенного ребенка в области отверстия слуховой трубы (в проекции передних квадрантов барабанной перепонки). Оно, как правило, исчезает у 33-недельного плода, однако иногда не регрессирует, в результате чего, вероятно, способно превращаться в первичную холестеатому. По данным M. J. Levenson с соавт. (1986), в $2/3$ наблюдений первичная холестеатома располагается в передневерхнем квадранте барабанной полости, что вполне согласуется с данной теорией [72, 73].

W. Lange (1925) наблюдал внедрение эпидермальных клеток расслабленной части барабанной перепонки в субэпителиальное пространство с последующим развитием холестеатомы аттика [20, 25, 51]. L. Ruedi (1978) проводил экспериментальные и клинические опыты, подтверждающие эту теорию патогенеза холестеатомы [20–22, 25, 51]. Дальнейшие исследования на добровольцах, а также на животных моделях выявили, что в результате фокального расплавления базальной мембраны кератиноциты могут внедряться в субэпителиальное пространство [21, 22]. Ряд авторов предполагает, что псевдоподии базальных клеток разрушают базальную пластинку, что дает возможность эпидермальным кератиноцитам внедряться в собственную пластинку. В дальнейшем эти клетки ороговевают, образуются импликационные кисты, которые могут увеличиваться и формировать холестеатому [20, 22, 29, 32, 35, 39, 40, 56].

Таким образом, исследования последних десятилетий демонстрируют, что при формировании холестеатомы могут иметь место сочетания различных моделей [19, 22, 38, 51, 56, 74]. Так, J. Sadé (1997) исследовал модель эпителиальной миграции в глубине ретракционного кармана [75]. В работах Н. Sudhoff, М. Tos (2000, 2007) приводятся убедительные доказательства, что в патогенезе холестеатомы ведущее значение играют ретракционные и пролиферативные процессы [48, 59].

Выводы

Предрасполагающими факторами развития холестеатомы являются: перфорация барабанной перепонки, хронический воспалительный процесс, дисфункция слуховой трубы, травма среднего уха.

Холестеатома развивается в замкнутом пространстве среднего уха.

Холестеатома неуклонно прогрессирует и разрушает окружающую костную ткань.

ЛИТЕРАТУРА

1. Semaan M. T., Megerian C. A. The pathophysiology of cholesteatoma // *Otolaryngology Clin. North.* 2006. P. 43–59.
2. Егоров Л. В., Власова Г. В., Крылов А. И. Дифференцированный подход к хирургическому лечению холестеатомы среднего уха у детей // *Рос. оторинолар.* 2004. № 5. С. 50–54.



