

Н.В. ЗАВАДСКИЙ, А.В. ЗАВАДСКИЙ

УЧЕНИЕ О ХОЛЕСТЕАТОМЕ СРЕДНЕГО УХА И ПРОГРЕСС ОТОХИРУРГИИ

*Каф. оториноларингологии и офтальмологии (зав. – проф. Н.В. Иванова)
Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского (ректор – проф. А.А. Бабанин)*

Развитие холестеатомы при хроническом гнойном среднем отите (ХГСО) представляет собой серьезное осложнение, не только угрожающее жизни больного, но и создающее сложности при хирургическом вмешательстве. Наиболее часто она возникает при хроническом гнойном эпитимпаните (ХГЭ). Среди всех ХГСО частота появления этой формы колеблется от 30 до 50% и не имеет тенденции к снижению (А.В. Шахов, 1990; И.В. Иванец, В.Г. Истратов, 1993; И.А. Сребняк, А.И. Кизим, 2002).

Несмотря на то, что интенсивное изучение холестеатомы среднего уха началось еще в середине прошлого столетия (Toynbee, 1860; Grüber, 1862; Tröltsch, 1868; Wendt, 1873; Habermann, 1888), многие вопросы этиологии и патогенеза ее остаются нерешенными, что препятствует рациональной профилактике и выбору метода операции. Первым упоминанием в литературе о холестеатоме следует считать описание обнаружения Duverney в 1683 г. скопления чешуек эпидермиса на основании черепа у человека, которые он назвал стеатомами, а в 1829 г. Cruvellhier это образование впервые отнес к опухолям и обозначил его как «жемчужная опухоль» (*tumor perle*). Выявление в ней большого количества холестеина дало основание Müller (1838) назвать ее холестеатомой. Хотя в процессе дальнейшего изучения появились и другие термины, более точно обозначающие ее суть и отличие от истинного опухолевого роста, однако это название сохранилось до сих пор. Virchow (1855) впервые обратил

внимание на то, что во многих наблюдениях холестеатома возникала из остатков эктодермы первой жаберной щели, которые в дальнейшем подвергались нагноению в височной кости. Это дало ему основание говорить о первичности конгенитального происхождения холестеатомы и вторичности развития воспаления. Термин «холестеатома» он считал неудачным, т.к. аналогичные образования определялись и в других частях тела, и предлагал сохранить термин «перламутровая опухоль». Однако теснейшая связь между холестеатомой среднего уха и его воспалением привели к тому, что уже в этот период возникло сомнение в том, что она является истинной опухолью. Обнаружение холестеатомы в полостях среднего уха без сопутствующего воспаления наблюдалось чрезвычайно редко и не шло ни в какое сравнение с частотой ее выявления при наличии ХГСО. Grüber (1862) и Tröltsch (1868) впервые высказали предположение о том, что холестеатома среднего уха возникает вследствие воспалительной пролиферации и метаплазии эпителия слизистой оболочки и является вторичной, ложной. На основании этих исследований было предложено несколько теорий происхождения холестеатомы, которые могут быть суммированы в виде трех основных направлений: 1. Опухолевая теория возникновения из зародышевых листков вследствие нарушения их формирования. 2. Следствие воспалительной метаплазии эпителия слизистой оболочки среднего уха в эпидермис. 3. Иммиграционная теория, согласно которой холестеатома является результатом врастания кожи наружного слухового прохода

кожи наружного слухового прохода в барабанную полость через краевую перфорацию барабанной перепонки. Ниже приводится обсуждение главных теорий генеза холестеатомы.

1. Опухолевая теория происхождения холестеатомы основана на универсальной теории Конгейма, объясняющей возникновение опухолевого роста результатом нарушения дифференцировки и эктопией эктодермальных тканей в процессе эмбриогенеза. Эпителиальные покровы наружного уха развиваются из эктодермы первой жаберной щели, костные стенки и слизистая оболочка среднего уха имеют мезодермальное происхождение из прегиоидной жаберной щели. Границей между этими тканями разного эмбрионального развития является фиброзный слой барабанной перепонки (А.К. Покотиленко, 2000; Б. Арс, 2002). Sadé (1971), Michaels (1986, 1988) считают, что такая холестеатома возникает вследствие задержки инволюции эпидермоидного образования на латеральной поверхности шрапнеллевой мембраны, примыкающей к барабанному кольцу, в первом триместре развития плода, что способствует инвагинации первого глоточного кармана. Исходя из отсутствия этого барьера, возможность такой дистопии не исключается, и «вырастание» такой холестеатомы в наружный слуховой проход со вторичным инфицированием и развитием ХГЭ, как это принимал Virchow, является вероятным. О такой первичности холестеатомы можно говорить лишь тогда, когда она обнаруживается за совершенно нормальной барабанной перепонкой. На практике такие наблюдения встречаются очень редко как казуистические находки при операциях на среднем ухе (Ю.А. Сушко, А.В. Бедзик, 1986; В.И. Шербул, В.В. Головкин, 1994; Я. Сагальчик, В. Летичевский, 1999). Мы склонны предполагать, что некоторые наблюдения ХГЭ с холестеатомой в детском возрасте являются результатом такого развития, особенно при сохранении хорошей пневматизации височной кости, сохранении функции слуховой трубы и быстром ее развитии. В таких случаях обычно имеется точечная перфорация в шрапнеллевой мембране выше и впереди латерального отростка молоточка, а на опе-

рации определяется больших размеров холестеатома, заполняющая весь сосцевидный отросток.

2. Теория возникновения холестеатомы среднего уха вследствие воспалительной метаплазии покровного эпителия слизистой оболочки предложена Wendt (1873). Патогистологический феномен воспалительной метаплазии одного вида эпителия в другой не вызывает сомнения и подтверждается наличием переходных форм. В отиатрии метаплазия эпителия среднего уха изучена в основном экспериментально (Т.Н. Мильштейн, 1936; В.В. Дмитренко, 1966; Berberich, 1928; Friedmann, 1955; Flinmessenger et al., 1988). В экспериментальных условиях никогда не развивался многослойный плоский ороговевающий эпителий. В настоящее время эта теория происхождения холестеатомы практически оставлена, т.к. в процессе многочисленных патогистологических исследований биопсийного и операционного материала не были выявлены воспалительные переходные формы плоского эпителия в ороговевающий, что является обязательным для подтверждения этого феномена. Единство происхождения эпидермиса наружного слухового прохода и матрикса холестеатомы показано в электронномикроскопическом определении В.А. Одиноквой и соавторов (1989). Новейшие сравнительные иммунологические исследования с моноклональными антителами с помощью ДНА-цитометрии и обнаружением инволюкрина, наиболее характерного белка ороговевающего эпителия, показали их полную идентичность и, следовательно, единое происхождение эпидермиса матрикса, кожи наружного слухового прохода и наружной поверхности барабанной перепонки (Blitterwijk, Grote, 1988; Broekaert et al., 1990). Несмотря на очевидность этих исследований, А.А. Белоусова (2005) на основании гистологического изучения операционного материала у 120 больных ХГСО, осложненным в 60% случаев холестеатомой, делает вывод о возможности воспалительной метаплазии одного вида покровного эпителия в другой. Однако 90% этих пациентов были реоперированы по поводу рецидива заболевания, что позволяет предполагать рецидив холестеатомы, невзи-

рая на то, что период между операциями колебался от 1 до 17 лет. Следует заметить, что периодические публикации сторонников воспалительного метапластического генеза холестеатомы имеют место и до сих пор (Sadé et al., 1983).