3. Ивойлов А. Ю. Хронический гнойный средний отит у детей: современные представления о патогенезе, диагностике, лечении и профилактике: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2009. 50 с.
4. Kim J. H., Seung H. C., Jong W. C. Clinical Results of Atticoantrotomy with Attic Reconstruction or Attic Obliteration for Patients with an Attic Cholesteatoma // *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2009. Vol. 2. N 1. P. 39–43.
5. Bhat K. V., Naseeruddin K., Nagalotimath U. S., Kumar P. R., Hegde J. S. Cortical mastoidectomy in quiescent, tubotympanic, chronic otitis media: is it routinely necessary // *Jurn. Laryngol Otol.* 2008. N 10. P. 1–8.
6. De Souza G. Q. M., Mariana H. P., Robinson K. T., Rubens V. B. N., Ricardo F. B. Description of 34 Patients with Complicated Cholesteatomatous Chronic Otitis Media // *Int. Arch Otorhinolaryngol.* 2008. Vol. 12. N 2. P. 657–662.
7. Cruz O. L., Kasse C. A., Leonhart F. D. Efficacy of surgical treatment of chronic otitis media // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003. Vol. 128. N 2. P. 263–266.
8. Migirov L., Bendet E., Kronenberg J. Cholesteatoma invasion into the internal auditory canal // *Eur. Arch Otorhinolaryngol.* 2009. N 266. P. 657–662.
9. Teed R. W. Cholesteatoma verum tympan // *Arch Otolaryngol.* 1936. N 24. P. 455–462.
10. Зорина Г. А., Цукербург Л. И. Хирургическое лечение мезотимпанита // *Вестн. оторинолар.* 1996. № 3. С. 53–57.
11. Славин М. Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1989. 304 с.
12. Nevoux J., Lenoir M., Roger G., Denoyelle F., Ducou Le P. H. Childhood cholesteatoma // *Eur. Ann Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 2010. Vol. 127, N 2. P. 143–150.
13. De Lima Giant Cholesteatoma: Case and Literature Review' Report // *Arch Otorhino-laryngol.* 2010. Vol. 14, N 1. P. 1456–1460.
14. Demon M. A., O'Connor T., Perry C., Lannigan F. Frequency and complications of Cholesteatoma in patients with chronic suppurative Otitis Media // *Otolaryngol.* 2005. Vol. 21, N 3. P. 48–49.
15. Ундриц В. Ф., Хиллов К. Л., Лазанов Н. Н., Супрунов В. К. Болезни уха, горла и носа: краткое рук. для врачей / Под ред. В. Ф. Ундрица. 1960. 607 с.
16. Левин Л. Т., Темкин Я. С. Хирургические болезни уха. 1948. 723 с.
17. Пальчун В. Т., Преображенский Н. А. Болезни уха, горла, носа. 1978. С. 125–128.
18. Тарасов Д. И., Федорова О. К., Быкова В. П. Заболевания среднего уха: руководство для врачей. 1988. 186 с.
19. De Aquino J. E., Crus N. A., Negro J. Cholesteatoma Surgery in Children and Adolescents. Analysis in 200 Patients // *Int. Arch Otorhinolaryngol.* 2006. Vol. 10, N 1. P. 657–662.
20. Olszewska E., Wagner M., Bernal-Sprekelsen M. Etiopathogenesis of cholesteatoma // *European Archives of Otorhino-Laryngology.* 2003. Vol. 90, N 5. P. 121–137.
21. 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.
22. Lesinskas E., Kasinskas R., Vainutiene V. Middle ear cholesteatoma: presentday concepts of etiology and pathogenesis // *Medicina (Kaunas).* 2002. Vol. 38, N 11. P. 1066–1071.
23. Robinson J. M. Cholesteatoma: skin in the wrong place // *Jurn. Royal Society of Med.* 1997. N 90. P. 93–96.
24. Schuknecht H. Pathology of the Ear // *Harvard Univ Cambridge Mass.* 1974. P. 90–93.
25. Ferlito A. A review of the definition, terminology and pathology of aural cholesteatoma // *Laryng Otol.* 1993. N 107. P. 483–488.
26. Albino A. P., Kimmelman C. P., Parisier S. C. Cholesteatoma: a molecular and cellular puzzle // *Am Journ. Otol.* 1998. N 19. P. 7–19.
27. Al Anazy F. H. Iatrogenic cholesteatoma in children with OME in a training program // *Int Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2006. N 70. P. 1683–1686.
28. Ali A. M., Gamil A. Management of Cholesteatoma: Experience at the Hearing and Speech Institute // *Med. Journ. Cairo Univ.* 1994. Vol. 62. N 1. P. 245–252.
29. Barakate M., Bottrill I. Combined approach tympanoplasty for cholesteatoma: impact of middle-ear endoscopy // *Jurn. Laryngol. Otol.* 2008. Vol. 122, N 2. P. 120–124.
30. Chi H. P., Ho K. Y., Chai C. Y., Ta C. F., Wang L. F., Lee K. W., Kuo W. R. [et al.]. Epidermal growth factor expression in Middle ear cholesteatoma // *Int. Arch Otorhinolaryngol.* 2005. Vol. 17, N 8. P. 657–662.
31. Svane-Knudsen V. Altered permeability barrier structure in cholesteatoma matrix // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2002. N 259. P. 527–530.
32. Kempainen H. O., Puhakka H. J., Laippala P. J., Sipilä M. M., Manninen M. P., Karma P. H. Epidemiology and aetiology of middle ear cholesteatoma // *Acta Otolaryngol.* 1999. N 119. P. 568–572.
33. Zhang Q. A., Hamajima Y., Zhang Q., Lin J. Identification of Id1 in Acquired Middle Ear Cholesteatoma // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008. Vol. 134, N 3. P. 306–309.
34. Barath K., Huber A. M., Stämpfli P., Varga Z., Kollias S. Neuroradiology of Cholesteatomas. 2010. Vol. 145, N 3. P. 826–829.
35. Sengupta A., Anwar T. A study of surgical management of chronic suppurative otitis media with cholesteatoma and its outcome // *Ind. Journ. Otolaryngol.* 2006. Vol. 62, N 2. P. 171–176.
36. Tanaka Y., Shiwa M., Kojima H. A study on epidermal proliferation ability in cholesteatoma // *Laryngoscope.* 1998. N 108. P. 537–542.
37. Abramson M., Huang C. C. Localization of collagenase in human middle ear cholesteatoma // *Laryngoscope.* 1977. N 87. P. 771–791.
38. 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.
39. Goto T. Epidermal growth factor in cholesteatoma – the first report: the localization in the cholesteatoma tissue // *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 1993. N 96. P. 1186–1191.



40. Jacob R., Welkoborsky H. J., Mann W. Epitheliumstroma interaction in cholesteatoma of the middle ear // *Laryngorhinootologie*. 2001. Vol. 80, N 1. P. 11–17.
41. Sudhoff H., Bujia J., Holly A., Kim C., Fissler-Eckhoff A. Functional characterization of middle ear mucosa residues in cholesteatoma samples // *Am Journ. Otolaryngol.* 1994. N 15. P. 217–221.
42. Kim H. J., Tinling S. P., Chole R. A. Expression Patterns of Cytokeratins in Cholesteatoma: Evidence of Increased Migration and Proliferation // *Journ. Korean Med Sci.* 2002. N 17. P. 381–388.
43. Park K., Park H. J., Chun Y. M. Immunohistochemical study on proliferative activity of experimental cholesteatoma // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2001. N 258. P. 101–105.
44. Schmidt M., Grünfelder P., Hoppe F. Upregulation of matrix metalloprotease-9 in middle ear cholesteatoma – correlations with growth factor expression in vivo // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2001. Vol. 258. P. 472–476.
45. Djurhuus B. D., Skytthe A., Faber C. E. Validation of the cholesteatoma diagnosis in the Danish National Hospital Register // *Dan Med Bul.* 2010. Vol. 57. N 10. P. 1–4.
46. Wells M. D., Michaels L. Mode of growth of acquired cholesteatoma // *Journ. Laryngol Otol.* 1991. N 105. P. 261–267.
47. Dornelles C., Costa S. S., Meurer L., Schweiger C. Some considerations about acquired adult and pediatric cholesteatomas // *Braz. Journ. Otorhinolaryngol.* 2005. N 71. P. 536–545.
48. Tos M. Incidence, etiology and pathogenesis of cholesteatoma in children // *Adv. Otol.* 1988. Vol. 40, N 1. P. 110–117.
49. Olszewska E., Wagner M., Bernal-Sprekelsen M., Ebmeyer J., Dazert S., Hildmann H., Sudhoff H. Etiopathogenesis of cholesteatoma // *Eur. archives of Otorhinolaryngology*. 2003. Vol. 90. N 5. P. 121–137.
50. Tang I. P., Narayanan P., Rajagopalan R. Epithelial migration in the atelectatic tympanic membrane // *J Laryngol Otol.* 2009. Vol. 123. N 12. P. 1321–1324.
51. Persaud R., Hajioff D., Trinidad A., Khemani S., Bhattacharyya M.N., Papadimitriou N., Kalan A., Bhattacharyya A. K. Evidencebased review of aetiopathogenic theories of congenital and acquired cholesteatoma // *Journ. Laryngol. Otol.* 2007. N 121. P. 1013–1019.
52. Spilsbury K., Miller I., Semmens J. B., Lannigan F. J. Factors associated with developing cholesteatoma: a study of 45,980 children with middle ear disease // *Laryngoscope*. 2010. N 120. P. 625–630.
53. Kennedy K. Cholesteatoma: Pathogenesis and Surgical Management // *Journ. Laryngol. Otol.* 1999. N 10. P. 1–8.
54. Vennix P.C., Kuijpers W., Peters T. A., Tonnaer E., Ramaekers F. Keratinocyte differentiation on acquired cholesteatoma and perforated tympanic membranes // *Arch. Otorhinolaryngol.* 1996. Vol. 122. N 4. P. 143–146.
55. Kim H. J., Tinling S. P., Chole R. A. Increased proliferation and migration of epithelium in advancing experimental cholesteatomas // *Otol. Neurotol.* 2002. Vol. 23, N 6. P. 840–844.