3. Иммиграционная теория Habermann (1888) получила наибольшее признание, т.к. наиболее убедительно объясняет механизм развития холестеатомы у большинства больных ХГСО, а также отвечает на вопрос, почему холестеатома чаще развивается при отитах с небольшой краевой перфорацией, преимущественно в верхних квадрантах барабанной перепонки и шрапнеллевой мембраны. Общепризнанной представляется выдвинутая Bezold в 1890 г. концепция, согласно которой перфорация в шрапнеллевой мембране возникает вследствие длительного закрытия слуховой трубы, приводящего к втяжению ее, атрофии, а затем разрыву с образованием перфорации. Дальнейшие исследования показали, что этому способствует ряд факторов. Manasse (1917) впервые высказал предположение о том, что эпидермис наружного слухового прохода, граничащий с верхними квадрантами барабанной перепонки, обладает повышенной склонностью к погружному росту, проявляющейся при наличии перфорации барабанной перепонки. Важными для объяснения механизма развития некоторых клинических форм холестеатомы являются исследования Lange (1925), показавшего, что пролиферация эпидермиса может осуществляться и из внутренней поверхности шрапнеллевой мембраны и, следовательно, холестеатома может появиться и без возникновения перфорации. Стимулом для такого роста, по мнению Lange, является воспаление среднего уха и наличие рыхлой соединительной ткани в аттике. С момента появления этих работ вопрос о том, что является первичным – холестеатома или перфорация барабанной перепонки, перестал быть дискуссионным. Wittmaack (1926), полностью признавая положения этой теории, считал, что обязательной предпосылкой для развития холестеатомы является наличие гиперплазии слизистой оболочки в аттике, задержанной пневматизации, разобщения между антрумом и барабанной полостью. Являясь

сторонниками учения Wittmaack о пневматизации височной кости и иммиграционной теории Habermann о происхождении холестеатомы, мы смогли доказать большую роль рецидивирующих средних отитов у детей грудного и раннего возраста в развитии ХГЭ с холестеатомой с приведением примеров клинических наблюдений такого превращения (Н.В. Завадский, 1967, 1970). Изучение этиологии и патогенеза холестеатомы у больных ХГСО позволило нам детализировать иммиграционный механизм и считать её развитие результатом нарушения нормального биологического процесса эпителизации костной раны ситуацией, складывающейся в среднем ухе и приводящий к атипичным воспалительным разрастаниям врастающего эпидермиса наружного слухового прохода, а также к трансформации его в матрикс холестеатомы. Пусковым моментом этой ситуации несомненно является кариозный процесс, рарифицирующий остеит, приводящий к избыточному росту грануляционной ткани, выраженному воспалению в ней (Н.В. Завадский, 1980, 1985). Эта ситуация усугубляется затрудненным дренажом продуктов воспаления, кератина, некротических масс, недостаточной вентиляцией в «узких» местах барабанной полости, что приводит к усилению патогенного действия бактерий и грибковой флоры. Об этом свидетельствует различие в скорости роста и агрессивности процесса холестеатомообразования при разных размерах и локализации перфорации барабанной перепонки или тогда, когда эпитимпанальные промывания канюлей Гартмана существенно замедляют ее развитие. Идеальные условия, создаваемые для врастания эпидермиса в костную полость на заключительном этапе общеполостной операции, практически не приводят к рецидиву холестеатомы, если в достаточной мере элиминирован кариозный процесс и обеспечены условия для вентиляции и хорошего оттока. Результаты проведенных нами сравнительных патогистологических исследований грануляционных и эпидермизированных полипов при ХГЭ с холестеатомой и находками на операции в среднем ухе показали, что у всех больных в аттике или коридоре имелся кариозный процесс, обнаженная рарифицированная костная

ткань, покрытая избыточно развитой, густо инфильтрированной полинуклеарами и лимфоцитами, кровотокающей грануляционной тканью с большим содержанием плазматических и тучных клеток, а также гигантских клеток Лангерганса. Эпителий в тех участках, где он покрывал грануляционную ткань, был многослойным плоским, ороговевающим, всегда лишенным придатков кожи. Базальный зародышевый слой чаще оказывался мало измененным, однако и в нем возникал воспалительный акантоз из высоких клеток, расположенных в виде частокола, глубокое погружение в грануляционную ткань с образованием кистозных структур. Следует заметить, что термин «акантоз» применительно к холестеатоме практически не используется и заменяется «погружным», папиллярным, «сосочковым» ростом. Эпидермис, покрывающий крупные фиброзные полипы, удаленные из наружного слухового прохода, уже не проявлял атипичного роста. Строма полипов состояла из более зрелой грануляционной ткани, менее инфильтрированной лейкоцитами, преобладала волокнистая структура с обилием фибробластов (Н.В. Завадский, 1970, 1980).

Таким образом, следует прежде всего различать 2 вида холестеатомы: 1-й – первичная или генуинная холестеатома; 2-й – вторичная или приобретенная холестеатома, как результат хронического гнойного воспаления в среднем ухе, наиболее часто сочетающегося с краевой перфорацией барабанной перепонки или в шрапнеллевой части. Среди них по клиническим проявлениям следует выделять холестеатому аттика как наиболее частый исходный пункт обоих видов холестеатомы. Однако Schwarz (1966) допускает возможность развития холестеатомы в барабанной полости и при центральной перфорации, сочетающейся с втяжением барабанной перепонки, обозначая её как «tensa cholesteatom». Рост ее отличается направлением в сторону барабанного отверстия слуховой трубы, в задние отделы мезотимпанума.

Особыми формами вторичной холестеатомы являются следующие: 1) холестеатома, возникающая на почве развития ретенционных карманов барабанной перепонки из-за продолжающегося нарушения

функции слуховой трубы и вентиляции среднего уха; 2) холестеатома, сопровождающаяся гиперплазией базального слоя эпидермиса и погружным ростом его кератоцитов («папиллярная форма»); 3) агрессивные формы холестеатомы, сопровождающиеся быстрым ростом матрикса вследствие повышенного выделения цитокинов и факторов роста клетками резко воспаленной грануляционной ткани; 4) рецидивная холестеатома после операций на среднем ухе; 5) ятрогенная холестеатома, возникающая вследствие нарушения правил оперирования на среднем ухе (укладывание кожи под трансплантат, недостаточное перекрытие барабанного кольца, внедрение промывных вод при работе бором в костные и мягкие ткани – имплантационная холестеатома); 6) травматическая холестеатома; 7) плоскорастущая холестеатома на внутренней поверхности барабанной перепонки, переходящая на цепь слуховых косточек, т.н. эпидермоз (Tra Va Huy a. Aisenberg, 1999); 8) холестеатома наружного слухового прохода. Это самостоятельная клиническая форма заболевания, при которой имеет место некроз костной ткани, избыточное гранулирование, атипичный воспалительный рост эпидермиса с внедрением в антрум, барабанную полость. По нашим наблюдениям, она иногда развивается при злокачественных формах наружного отита у больных сахарным диабетом.