56. Louw L. Acquired cholesteatoma pathogenesis: stepwise explanations // *Journ. Laryngol. Otol.* 2010. Vol. 124, N 6. P. 587–593.
57. Makino K., Amatsu M. Epithelial migration on the tympanic membrane and external canal // *Arch. Otorhinolaryngol.* 1986. Vol. 243, N 1. P. 39–42.
58. Sade J., Babiacki A., Pinkus G. The metaplastic and congenital origin of cholesteatoma // *Acta Otolaryngol.* 1983. N 96. P. 119–129.
59. Sudhoff H., Tos M. Pathogenesis of sinus cholesteatoma // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2007. N 264. P. 1137–1143.
60. Полшкова Л. В. Этиопатогенетические и патоморфологические предпосылки формирования холестеатомы при хроническом гнойном мезотимпаните // *Рос. оторинолар.* 2011. № 5. С. 170–178.
61. Тарасов Д. И., Федорова О. К., Быкова В. П. Заболевания среднего уха. М.: Медицина, 1988. 185 с.
62. Uzun C. Cholesteatoma Türkiye Klinikleri // *Journ. Surg. Med. Sci.* 2005. Vol. 1, N 7. P. 128–134.
63. Alexander M., Choung Y.-H., Park H. Y., Choi S. J., Park K. Establishment and Characterization of an In Vitro Model for Cholesteatoma // *CEO*. 2008. Vol. 1, N 2. P. 86–91.
64. Viggo S. K. Structure and lipid protein composition of the cholesteatoma. 2002. 68 p.
65. Погосов В. С. Вопросы патогенеза и консервативного лечения холестеатомы среднего уха: автореф. дис... канд. мед. наук. 1956. 16 с.
66. Завадский Н. В., Завадский А. В. Учение о холестеатоме среднего уха и прогресс отохирургии // *Журн. ушных, носовых и горловых хвороб*. 2006. № 4. С. 27–41.
67. Бартон М. Болезни уха, горла и носа: краткое руководство для врачей и студентов: пер. с англ. М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2002. 288 с.
68. Иванец И. В., Истратов В. Г. Новые аспекты костной деструкции при холестеатоме // *Вестн. оториноларингологии*. 1993. № 2. С. 20–25.
69. Веремеенко К. Н., Сушко Ю. А., Сребняк И. А., Кизим А. И., Борисенко О.Н. Активность ферментных систем при холестеатоме среднего уха // *Журн. ушных, носовых и горловых хвороб*. 2004. № 3. С. 145–146.
70. Выренков Ю. С., Кривошапов В. М. Клиническое значение строения сосцевидного отростка у детей. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1983. 89 с.
71. Kathleen C. Y. Cholesteatoma in children // *Pediatric otolaryngology*. 1996. Vol. 43. P. 1245–1251.
72. Michael L. Evolution of the epidermoid formation and its role in the development of the middle ear and tympanic membrane during first trimester // *Journ. Otolaryngol.* 1988. Vol. 17. P. 22–28.
73. Levenson M. J. A review of twenty congenital cholesteatomas of the middle ear in children // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1986. Vol. 94. P. 560–567.
74. Magliulo G. Petrous bone cholesteatoma: clinical longitudinal study // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2007. N 264. P. 115–120.
75. Sade J., Fuchs C., Luntz M. Shrapnell membrane and mastoid pneumatization // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1997. N 123. P. 584–588.

АНИКИН Максим Игоревич – докт. мед. наук, профессор, зав. каф. оториноларингологии Оренбургского ГМУ. 460000, Россия, Оренбург, ул. Советская, д. 6; тел. (3532) 75-32-58, e-mail: m.anikin@mail.ru

КАНАФЬЕВ Денис Михайлович – врач-ординатор Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи. 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; тел. 8 (812) 316-25-01, e-mail: kanafyev@rambler.ru

Аникин Игорь Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи. 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; тел. 8 (812) 316-25-01, e-mail: dr-anikin@mail.ru

Бокучава Татьяна Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отделением оториноларингологии Мурманской областной клинической больницы им. П. А. Баяндина. Россия, 183047, г. Мурманск, ул. Акад. Павлова, д. 6; тел. 8 (815)-225-70-48, e-mail: dr-bokuchava@mail.ru

REFERENCES

1. Semaan M. T., Megerian C. A., The pathophysiology of cholesteatoma. *Otolaryngology Clin North.* 2006; 43–59.
2. Egorov L. V., Vlasova G. V., Krylov A. I. Differentsirovannyi podkhod k khirurgicheskomu lecheniyu kholesteatomy srednego ukha u detei [Differentiated approach to surgical treatment of the middle ear cholesteatoma in children]. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*; 2004; 5: 50–54 (In Russian).
3. Ivoilov A. Yu. Khronicheskii gnoinyi otit u detei: sovremennye predstavleniya o patogeneze, diagnostike, lechenii i profilaktiki: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Chronic suppurative otitis media in children: contemporary understanding of pathogenesis, diagnostics, therapy and prevention: Extended abstracts of MD dissertation]. M., 2009: 50 (In Russian).
4. Kim J. H., Seung H. C., Jong W. C. Clinical Results of Atticoantrotomy with Attic Reconstruction or Attic Obliteration for Patients with an Attic Cholesteatoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol.*; 2009; 2; 1: 39–43.
5. Bhat K.V., Naseeruddin K., Nagalotimath U, S., Kumar P. R., Hegde J. S. Cortical mastoidectomy in quiescent, tubotympanic, chronic otitis media: is it routinely necessary. *J. Laryngol Otol.*; 2008; 10: 1–8.
6. De Souza G. Q. M., Mariana H. P., Robinson K. T., Rubens V. B. N., Ricardo F. B. Description of 34 Patients with Complicated Cholesteatomatous Chronic Otitis Media. *Int. Arch Otorhinolaryngol.*; 2008; 12; 2: 657–662.
7. Cruz O. L., Kasse C. A., Leonhart F. D. Efficacy of surgical treatment of chronic otitis media. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*; 2003; 128; 2: 263–266.
8. Migirow L., Bendet E., Kronenberg J., Cholesteatoma invasion into the internal auditory canal. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*; 2009; 266: 657–662.
9. Teed R. W. Cholesteatoma verum tympan. *Arch Otolaryngol.*; 1936; 24: 455–462.
10. Zorina G. A., Tsukerberg L. I. Khirurgicheskoe lechenie mezotimpanita [Surgical treatment of mesotympanitis]. *Vestnik otorinolaringologii*; 1996; 3: 53–57 (In Russian).
11. Slavin M. B. Metody sistemnogo analiza v meditsinskikh issledovaniyakh [System analysis methods in medical researches]. M.: Meditsina, 1989: 304 (In Russian).
12. Nevoux J., Lenoir M., Roger G., Denoyelle F., Ducou Le P. H. Childhood cholesteatoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2010; 127; 2: 143–150.
13. De Lima Giant Cholesteatoma: Case and Literature Review' Report. *Arch Otorhinolaryngol.*; 2010; 14; 1: 1456–1460.
14. Demon M. A., O'Connor T., Perry C., Lannigan F. Frequency and complications of Cholesteatoma in patients with chronic suppurative Otitis Media. *Otolaryngol.*; 2005; 21; 3: 48–49.