В процессе нормального хода эпителизации костной раны, как это имеет место после общеполостной операции, наблюдается синхронность скорости роста, созревания грануляционной ткани и краевого нарастания эпидермиса. Многолетнее детальное изучение этиологии и патогенеза холестеатомы среднего уха (Н.В. Завадский, 1970) позволяет нам, придерживаясь иммигранционной теории, рассматривать ее возникновение как результат атипичных воспалительных разрастаний эпидермиса в среднем ухе с резко ускоренной дифференциацией, приводящей к избыточному гиперкератозу, являющемуся главным признаком холестеатомы. Причиной таких раздражений является резкое воспаление в подлежащей грануляционной ткани. При определенных условиях этот процесс может

одновременно сопровождаться вращением базального слоя в подлежащую соединительную ткань, создавая погружные, папиллярные формы холестеатомы, отличающиеся быстрым, агрессивным ростом. Следовательно, холестеатома – это патологическое образование, развивающееся вследствие воспалительного нарушения нормального хода эпителизации раневой поверхности в среднем ухе врастающим эпидермисом наружного слухового прохода. Этот процесс сопровождается деструкцией костной ткани, избыточным ростом грануляционной ткани, находящейся в состоянии резкого воспаления, управляющего атипичным поведением эпидермиса. Ороговевающий плоский эпителий лежит на слое молодой растущей соединительной ткани, имеющей толщину в 1-2 мм и находящейся в тесной связи с подлежащей костью. Ее основу представляет фибрин, состоящий из нейтральных мукополисахаридов и мукопротеина. В ней непосредственно под базальным слоем эпидермиса располагается сеть фиброретикулярных эластических и аргирофильных волокон. Некоторые авторы считают, что горизонтальный или вертикальный ход волокон определяет агрессивность роста холестеатомы, к этому предрасполагает вертикальный ход (Schwarz, 1966; Palva a. Ramsay, 1999). Слой коллагена, покрывающий кость, при холестеатоме менее плотен, чем в нормальной коже. Здесь в адвентициальном слое заканчиваются сосуды, выходящие из гаверсовых каналов и идущие перпендикулярно к слою эпителия, образуя сеть тонкостенных капилляров. Все эти образования составляют незрелую грануляционную ткань, разделяющую кость и эпидермис. Регенерация эпидермиса может происходить лишь при появлении в ране сосудистых структур, превращающихся в грануляционную ткань. Schwarz (1966) впервые предложил подразделять их на «матрикс» (пролиферирующий эпидермис) и «периматрикс» (грануляционная и костная ткань). Большинство клеточных элементов в подэпителиальном слое представлено молодыми фибробластами, находящимися в непосредственной близости к костной ткани. При развитии грануляционной ткани в ней появляется большое количество ней-

трофилов, лимфоцитов, гигантских и тучных клеток. Остеобласты и остеокласты редко обнаруживаются в подэпителиальном слое. Они обычно находятся в костной ткани в состоянии, характеризующем костный процесс. Реакция височной кости на холестеатомный процесс подобна остеомиелиту трубчатых костей. При высокой активности воспаления в ней возникают периваскулярные инфильтраты, содержащие лимфоциты и плазматические клетки, тромбоз вен, грануляционная ткань внедряется в некротические пространства в костной ткани, за ней вращается эпидермис. К сожалению, в литературе четко не разграничиваются процессы воспалительного некроза костной ткани, употребляются такие термины, как кариес, rareфицирующий остейт и остеомиелит. Следует согласиться с Wittmaack (1926), обозначающим остеомиелит как воспаление костной ткани, распространяющееся в костномозговое пространство. Кариес – это поверхностная, плоская аррозия кости вследствие ее ферментативной резорбции. Распространение воспалительного процесса в костную ткань по гаверсовым каналам, ведущее к ее лакунарному разрушению, обозначается как rareфицирующий остейт.

Ускорение дифференцировки эпидермиса при холестеатоме, выражающееся в гиперкератозе, связано с воспалительной инфильтрацией в подлежащей грануляционной ткани, когда нарушение питания усиливает интенсивность протекающих и в норме дистрофических явлений в зернистом слое. Они проявляются пикнозом ядер, вакуолизацией протоплазмы, усилением апокриновой или голокриновой секреции зерен кератогиалина, которые по мере продвижения кверху превращаются в кератин – основу рогового слоя. Однако многие стороны этого процесса носят дискуссионный характер. Трудно предполагать, что редким случаем обнаружения «сухих» холестеатом в виде жемчужин, особенно при отосклерозе, предшествовал воспалительный процесс. При всей важности складывающейся местной ситуации в полостях среднего уха, способствующей возникновению и развитию холестеатомы, состояние общей иммунной защиты играет важную роль. Об этом свидетельствует наличие в экссудате и грану-

ляционной ткани повышенного содержания лимфокинов и простагландинов. Однако сообщения о таких исследованиях немногочисленны (В.И. Диденко и соавт., 2004; Veldman, 1985; Palva, 1988). Они выявили у больных с холестеатомой достоверные качественные и количественные отклонения от нормы содержания серозных Т- и В-лимфоцитов, инфильтрацию тканей, окружающих холестеатому и клетки Лангерганса, Т-супрессорами и Т-хелперами, дефицит секреции IgA. Большой интерес представляют работы В.И. Диденко и соавторов, которые сравнивали эти показатели в периферической крови, а также экспрессию HLA-DR до и после аутоимплантации костного мозга в полость среднего уха. У всех обследуемых через 1-3 мес после операции все эти показатели пришли к норме. Авторы считают, что это связано с возникновением в среднем ухе нового очага кроветворения. Однако трудно говорить о раздельной роли санации холестеатомы на восстановление иммунных нарушений. Продолжение иммунных исследований перспективно в отношении возможности иммунокорригирующего воздействия на холестеатомный процесс в среднем ухе.

Наши рентгенопланиметрические исследования степени развития пневматической системы при различных формах ХГСО показали, что при ХГЭ с холестеатомой в 76% случаев наблюдается склеротическое строение костной ткани, что существенно сказывается на васкуляризации эпителиальных тканей полостей среднего уха, вызывая гипоксию, отек и ацидоз (А.В. Завадский, 2004). Отчетливое преобладание склеротического типа строения сосцевидного отростка у больных ХГЭ с холестеатомой подтверждается всеми авторами, изучавшими этот вопрос (Н.В. Завадский, 1968; Д.Н. Кокоркин, 1977; Т.Д. Болквандзе, 1998; А.В. Завадский, 2000, 2002; И.А. Сребняк, 2003; Ю.А. Сушко, А.С. Кушнир, 2004). Работы Н.В. Завадского (1985), А.В. Завадского (2002), Ю.А. Сушко, А.С. Кушнир (2004), Tos (1988) показывают, что формирование этих типов отростков происходит еще в раннем детском возрасте вследствие нарушения нормального хода пневматизации височной кости. Хотя стойкая перфорация

барабанной перепонки является главным определяющим признаком ХГСО, рассматривать ее как шунтирующий путь к аэрации тканей среднего уха нельзя, особенно при ХГЭ с холестеатомой. Нами цитохимически доказан факт вынужденного перехода слизистой оболочки среднего уха на тканевой тип дыхания путем увеличения содержания в тканях гликогена, а также повышение активности щелочной фосфатазы и пероксидазы в нейтрофилах экссудата, что предупреждает накопление молочной и лимонной кислот в процессе гликолиза и тормозит остеолитические процессы (А.В. Завадский, 2004). Определение активности щелочной и кислой фосфатаз в сыворотке крови и в тканях холестеатомы, проведенное И.А. Сребняк и А.И. Кизим (2002), К.Н. Веремеенко и соавторами (2004) у больных ХГСО и у практически здоровых лиц, показало, что при холестеатоме резко повышается активность кислой и щелочной фосфатаз, но особенно резко кислой фосфатазы, и ее показатель находится в прямой корреляционной связи с активностью холестеатомного процесса. Одновременно в тканях холестеатомы наблюдается минимальная активность сериновой протеиназы – эластазы, расщепляющей коллаген. А.В. Завадский (2004), изучавший активность щелочной фосфатазы у 146 лиц с ХГСО, пришел к аналогичным выводам, но связал их со степенью пневматизации височной кости, которая минимальна при ХГЭ с холестеатомой. Включение этих компенсаторных механизмов нарушения внешнего дыхания не способно в полной мере компенсировать тканевую гипоксию, и сохранение ее отражается прежде всего на характере развивающейся при холестеатоме грануляционной ткани. В ней возникает значительная воспалительная инфильтрация разнообразными клеточными элементами, усиление которой ведет к повышению уровня ферментативной активности гистиоцитов, тучных клеток, фибробластов, макрофагов и остеокластоподобных клеток, способствуя внедрению остеолитического процесса в глубину костного мозга. Сам эпидермис костную ткань не разрушает, но такие главные изменения в нем, как ускорение дифференцировки снизу вверх и гиперкератоз, ведут