15. Undrits V. F., Khilov K. L., Lazanov N. N., Suprunov V. K. Bolezni ukha, gorla i nosa: kratkoe ruk. dlya vrachei. Pod red. V. F. Undritsa [ENT-diseases: Brief guidelines for doctors. Under the editorship of V. F. Undrits]. 1960: 607 (In Russian).
16. Levin L. T., Temkin Ya. S. Khirurgicheskie bolezni ukha [Surgical ear diseases]. 1948: 723 (In Russian).
17. Pal'chun V. T., Preobrazhenskii N. A. Bolezni ukha, gorla, nosa [ENT-diseases]. 1978: 125–128 (In Russian).
18. Tarasov D. I., Fedorova O. K., Bykova V. P. Zabolevaniya srednego ukha: Rukovodstvo dlya vrachei [The middle ear diseases: Guidelines for doctors]. 1988: 186 (In Russian).
19. De Aquino J. E., Crus N.A., Negro J. Cholesteatoma Surgery in Children and Adolescents. Analysis in 200 Patients. *Int. Arch Otorhinolaryngol.*; 2006; 10; 1: 657–662.
20. Olszewska E., Wagner M., Bernal-Sprekelsen M. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*; 2003; 90; 5: 121–137.
21. Gersdorff M. C., Debaty M. E., Tomasi J. P. Pathophysiology of cholesteatoma. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*; 2006; 127; 3: 115–119.
22. Lesinskas E., Kasinskas R., Vainutiene V. Middle ear cholesteatoma: present-day concepts of etiology and pathogenesis. *Medicina (Kaunas)*; 2002; 38; 11: 1066–1071.
23. Robinson J. M. Cholesteatoma: skin in the wrong place. *J. Royal Society of Med.*; 1997; 90: 93–96.
24. Schuknecht H. Pathology of the Ear. *Harvard Univ Cambridge Mass.*; 1974: 90–93.
25. Ferlito A. A review of the definition, terminology and pathology of aural cholesteatoma. *Laryng Otol.*; 1993; 107: 483–488.
26. Albino A. P., Kimmelman C. P., Parisier S. C. Cholesteatoma: a molecular and cellular puzzle. *Am J Otol.*; 1998; 19: 7–19
27. Al Anazy F. H. Iatrogenic cholesteatoma in children with OME in a training program. *Int Pediatr Otorhinolaryngol.*; 2006; 70: 1683–1686.
28. Ali A. M., Gamil A. Management of Cholesteatoma: Experience at the Hearing and Speech Institute. *Med. J. Cairo Univ.*; 1994; 62; 1: 245–252.
29. Barakate M., Bottrill I. Combined approach tympanoplasty for cholesteatoma: impact of middle-ear endoscopy. *J. Laryngol Otol.*; 2008; 122; 2: 120–124.
30. Chi H. P., Ho K. Y., Chai C. Y., Ta C. F., Wang L. F., Lee K. W., Kuo W. R. [et al.]. Epidermal growth factor expression in Middle ear cholesteatoma. *Int. Arch Otorhinolaryngol.*; 2005; 17; 8: 657–662.
31. Svane-Knudsen V. Altered permeability barrier structure in cholesteatoma matrix. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*; 2002; 259: 527–530.
32. Kempainen H. O., Puhakka H. J., Laippala P. J., Sipilä M. M., Manninen M. P., Karma P. H. Epidemiology and aetiology of middle ear cholesteatoma. *Acta Otolaryngol.*; 1999; 119: 568–572.
33. Zhang Q. A., Hamajima Y., Zhang Q., Lin J. Identification of Id1 in Acquired Middle Ear Cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*; 2008; 134; 3: 306–309.
34. Barath K., Huber A. M., Stämpfli P., Varga Z., Kollias S. Neuroradiology of Cholesteatoma. 2010; 145; 3: 826–829.
35. Sengupta A., Anwar T. A study of surgical management of chronic suppurative otitis media with cholesteatoma and its outcome. *Ind J Otolaryngol.*; 2006; 62; 2: 171–176.
36. Tanaka Y., Shiwa M., Kojima H. A study on epidermal proliferation ability in cholesteatoma. *Laryngoscope*; 1998; 108: 537–542.
37. Abramson M., Huang C.C. Localization of collagenase in human middle ear cholesteatoma. *Laryngoscope*; 1977; 87: 771–791.
38. 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 Otorhino-laryngol.*; 2010; 15; 6: 354–359.