к накоплению кератина, холестерина, жирных кислот. Такие белковые субстраты, как кератин, выступают как антигены, стимулирующие иммунологические реакции, а также продукцию макрофагами простагландинов и различных остеокластоактивирующих факторов, усиливающих резорбцию кости и угнетающих коллагеновый синтез (И.В. Иванец, В.Г. Истратов, 1993; Abramson et al., 1984; Breinlich, Giebel, 1984). Большую роль в этом процессе играет наличие обильной грамотрицательной флоры, определяющей иммунный ответ, стимуляцию макрофагов, о чем говорит отсутствие этого триггерного механизма в опытах *in vitro* в клеточных культурах (Schmidt et al., 2000). И.В. Иванец и В.Г. Истратов (1993) считают, что эти процессы могут стимулироваться анаэробной флорой, часто обнаруживаемой в полостях среднего уха при холестеатоме, развитию которой способствует повышенное содержание продуктов гидролиза рогового слоя эпидермиса в условиях гипоксии и недостаточной вентиляции, а также дренирования. Следует признать, что некротические формы отита, приводившие к некрозу мюкопериоста и обнажению кости при детских инфекционных заболеваниях и стрептококковой инфекции, в настоящее время имеют значительно меньшее значение. Ведущую роль играют латентно протекающие формы экссудативно-катарального, серозного и рецидивирующего отита в раннем детском возрасте, не сопровождающиеся спонтанной перфорацией барабанной перепонки или ее быстрым закрытием. Это приводит к развитию вялых слипчивых процессов, втяжению барабанной перепонки, нарушению локальной вентиляции в аттике и через тимпанальные синусы, развитию ретенционных карманов как пред холестеатомного состояния. Повышение содержания летучих жирных кислот, фенолов, кетонов вызывает ацидоз, тяжелые некротические формы воспаления, которые также индуцируют остеолитический процесс. Таким образом, и матрикс, и периматрикс ответственны за выраженность разреживающего остеита (кариеса). Ю.А. Сушко (2001) считает, что ятрогенные холестеатомы, развивающиеся из остатков кожи, ведут себя менее агрессивно, чем те, которые образуются из холе-

стеатомного матрикса. Даже при реперации через 7-8 лет они обнаруживались лишь в виде маленьких жемчужин. Исчезновение грануляционной ткани резко тормозит рост холестеатомы. В зависимости от этого Rüedi (1965) выделяет 2 фазы ее развития – активную и пассивную. Наши наблюдения показывают, что эти фазы могут чередоваться в зависимости от общего состояния, влияния факторов внешней и внутренней среды, проводимого лечения. При достаточном дренировании и вентиляции часто рядом с растущей холестеатомой обнаруживаются участки нормальной слизистой оболочки. Не менее своеобразным выглядит разрушение холестеатомным процессом цепи слуховых косточек. Наиболее уязвимыми являются длинный отросток наковальни и ножки стремени, как наиболее малые в диаметре. Легкая эрозия косточек, вызываемая холестеатомой, мало заметна снаружи и сопровождается выраженным воспалением костного мозга. Это следует учитывать при реконструкции звукопроводения и не использовать их при холестеатоме.

Уже классиками отиатрии роль нарушений функций слуховой трубы в развитии воспалительной патологии среднего уха была изучена в достаточной мере. Применительно к данному обзору о холестеатоме среднего уха особенно яркой иллюстрацией является концепция Bezold о механизме развития холестеатомы, сохраняющая свою актуальность и сегодня. Не будет большим преувеличением считать, что и в будущем в связи с перемещением ЛОР-патологии в сторону верхних дыхательных путей ее роль станет возрастать. В первый период отохирургии для получения стойкого санитизирующего эффекта прибегали к выскабливанию слизистой оболочки барабанного устья или закрытию его костными трансплантатами. Но по мере перехода к слухосохраняющим и слухоулучшающим вариантам операций возникла необходимость расширения или восстановления его. Однако до сих пор нет единодушного мнения о критерии необходимости сохранения функции слуховой трубы, достаточной для успешности слухоулучшающих операций. В наших наблюдениях непроходимая слуховая труба делалась проходимой после удаления руб-

цовой мембраны в барабанном отверстии, а зияющая слуховая труба или положительный опыт Рокко не всегда обеспечивали желаемый морфологический и функциональный результат. Это говорит о том, что проходимость и функция – различные понятия, а сам адекватный уровень определяется многими факторами. В настоящее время мы вновь вернулись к изучению слуховой трубы в связи с проблемой развития ретенционных карманов, инвагинаций, как предхолестеатомного состояния и причины рецидивов холестеатомы после функционально-реконструктивных операций. Появились новые виды классификации и терминологии холестеатом, развивающихся в послеоперационном периоде. Д. Портман (2001) выделяет 3 типа таких рецидивов. Первый – это истинный рецидив, когда при операции были выполнены все требования к её проведению, но в послеоперационном периоде развился ретракционный карман, давший начало новому холестеатомному росту. Второй – резидуальный, когда отохирург вынужденно оставляет несколько участков эпидермиса, например, при фистуле лабиринта, в задних карманах или между ножками стремени. Третий – ятрогенный, возникающий вследствие технических погрешностей при сопоставлении трансплантата и кожи наружного слухового прохода. Он считает целесообразным ввести термин «ателектатический средний отит». В.В. Березнюк (2001), Б.Г. Иськив (2001) считают, что удобнее выделять резидуальные и ятрогенные холестеатомы, а А.Д. Гусаков (2001) предлагает всех их называть послеоперационными холестеатомами, т.к. генез последних не всегда представляется четким. Но и в этом случае, по нашему мнению, необходимы определенные условия в неотимпанальной полости для атипичных воспалительных разрастаний этого эпидермиса.

Начатые нами еще в 60-е годы прошлого столетия клинико-лабораторные исследования по изучению патогенеза холестеатомы указывали на большую роль ретенционных карманов в ее развитии. Простое механическое скопление кератиновых чешуек в кармане вследствие плохого опорожнения уже вызывало атипичные воспалительные изменения в эпидермисе наруж-

ного слухового прохода (Н.В. Завадский, 1970). Но главным стимулом возвращения к изучению этой проблемы, несомненно, явилось увеличение количества ретенционных карманов после реконструктивно-функциональных операций по «закрытому» типу. Возникло подразделение их по локализации, по отношению к барабанной перепонке (в натянутой и расслабленной части) и по степени втяжения. К легким степеням отнесены карманы, исчезающие после опыта Вальсальвы и продувания через катетер. При средних степенях инвагинации возникает сращение карманов с костной тканью, наиболее часто – с шейкой молоточка, длинным отростком наковальни и медиальной стенкой барабанной полости. При тяжелых степенях имеет место одновременное разрушение костной стенки, прежде всего латеральной стенки аттика, в виде т.н. спонтанной аттикотомии. Развитие ретенционных карманов связано с нарушением функции слуховой трубы, начинающемся обычно в самом раннем детстве. Вследствие большой частоты возникновения аллергической сенсibilизации, вначале – алиментарной, а затем – микробного генеза, появляется склонность к воспалительным заболеваниям верхних дыхательных путей, гипертрофия лимфоидной ткани в глотке. Малый объем глотки в результате гипертрофии небных миндалин и аденоидных разрастаний ведет к увеличению скорости воздушного потока в верхних дыхательных путях и, по правилу Бернулли, снижает вентиляцию среднего уха через слуховую трубу. Поэтому профилактические меры по предупреждению ХГЭ с холестеатомой должны начинаться уже в этом возрасте. Скрининговая тимпанометрия у детей дошкольного и школьного возраста показывает, что у 5% из них есть выпот в барабанной полости, ведущий к хроническому мукозиту. Вяло протекающее экссудативно-катаральное воспаление и начало формирования холестеатомы в этот период чаще не распознаются и только появление зловонного гнойного пятна на подушке ребенка настораживает родителей и врача. Трудности трактовки отоскопических данных у маленьких детей общеизвестны, но с помощью микрооптики можно видеть втяжение мутной барабанной