39. Goto T. Epidermal growth factor in cholesteatoma – the first report: the localization in the cholesteatoma tissue. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*; 1993; 96: 1186–1191.
40. Jacob R., Welkoborsky H. J., Mann W. Epithelium-stroma interaction in cholesteatoma of the middle ear. *Laryngorhinootologie*; 2001; 80; 1: 11–17.
41. Sudhoff H., Bujia J., Holly A., Kim C., Fisseler-Eckhoff A. Functional characterization of middle ear mucosa residues in cholesteatoma samples. *Am J Otolaryngol.*; 1994; 15: 217–221.
42. Kim H. J., Tinling S. P., Chole R. A. Expression Patterns of Cytokeratins in Cholesteatomas: Evidence of Increased Migration and Proliferation. *J. Korean Med Sci*; 2002; 17; 381–388.
43. Park K., Park H. J., Chun Y. M. Immunohistochemical study on proliferative activity of experimental cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*; 2001; 258: 101–105.
44. Schmidt M., Grünsfelder P., Hoppe F. Up-regulation of matrix metalloprotease-9 in middle ear cholesteatoma – correlations with growth factor expression in vivo. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*; 2001; 258: 472–476.
45. Djurhuus B. D., Skyttøe A., Faber C. E. Validation of the cholesteatoma diagnosis in the Danish National Hospital Register. *Dan Med Bul.*; 2010; 57; 10; 1–4.
46. Wells M. D., Michaels L. Mode of growth of acquired cholesteatoma. *J. Laryngol Otol.*; 1991; 105: 261–267.
47. Dornelles C., Costa S. S., Meurer L., Schweiger C. Some considerations about acquired adult and pediatric cholesteatomas. *Braz J Otorhinolaryngol.*; 2005; 71: 536–545.
48. Tos M. Incidence, etiology and pathogenesis of cholesteatoma in children. *Adv Otol.*; 1988; 40; 1: 110–117.
49. Olszewska E., Wagner M., Bernal-Sprekelsen M., Ebmeyer J., Dazert S., Hildmann H., Sudhoff H. Etiopathogenesis of cholesteatoma. *European archives of Otorhinolaryngology*; 2003; 90; 5: 121–137.
50. Tang I. P., Narayanan P., Rajagopalan R. Epithelial migration in the atelectatic tympanic membrane. *J. Laryngol Otol.*; 2009; 123; 12: 1321–1324.
51. Persaud R., Hajioff D., Trindade A., Khemani S., Bhattacharyya M. N., Papadimitriou N., Kalan A., Bhattacharyya A. K. Evidence-based review of aetiopathogenic theories of congenital and acquired cholesteatoma. *J. Laryngol Otol.*; 2007; 121: 1013–1019.
52. Spilsbury K., Miller I., Semmens J. B., Lannigan F. J. Factors associated with developing cholesteatoma: a study of 45,980 children with middle ear disease. *Laryngoscope*; 2010; 120: 625–630.
53. Kennedy K. Cholesteatoma: Pathogenesis and Surgical Management. *J. Laryngol Otol.*; 1999; 10: 1–8.
54. Vennix P. C., Kuijpers W., Peters T. A., Tonnaer E., Ramaekers F. Keratinocyte differentiation on acquired cholesteatoma and perforated tympanic membranes. *Arch Otorhinolaryngol.*; 1996; 122; 4: 143–146.
55. Kim H. J., Tinling S. P., Chole R. A. Increased proliferation and migration of epithelium in advancing experimental cholesteatomas. *Otol Neurotol.*; 2002; 23; 6: 840–844.
56. Louw L. Acquired cholesteatoma pathogenesis: stepwise explanations. *J. Laryngol Otol.*; 2010; 124; 6: 587–593.
57. Makino K., Amatsu M. Epithelial migration on the tympanic membrane and external canal. *Arch Otorhinolaryngol.*; 1986; 243; 1: 39–42.
58. Sade J., Babiacki A., Pinkus G. The metaplastic and congenital origin of cholesteatoma. *Acta Otolaryngol.*; 1983; 96: 119–129.
59. Sudhoff H., Tos M. Pathogenesis of sinus cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*; 2007; 264: 1137–1143.
60. Polshkova L. V. Etiopatogeneticheskie i patomorfologicheskie predposylki formirovaniya kholesteatomy pri khronicheskom gnoinom mezotimpanite. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2011; 5: 170–178 (In Russian).