перепонки, наличие ретракционного кармана, мелких грануляций, чешуек эпидермиса и почти всегда перфорацию в шрапнеллевой мембране, чаще – впереди латерального отростка молоточка. Даже скудное, крошковатое гнойное отделяемое имеет характерный стойкий зловонный запах. Несмотря на малую плотность височной кости на выполненной под наркозом рентгенограмме, всегда обнаруживаются косвенные признаки холестеатомы в аттике и антруме. Диссонанс между клиническими проявлениями начала холестеатомного процесса и патологоанатомическими изменениями в полостях среднего уха часто лежит в основе обнаружения большой холестеатомы на операции. Наше предположение объяснить различное поведение холестеатомы у взрослых и детей индивидуальными особенностями быстрорастущего детского организма, процессом формирования иммунной системы не подтверждаются результатами тонкотканых иммуногистохимических исследований активности таких факторов роста на EGF, TGF-1 и TGF-2 в тканях холестеатомы у детей и взрослых. Их показатели зависели только от степени воспалительной инфильтрации грануляционной ткани и совершенно не зависели от возраста больных (Hildmann, Sudnoff, 1999). Клинические наблюдения показывают, что развитие внутричерепных осложнений ХГЭ с холестеатомой гораздо чаще происходит у взрослых. Причиной хирургического вмешательства у детей обычно является обострение воспалительного процесса и обнаружение нагноившейся холестеатомы. Таким образом, выяснение причин особенностей поведения холестеатомы в детском возрасте требует дальнейшего изучения. На данном этапе не совсем ясно, почему при ней часто наблюдается удовлетворительно или хорошо развитая пневматическая система, куда устремляется воспалительный процесс и распространение холестеатомы. Следует заметить, что мнение о том, что при холестеатоме у детей преобладает удовлетворительная или хорошая пневматизация височной кости, не подтверждается отохирургами детских ЛОР-клиник, и у них практически у всех оперированных детей сосцевидные отростки имели склеротическое строение

(Л.В. Егоров, М.Я. Козлов, 1984; М.А. Шустер и соавт., 1984).

Между холестеатомным процессом и злокачественным ростом существует некоторое патофизиологическое сходство. Это ускоренный рост эпидермиса при холестеатоме, приближающийся к раковому, более или менее глубокое врастание базального слоя в дерму с образованием жемчужных фигур, избыточное разрастание рогового слоя, влияние подлежащей соединительной ткани на скорость развития этих процессов. Однако холестеатома никогда не трансформируется в рак, при котором жемчужины всегда представлены живыми, растущими клетками. Влияние состояния подлежащей соединительной ткани при холестеатоме также является главным фактором скорости ее роста, но при раке она является лишь одним пусковым моментом, митотическим сигналом, ускоряющим рост, что в дальнейшем приводит к появлению атипических воспалительных разрастаний покровного эпителия, не управляемых тормозным механизмом иммунной системы. Если разрешение воспаления при холестеатоме приводит к полной остановке ее развития, то изменение сопутствующего воспаления уже не оказывает влияния на опухолевый рост. Так как реализация системы апоптоза может проходить только через синтез ДНК в ядре клетки, то при холестеатоме это делается невозможным, поскольку утрата функции ядра происходит уже в шиповидном слое, где не наблюдаются фигуры митоза (А.В. Ильина, Н.Н. Васильева, 1963). Образовывать опухоль могут только живые клетки, сохраняющие способность к делению, стимулом являются факторы, лежащие внутри ядра клетки, активирующие онкогены, или повреждение, инактивация генов-супрессоров. Деление клеток эпидермиса холестеатомы обусловлено внешними причинами, лежащими вне ядра клетки эпителия, начиная от уровня продукции лейкоцитами воспалительной грануляционной ткани таких регуляторных пептидов, как цитокины и факторы роста, до повышения продукции кератиноцитов, фибробластов в роговом слое. Особенно активно этот процесс протекает при инвазивной форме холестеатомы, сопровождающейся погружным рос-

том. Однако гиперпродукция цитокинов и факторов роста происходит в любой эпителизирующейся гнойной кожной ране, но гиперкератоза эпидермиса не возникает. Причина такого поведения эпидермиса при холестеатоме остается невыясненной.

Суммируя результаты изучения этиологии и патогенеза холестеатомы среднего уха у больных ХГСО, прежде всего следует считать, что холестеатома не статический морфологический субстрат, а медленно или быстро развивающийся ступенчатый воспалительный процесс всех морфологических структур наружного и среднего уха. Первопричиной его является некроз мукопериста, обнажение костной ткани и возникновение в ней рарефицирующего остеоита, что приводит к извращению нормального хода эпителизации раневой поверхности. Нарушение нормального хода регенерации связано с целым рядом других общих и местных причин. Это возраст, общее состояние больного, характер питания, расовые отличия, уровень неспецифических защитных реакций и иммунных процессов в организме, наличие аллергии и хронических инфекционных заболеваний. К числу местных причин следует отнести недостаточную инсоляцию и вентиляцию, повышенную влажность, затрудненный отток продуктов некроза. Кариозный характер отита вызывает сильную воспалительную инфильтрацию избыточно развивающейся, отечной, кровоточащей грануляционной ткани, вследствие чего в нарастающем эпидермисе возникают атипичные воспалительные разрастания с ускоренной дифференцировкой, гиперкератозом, который путем обратной связи усиливает воспаление в грануляционной и костной ткани. Этот порочный круг может быть разрешен только хирургическим путем, который в настоящее время должен быть единственным надежным методом лечения больных ХГЭ с холестеатомой.

Наличие многообразия как общих, так и местных причин, ведущих к развитию вторичной холестеатомы при ХГСО, тщательное общеклиническое обследование пациентов является необходимым. Учитывая важную роль слуховой трубы, особенно в возникновении холестеатомы среднего уха и предоперационной подготовке, нужна

обязательная санация носа, околоносовых пазух и глотки, воспаление которых оказывает отрицательное влияние на ее функцию. Большое значение имеют рентгенологические методы исследования в виде прицельной симметричной рентгенографии височных костей в проекции Шюллера, Майера и их модификации. Компьютерная томография позволяет получить более детальное представление о степени распространения холестеатомы, костной деструкции стенок и цепи косточек, о наличии фистулы лабиринта, «немых» холестеатом (Д.Н. Кокоркин и соавт., 1996; И.А. Сребняк, 2003; Е.И. Зеликович, 2005). Магнитно-резонансная томография не обладает преимуществом для диагностики холестеатомы (Czerny et al., 1997).

Хирургическое лечение больных ХГСО с холестеатомой

Шаг за шагом разрабатываемая классиками отиатрии и хирургии операция на среднем ухе для прекращения воспалительного процесса и предотвращения внутричерепных осложнений (Schwartz, 1873; Kuster, 1889; Zaufal, 1889 и Stacke, 1897) была обобщена Bergmann (1889) в виде создания большой воронкообразной общей полости путем вскрытия всех отделов среднего уха и снесения задней и верхней стенок наружного слухового прохода. В течение более полувека эта операция на среднем ухе оставалась надежным методом излечения больных ХГСО с холестеатомой. Однако результаты таких вмешательств не всегда удовлетворяли как отохирургов, так и пациентов. Почти у трети оперированных лиц после вмешательства возникали влажные полости, что требовало постоянного врачебного наблюдения, наружный слуховой проход терял способность к самоочищению, но самым главным являлось резкое ухудшение слуха после операции, развитие лабиринтных явлений, нередко возникали рецидивы холестеатомы в послеоперационной полости. Стремление при санирующей операции сохранить дооперационный слух в процессе накапливаемого опыта трансформировалось в предложение различных вариантов т.н. консервативно-радикальных методов оперирования в виде аттикотимпано-

томии и аттикоантротомии, в основу которых была положена обязательная санация воспалительного очага с максимально возможным сохранением функциональных структур среднего уха, чаще всего в виде сохранения натянутой части барабанной перепонки, смещения ее в медиальном направлении для создания контакта с сохранившейся частью цепи косточек. Учитывая большую роль головки молоточка в образовании труднообозримых мест и условий для рецидива холестеатомы, она чаще всего удалялась, воссоздавалась латеральная стенка аттика. Эта операция, названная простой аттикоантротомией, и до настоящего времени является золотым стандартом отоларингологии. Несомненно, кульминационным пунктом превращения количества в новое качество было предложение Wullstein (1952), Moritz (1950) и Zöllner (1951) принципиально новой слухоулучшающей операции – тимпанопластики, которая в настоящее время представляет заключительный этап аттикоантротомии. История развития тимпанопластики детально описана в обзоре О.Н. Борисенко (1999). Принципиально новым в стремлении достигнуть лучших функциональных результатов при тимпанопластике явилось проведение т.н. «закрытых» методов оперирования, при которых применяется раздельный хирургический доступ для санации передних и задних отделов среднего уха по отношению к задней стенке наружного слухового прохода, которая сохраняется или воссоздается заново для получения максимально приближенной к нормальной архитектонике уха неотимпанальной полости. Непосредственный функциональный результат и течение послеоперационного периода у больных, оперированных по «закрытому» типу, были отчетливо лучше, чем при «открытых» методах. Но большую тревогу и настороженность у отоларингологов вызвало сопоставление числа случаев рецидивных холестеатом, показавшее, что при «закрытых» методах оперирования они возникают почти в 3 раза чаще, чем при «открытых», достигая у отдельных хирургов 60%. Если вернуться к причинам возникновения и рецидива холестеатомы, то в этом нет ничего удивительного. В положениях, заложенных в основу тимпанопла-

стики, как и других функционально-реконструктивных операций, существует принцип образования замкнутой полости, что нарушает механизм самоочищения раны от кератина, роль которого может быть сведена до минимума лишь тщательным проведением санирующего этапа операции (А.Д. Гусаков, 1990; О.Н. Борисенко, 1999; О.Н. Борисенко и соавт., 2000). Облегчению его выполнения способствует использование задней тимпанотомии, предложенной Jansen (1962). Для управления этим процессом необходимо осуществление плановых контрольных реопераций, при расширении показаний к «закрытым» методам, у детей проведение их стало обязательным. О серьезности возникшей ситуации свидетельствует обсуждение этой проблемы на всех международных конгрессах отоларингологов в Айове (1976), Будапеште (1971), Тель-Авиве (1981), Копенгагене (1988), открытие дискуссий на страницах журналов, организация «круглых столов» с участием ведущих украинских и зарубежных отоларингологов, появление статей с рекомендациями о технике операции для предупреждения рецидивов холестеатомы после функционально-реконструктивных операций. К настоящему времени накопилась обширная литература с освещением опыта оперативного лечения больных ХГСО с холестеатомой, достоинств и недостатков различных вариантов операций на среднем ухе. Подробный анализ ее затруднителен и часто отражает опыт и личное мнение автора. Диапазон субъективных взглядов очень широк: от полного отказа от «закрытых» вариантов при холестеатоме до рекомендации широкого применения их и у детей, у которых число рецидивов особенно велико. Большой опыт ведущих украинских отоларингологов, располагающих наибольшим числом наблюдений по проведению функционально-реконструктивных операций и предупреждению рецидивов холестеатомы, нашел свое отражение в проведенных дискуссиях за «круглым столом»: «Закрытый» и «открытый» варианты тимпанопластики и «Рецидив холестеатомы уха» (А.Д. Гусаков, 2001; Ю.А. Сушко, 2001). Наряду с важными практическими рекомендациями по проведению тимпанопластики, итоги их указали на не-

обходимость дальнейшего изучения этой проблемы, путей расширения показаний к «закрытым» вариантам у детей. Учитывая роль слуха в детском возрасте, функциональные результаты операций если и не доминируют над целями санации, то играют не менее важную роль. Несмотря на все сложности в проведении всех вариантов тимпанопластики в детском возрасте, авторы наиболее обширных и обстоятельных публикаций по хирургическому вмешательству у детей с холестеатомой считают, что следует стремиться шире применять «закрытые» варианты операций, дающие лучший функциональный результат и более легкое ведение послеоперационного периода, но производить их с планированием обязательной послеоперационной ревизии. Мы считаем, что под повторной контрольной операцией не следует понимать только лечение, вызванное рецидивом холестеатомы. Повторные операции уже давно используются как двухэтапная тимпанопластика, когда второй этап служит целям реконструкции звукопроводящей системы в более благоприятных условиях (Ю.А. Сушко, 1978, 1980). В связи с возрастающей частотой развития ретенционных карманов при «закрытых» вариантах с новых позиций следует рассматривать облитерацию мастоидального сегмента с целью уменьшения потребности в аэрации неотимпанальной полости, нарушение которой является основной причиной их развития, а также рецидивной холестеатомы. Однако некоторые принципы оперирования не подлежат сомнению и вряд ли изменятся в ближайшие годы.

1. Лечение больных ХГСО с холестеатомой должно быть только оперативным. Это прежде всего относится к хроническим гнойным эптитимпанитам, при которых ее развитие наблюдается почти у 90% пациентов.

2. При холестеатоме среднего уха необходимо как можно более раннее хирургическое вмешательство во избежание дальнейшего разрушения анатомических структур, развития лабиринтных и внутричерепных осложнений.

3. Наличие хорошего слуха на больное ухо не является показанием к выжидательной тактике.

4. Заушный подход в операции при холестеатоме является методом выбора, как дающий лучшее обозрение всех отделов, особенно ретротимпанального пространства с его 4 синусами, и способствующей взятию тканей для трансплантата и мастоидопластики.

5. При любом варианте операции при холестеатоме необходимо максимальное удаление всех патологически измененных тканей (матрикс и периматрикс) с сохранением всех здоровых, особенно эпителиальных покровов. При любом сомнении в этом следует применять «открытые» варианты, мастоидальную полость оставлять открытой.

6. Выбор метода и объема операции у каждого больного решается индивидуально и может быть изменен в процессе ее выполнения.

7. При любом варианте операции следует большое внимание уделять созданию условий для хорошей аэрации неотимпанальной полости путем реконструкции барабанного отверстия слуховой трубы, расширения коридора, восстановления латеральной стенки аттика, мастоидопластики. Это позволит уменьшить риск возникновения в послеоперационном периоде ретенционных карманов и рецидива холестеатомы.

8. При подозрении на рецидив холестеатомы необходима безотлагательная ревизия.

9. Абсолютным показанием к открытому варианту операции является распространенная холестеатома, агрессивный инвазивный её рост, вызываемый выраженным воспалением, невозможность реконструкции задней стенки наружного слухового прохода, единственное слышащее ухо, на котором необходима операция, отказ больного от повторной плановой операции.

10. При выполнении «закрытых» вариантов операции должно быть получено согласие пациента на повторное контрольное вмешательство.

Холестеатома среднего уха продолжает оставаться тяжелым и опасным заболеванием человека. Истоки ее берут начало в самом раннем возрасте, поэтому тесный контакт в работе семейных врачей, педиатров, отоларингологов детского и взрослого

возраста, постоянный контроль за детьми с хронической ЛОР-патологией позволят предупреждать развитие ХГСО и его осложнений холестеатомой. Отохирургия достигла высокого совершенства при лечении таких больных, и в настоящее время речь

идет о грамотном ее применении на основании понимания этиологических моментов и механизмов развития холестеатомного процесса. Операции выбора при холестеатоме не существует, у каждого больного этот вопрос решается индивидуально.