61. Tarasov D. I., Fedorova O. K., Bykova V. P. Zabolevaniya srednego ukha. M.: Meditsina, 1988: 185 (In Russian).
62. Uzun C. Cholesteatoma Türkiye Klinikleri. *J. Surg Med Sci*. 2005; 1; 7: 128–134.
63. Alexander M., Choung Y.-H., Park H. Y., Choi S. J., Park K. Establishment and Characterization of an In Vitro Model for Cholesteatoma. *CEO*; 2008; 1; 2: 86–91.
64. Viggo S. K. Structure and lipid protein composition of the cholesteatoma. 2002: 68.
65. Pogosov V. S. Voprosy patogeneza i konservativnogo lecheniya kholesteatomy srednego ukha. Avtoref. dis... kann. med. nauk [The issues of pathogenesis and conservative treatment of the middle ear cholesteatoma: Extended abstracts of MD Candidate dissertation]. 1956: 16 (In Russian).
66. Zavadskii N. V., Zavadskii A. V. Uchenie o kholesteatome srednego ukha i progress otokhirurgii [The theory of the middle ear cholesteatoma and the progress of otosurgery]. *Zhurnal vushnikh, nosovikh i gorlovikh khvorob*; 2006; 4: 27–41 (In Russian).
67. Barton M. Bolezni ukha, gorla i nosa. Kratkoe rukovodstvo dlya vrachei i studentov [ENT-diseases. Brief guidelines for doctors and students]. M. Barton; per. s angl. M.: Izd. Binom; SPb.: Nevskii dialekt; 2002: 288 (In Russian)
68. Ivanets I. V., Istratov V. G. Novye aspekty kostnoi destruktzii pri kholesteatome [The new aspects of bone destruction in cholesteatoma]. *Vestnik otorinolaringologii*; 1993; 2: 20–25 (In Russian).
69. Veremeenko K. N., Sushko Yu. A., Srebnyak I. A., Kizim A. I., Borisenko O. N. Aktivnost' fermentnykh sistem pri kholesteatome srednego ukha [The enzyme system activity in the middle ear cholesteatoma]. *Zhurnal vushnikh, nosovikh i gorlovikh khvorob*; 2004; 3: 145–146.
70. Vyrenkov Yu. S., Krivoschapov V. M. Klinicheskoe znachenie stroeniya sostsevidnogo otrostka u detei [Clinical significance of mastoid bone structure in children]. Saratov: Izd-vo Sarat. un-ta, 1983. 89 c.
71. Kathleen C. Y. Cholesteatoma in children. *Pediatric otolaryngology*; 1996; 43: 1245–1251.
72. Michaelis L. Evolution of the epidermoid formation and its role in the development of the middle ear and tympanic membrane during first trimester. *J. Otolaryngol.*; 1988; 17: 22–28.
73. Levenson M. J. A review of twenty congenital cholesteatomas of the middle ear in children. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*; 1986; 94: 560–567.
74. Magliulo G. Petrous bone cholesteatoma: clinical longitudinal study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.*; 2007; 264: 115–120.
75. Sade J., Fuchs C., Luntz M. Shrapnell membrane and mastoid pneumatization. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*; 1997; 123: 584–588.

Maksim Igorevich **Anikin** – MD, Professor, Head of the Chair of Otorhinolaryngology of Orenburg State Medical University. Russia, 460000, Orenburg, 6, Sovetskaya Str., tel.: (3532) 75-32-58 e-mail: m.anikin@mail.ru;

Denis Mikhailovich **Kanaf'ev** – Resident Physician of Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. Russia, 190013, Saint Petersburg, 9, Bronnitskaya Str., tel.: 8 (812)-316-25-01, e-mail: kanafyev@rambler.ru;

Igor Anatol'evich **Anikin** – MD, Professor, Head of the Department of Development and Implementation of High-Technology Treatment Methods of Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech. Russia, 190013, Saint Petersburg, 9, Bronnitskaia Str., tel.: 8 (812) -575-94-47, e-mail: dr-anikin@mail.ru

Tat'yana Anatol'evna **Bokuchava** – MD Candidate, Head of ENT Department of State-Financed Regional Health Institution Murmansk Regional Clinical Hospital named after P. A Bayandin Russia, 183035, Murmansk, 6, Akademika Pavlova Str.; tel.: 8 (815)-225-70-48, e-mail: dr-bokuchava@mail.ru