1. Арс Б. Ателектатический средний отит: патогенез и тактика лечения // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2002. – №2. – С. 84-93.
2. Белоусова А.О. Патогенетичні механізми хронічного запалення середнього вуха, ускладненого холестеатомою // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2005. – №5. – С. 31-34.
3. Березнюк В.В. Рецидив холестеатомы уха. Стенографический отчет по „круглому столу” // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2001. – №1. – С. 77-81.
4. Болквядзе Т.Д. Анатомические особенности среднего уха у больных двусторонним хроническим гнойным эптитимпанитом и их влияние на выбор вариантов хирургического лечения и эффективность операции // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 1998. – №1. – С. 36-39.
5. Борисенко О.Н. Хирургические приемы по предупреждению рецидива холестеатомы при тимпанопластике по „закрытому” варианту // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 1999. – №3. – С. 11-16.
6. Борисенко О.Н. История развития тимпаноластики // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 1999. – №6. – С. 77-84.
7. Борисенко О.Н., Сушко Ю.А., Полищук Г.С., Сербин Г.С. О рецидивной и резидуальной холестеатоме после различных вариантов тимпаноластики у больных хроническим гнойным средним отитом // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2000. – №6. – С. 9-14.
8. Быстренин В.А., Быстренин А.В. Обеспечение полного санлирующего эффекта – основное требование к операциям при эптитимпаните // Вестн. оториноларингологии. – 1999. – №3. – С. 31-32.
9. Веремеенко К.Н., Сушко Ю.А., Срибняк И.А., Кизим А.И., Борисенко О.Н. Активность ферментных систем при холестеатоме среднего уха // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – №3 с. – С. 145-146.
10. Гусаков А.Д. Холестеатома в отдаленном периоде после функционально-реконструктивных операций на ухе у больных хроническим гнойным средним отитом // Вестн. оториноларингологии. – 1984. – №2. – С. 56-60.
11. Гусаков А.Д. Функционально-реконструктивная операция на среднем ухе по закрытому варианту // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 1990. – №3. – С. 69-73.
12. Гусаков А.Д. Рецидив холестеатомы уха („круглый стол”) // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2001. – №1. – С. 77-81.
13. Гусаков А.Д., Диденко В.И., Кокоркин Д.Н., Гусакова А.А. Эффективность мастоидопластики при эптитимпанитах у детей // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – №3 с. – С. 201.
14. Диденко В.И., Гусаков А.Д., Кокоркин Д.Н. Показатели местного и системного иммунитета у больных холестеатомой уха до и после аутоототрансплантации губчатой кости с костным мозгом // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – №3-с. – С. 152-153.
15. Дмитренко В.В. Морфология среднего уха при хроническом экспериментальном отите у животных, леченых кристаллическим трипсином // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1966. – №3. – С. 54-62.
16. Егоров Л.В., Козлов М.Я. Холестеатома среднего уха в детском возрасте // Вестн. оториноларингологии. – 1984. – №1. – С. 71-73.
17. Завадский А.В. Холестеатома среднего уха, положение сигмовидного синуса и пневматизация височной кости // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2002. – №6. – С. 14-21.
18. Завадський О.В. Вплив порушення пневматизації скроневої кістки на розвиток і перебіг різних форм запальних захворювань середнього вуха: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2004. – 37 с.
19. Завадский Н.В. Особенности пневматизации сосцевидных отростков при хронических гнойных эптитимпанитах, осложненных холестеатомой // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1968. – №4. – С. 19-23.
20. Завадский Н.В. О патогенезе холестеатомы среднего уха и роли рецидивирующих отитов раннего детского возраста в ее возникновении // Дис. ... д-ра. мед. наук. – Симферополь, 1970. – 383 с.
21. Завадский Н.В. Холестеатома среднего уха // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1980. – №1. – С. 51-54.
22. Завадский Н.В. О роли нарушений пневматизации височной кости в патогенезе холестеатомы среднего уха // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1985. – №5. – С. 1-4.
23. Зеликович Е.И. Возможности КТ височной кости в обследовании больных после санлирующей операции на среднем ухе // Вестн. оториноларингологии. – 2005. – №3. – С. 40-45.

24. Ильина А.В., Васильева Н.Н. Патологическая анатомия важнейших заболеваний кожи // Руководство по патологической анатомии. – М., 1963. – Т.1. – С. 231-372.
25. Иванец И.В., Истратов В.Г. Новые аспекты патогенеза костной деструкции при холестеатоме // Вестн. оториноларингологии. – 1993. – №2. – С. 20-25.
26. Кокоркин Д.Н. Прогнозирование эффективности закрытого варианта тимпаноластики у больных хроническим средним отитом // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 1997. – №5. – С. 49-53.
27. Кокоркін Д.М., Гусаков О.Д., Березнюк В.В. Діагностичні можливості комп'ютерної томографії вискової кістки у хворих на хронічний середній отит // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 1996. – №1. – С. 30-34.
28. Мильштейн Т.Н. К вопросу об экспериментальном изучении генеза холестеатомы // Сб. тр., посвящ. 35-летию научной деятельности засл. деят. науки проф. В.И. Воячека. – Л., 1936. – Т.1. – С. 574-588.
29. Мишенькин Н.В., Кротов Ю.А. Закрытая санлирующая операция при хроническом гнойном отите // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1993. – №2. – С. 64-71.
30. Одинокова В.А., Чканников А.Н., Самбулов В.И. Морфологические особенности холестеатомы среднего уха у детей. // Материалы второй конференции детских оториноларингологов СССР. – М., 1989. – С. 189-191.
31. Покотиленко А.К. О патогенезе, этиологии и номинации секреторного среднего отита // IX з'їзд отоларингологів України. – К., 2000. – С. 236-237.
32. Портман Д. Рецидив холестеатомы уха. Стенографический отчет по «круглому столу» // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2001. - №1. – С. 77-81.
33. Сагальчик Я., Летичевский В. О первичной врожденной холестеатоме уха // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 1999. – №2. – С. 77-81.
34. Сребняк И.А. Место КТ височной кости при выборе хирургического вмешательства у больных хроническим гнойным средним отитом с холестеатомой // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2003. – №2-с. – С. 74.
35. Сребняк И.А., Кизим А.И. Изучение активности щелочной и кислой фосфатаз в биологических жидкостях и перифокальных тканях среднего уха у больных хроническим гнойным средним отитом // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2002. – №3. – С. 44-49.
36. Сушко Ю.А. Поэтапная реконструкция звукопроводящего аппарата среднего уха при хронических отитах // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1978. – №5. – С. 16-22.
37. Сушко Ю.А. Формирование неотимпанальной полости при слухоулучшающих операциях у больных хроническим гнойным средним отитом и его последствиями: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 1980. – 31 с.
38. Сушко Ю.А. Рецидив холестеатомы. Стенографический отчет по «круглому столу» // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2001. - №1. – С. 77-81.
39. Сушко Ю.А. „Закрытый” и „открытый” варианты тимпаноластики („круглый стол”), г. Донецк, 9-10 сентября 1999 г. // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2001. – №3. – С. 87-91.
40. Сушко Ю.А., Бедзик А.В. Первичная холестеатома среднего уха // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1986. - №2. – С. 75-76.
41. Сушко Ю.А. Борисенко О.Н., Мишанчук Н.С. Состояние слуховой функции у больных хроническим гнойным средним отитом после тимпаноластики по закрытому типу // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 1995. - №5. – С. 18-23.
42. Сушко Ю.О., Кушнір А.С. Причинно – наслідкові взаємозв'язки будови мастоїдальної коміркової системи у хворих на хронічний гнійний середній отит // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. - №2. – С. 41-48.
43. Сушко Ю.А., Кушнір А.С., Борисенко О.Н., Сребняк И.А. Пневматизация сосцевидного отростка и холестеатома среднего уха (цефалометрическое исследование) // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. - №5-с. – С. 156.
44. Шербул В.И., Головкин В.В. Первичная холестеатома среднего уха при целой барабанной перепонке // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1994. - №5. – С. 61.
45. Шустер М.А., Сальникова Э.А., Погосян М.Г., Швердова Л.А. Холестеатома уха у детей // Вестн. оториноларингологии. – 1984. - №1. – С. 68-71.
46. Шахов А.В. Выбор метода хирургической санации среднего уха при хроническом гнойном среднем отите с холестеатомой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1990. – 14 с.
47. Abramson M.H., Moriyama H., Huany C.C. Pathogenic factors in bone resorbition in cholesteatoma // Acta Otolaryngol. -1984. – Vol.97. – P. 437-442.
48. Berberich J. Das Mittelohrcholesteatom // Passow – Schaefer Beitrage, 1928. – S.1 – 94.
49. Bezold F. Cholesteatom, Perforation der Membrana flaccida und Tubenverschluss // Z. Hals-Nasen-Ohrenheilk. – 1890. – H.20. – S. 5-29.
50. Blitterswijk G.A., Grote J.J. Cytokeratin expression in cholesteatoma matrix, meatal epidermis and middle ear epithelium // Acta Otolaryngol. – 1988. – Vol.105. – P. 529-532.
51. Breinlich T., Giebel W. Histochemical studies of choleateatoma // Arch. Otorhinolaryngol. – 1984. – Vol.240. – P. 95-101.
52. Broekaert D., Coucke P., Reyniers P., Marquert J. Keratinisation of middle ear cholesteatomas. A histochemical study of epidermal transglutaminase substrates // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 1990. – Vol.247, №5. – P. 318-322.
53. Cruvellhier R. Anatomic pathologique du corps humain. - Paris, 1829. – P. 1 – 341.
54. Czerny C., Turetschek K., Duman M., Imhof H. Bildgebung des Mittelohres, CT und MRT // Radiologie. – 1997. - №12. – S. 945-953.
55. Duverney J.G. Trate de l' Organe de l' Omie // E. Mal-lachet. - Paris, 1683.
56. Flinmesser R., Ungar H., Adler J. Otic cholesteatoma in the sand rat (Psammons obesus) // Amer. J. Otol. – 1988. - №9. – P. 409-411.
57. Friedmann J. The comparative pathology of otitis media. Experimental and human. 2. The histopathology of experimental otitis in the Guinea – pig with particular reference to experimental cholesteatoma // J. Laryngol. – 1955. – Vol.69. – P. 588-601.
58. Grüber J. Das Choleateatoma in Gehörorgane // Allg. Wien. med. Zeitung. – 1862. - №7. – S. 282-285.

59. Habermann J. Zur Entstehung des Cholesteatoms des Mittelohres // Arch. Ohren -, Nasen -, Kehlkopfheilk. – 1888. – Bd.27. – S. 43-51.
60. Hildmann H., Sudnoff H. Cholesteatoma in children // J. Ped. Otolaryngol. – 1999. – Vol.49. – P. 81-86.
61. Jansen C. Die Erhaltung des äusseren Gehorgans bei der Radikaloperation und eine neue Art der Tympanoplastik // HNO. - 1962. – Bd.74. – S. 36.
62. Jansen C. Die Retraktionstasche als potentiellen Cholesteatomarezi div // Laryngol. Rhinol. Otol. – 1986. – Bd.65. – S. 499-501.
63. Küster E. Über die Grundsätze der Behandlung von Eiterungen in Starrwandigen Hohlen // Deutsche medizinische Wochenschr. – 1889. – H.10. – S. 255-264.
64. Lange W. Über die Entstehung des Mittelohrcholesteatoms // Z. Hals-Nasen-Ohrenheilk. – 1925. – H.11. – S. 250-271.
65. Manasse P. Handbuch der pathologischen Anatomie des Menschlichen Ohres (mit Grünberg und Lange). – Wiesbaden, 1917. – 51 s.
66. Michaels L. Evolution of the epidermoid formation and its role in the development of the middle ear and tympanic membrane during the first trimester // J. Otolaryngol. – 1988. – Vol.17. – P. 22-28.
67. Michaels L., Levenson M.J., Parisier S., Janbe Ch. Congenital cholesteatomas in children. An embryologic correlation // Laryngoscope. – 1988. – Vol.98., №9. – P. 949-955.
68. Moritz V. Hohlverbesserende Operationen bei chronischen eitrigen Prozessen bei der Mittelohren // Z. Laryngol.- Rhinol.- Otol. – 1950. - Bd.29. – S. 578.
69. Müller J. Über den feinen Bau und die Formen der Krankhaften Geschwulste. – Berlin, 1838. – 50 s.
70. Palva T. Surgery related to histopathology in chronic inflammatory middle ear disease // J. Laryngol. – 1988. – Vol.102. – P. 851-856.
71. Palva T., Ramsay H. Prussak's space in health and disease // Otitis media today. – Kugler Publications, 1999. – P. 301-306.
72. Rüedi L. Pathogenese und Behandlung der Mittelohrcholesteatom. – Msch. Ohrenheilk. – 1965. – Bd.99. – S. 153-169.
73. Sadé J., Babiacki A., Pincus G. The metaplastic and congenital origin of cholesteatoma // Acta Otolaryngol. – 1983. – Vol.96. – P. 119-129.
74. Schmidt M., Grünfelder P., Hoppe F. Induction of metalloproteinases in Keratocytes bei cholesteatoma debris and granulation tissue extracts // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2000. – Vol.257, №8. – P. 425-429.
75. Schwarz M. Cholesteatom in Gehörgang und im Mittelohr. – Stuttgart, 1966. – 187 s.
76. Schwarze H. Über die künstliche Eröffnung des Warzenfortsatzes // Arch. Ohrenheilk. – 1873. – H.7. – S. 157-187.
77. Stacke L. Die operative Freilegung der Mittelohrräume. – Tübingen, 1897.
78. Tos M. Incidence, etiology and pathogenesis of cholesteatoma in children // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 1988. – Vol.40. – P. 110-117.
79. Toynbee J. The diseases of the ear: their nature diagnosis and treatment. - Philadelphia, 1860. – P. 147-150.
80. Tra Ba Huy P., Aisenberg N. Cholesteatoma and cholesteatomas // Ars B. Patogenesis in cholesteatom. – Elsevier Science, 1999. – P. 19 – 35.
81. Tröltzsch A.F. Lehrbuch des Ohrenheilkunde mit Einschluss der Anatomie des Ohres. - Würzburg, 1868.
82. Veldman I.E. Immunology of cholesteatomas // Amer. J. Otol. – 1985. – Vol.6. – P. 22-25.
83. Virchow R. Ueber Perlgeschulste // Virchow's Arch. path. Anat. – 1855. – S. 311-318.
84. Wendt H. Desquamative Eutzündung des Mittelohres (Cholesteatoma des Felsenbeins) // Arch. Ohren -, Nasen -, Kehlkopfheilk. – 1873. – H.14. – S. 428-446.
85. Wittmaack K. Die entzündliche Erkrankungsprozesse des Gehörorganes // Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. – 1926. – Bd.12. – S. 102-366.
86. Wullstein H. Funktionelle Operationen im Mittelohr mit Hilfe des freien Spaltlappen – Transplantates // Arch. Ohren-, Nasen-, Kehlkopfheilk. – 1952. – Bd.161. – S. 422-435.
87. Zöllner F. Die radikal Operation mit besonderem Bezug auf die Hörfunktion // Z. Laryngol.- Rhinol.- Otol. – 1951. – Bd.30. – S. 104.

Поступила в редакцию 10.07.06.

© Н.В. Завадский, А.В. Завадский, 2006