

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Ализада Эльшад Эльдар оглы

**Лучевая диагностика и мониторинг холестеатомы**

3.1.25. Лучевая диагностика

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинский наук, профессор,  
член-корреспондент РАН  
Серова Наталья Сергеевна

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СТАДИРОВАНИЮ, ЛЕЧЕНИЮ И ДИАГНОСТИКЕ ПАЦИЕНТОВ С ХОЛЕСТЕАТОМОЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1. Современное понимание этиологии и патогенеза холестеатомы.....	15
1.2. Современные методы лечения холестеатомы.....	24
1.3. Рецидивирующая холестеатома .....	26
1.4. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике холестеатомы .....	27
1.5. Магнитно-резонансная томография в диагностике холестеатомы.....	30
1.6. Совмещение МСКТ и МРТ височных костей в диагностике холестеатомы .....	38
1.7. Резюме .....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Общая характеристика собственного материала.....	41
2.2. Алгоритм обследования пациентов .....	45
2.3. Инструментальные и лучевые методы обследования пациентов .....	48
2.4. Мультиспиральная компьютерная томография.....	49
2.5. Магнитно-резонансная томография.....	52
2.5.1. Методика проведения МРТ височных костей у пациентов с подозрением на холестеатому среднего уха .....	55
2.5.2. Методика проведения МРТ височных костей по исследуемым протоколам .....	58
2.5.3. Методика проведения и анализа диффузионно-взвешенных изображений.....	61
2.5.4. Методика проведения МРТ в режиме non-EPI DWI .....	62
2.5.5. Методика проведения и анализа МРТ с динамическим контрастным усилением.....	64

2.6. Оценка результатов хирургического лечения у пациентов с холестеатомой с помощью лучевых методов диагностики.....	65
2.7. Статистический анализ .....	66
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХОЛЕСТЕАТОМОЙ.....</b>	<b>68</b>
3.1. Результаты комплексного лучевого обследования у пациентов с холестеатомой .....	68
3.2. Оценка патологических изменений костной ткани височных костей у пациентов с холестеатомой .....	69
3.3. Оценка патологических изменений височных костей с помощью МРТ в режиме non-EPI DWI.....	72
3.4. Оценка показателей МСКТ у пациентов с холестеатомой в постоперационном периоде .....	74
3.5. Оценка показателей МРТ в режиме non-EPI DWI у пациентов с холестеатомой в постоперационном периоде.....	75
3.6. Оценка патологических изменений с помощью МРТ в режиме non-EPI DWI у пациентов с холестеатомой на фоне двигательных артефактов....	78
3.7. Оценка патологических изменений с помощью МРТ в режиме non-EPI DWI у пациентов с холестеатомой в течение 10 минут .....	79
3.8. Оценка размеров и распространенность холестеатомы.....	81
3.9. Анализ и сравнение диагностической эффективности методов лучевой диагностики .....	85
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>88</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>106</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>108</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....</b>	<b>109</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>112</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 5% всего населения земли – это 466 миллионов человек, включая 432 миллиона взрослых и 34 миллиона детей, страдают от инвалидизирующей потери слуха. По оценкам, к 2050 г. более 700 миллионов человек, или каждый десятый, будут иметь инвалидизирующую потерю слуха. Одной из главных причин этой проблемы является хронический гнойный средний отит, часто осложняющийся холестеатомой (ВОЗ, 2023; Степанова Е. А., Харьковская Н. А., 2020).

Холестеатома – тяжелое заболевание среднего уха, вызванное недостаточной вентиляцией его полости. Оно может привести к потере слуха, а также вызвать серьезные осложнения, такие как: абсцесс головного мозга и менингит (Luntz M., Barzilai R., 2021).

Tos M. (2013) выявил частоту возникновения холестеатомы у детей на уровне 3% и 12,6% у взрослых среди населения в возрасте от 45 лет. Исследование височных костей пациентов с хроническим средним отитом показало, что холестеатома обнаруживается у 36% пациентов с ушной перфорацией и у 4% пациентов без перфорации (Еремеева К.В. и соавт. 2017, Keleş E. et al., 2004).

Новожилов А.А. и соавт. (2016) отметили, что холестеатома может возникнуть в результате хронического гнойного среднего отита. Распространенность ХГСО варьирует от 8,4 до 40,0 случаев на 1000 населения, а количество ХГСО составляет 15-23% от общего числа оториноларингологических заболеваний. Внутри этой категории хронические гнойные эпитимпаниты составляют 14,8%. В последнее десятилетие отмечается увеличение распространенности ХГСО среди населения России (Крюхов А.И., 2008; Нугуманов А. А. и соавт. 2010).

В настоящее время хирургическое лечение остается единственной доступной альтернативой, но не всегда гарантирует полное предотвращение рецидива. Во время операции проводится удаление всех воспаленных тканей, включая матрикс и периматрикс холестеатомы и пораженных косточек среднего уха, после чего выполняется реконструкция звукопроводящего аппарата. Эффективность лечения тесно связана с ранней диагностикой, также оценкой патогенеза, биохимических и патоморфологических механизмов развития холестеатомы (De Zinis L.O.R, Tonni D., Barezzani M.G., 2010; Аникин М.И., Канафьев Д.М., 2016; Степанова Е.А., Харьковская Н.А., 2020).

Вероятность рекуррентной холестеатомы составляет 4,6%, а резидуальной холестеатомы - 5,4%, поэтому регулярное наблюдение пациентов необходимо для выявления возможных рецидивов или остаточных проявлений (Malek H. B., Suat K., Samantha A., 2023).

Диагностика холестеатомы проводится, как правило, на основании жалоб, анамнеза, отомикроскопии полости среднего уха, также с помощью методов лучевой диагностики (МСКТ и МРТ), позволяющие неинвазивно визуализировать патологические изменения в среднем ухе и сосцевидном отростке.

К МСКТ-признакам холестеатомы относят резорбцию костных структур среднего уха, также наличие патологического мягкотканного содержимого в барабанной полости и сосцевидном отростке. Как правило, наличие мягкотканного содержимого отмечается в пространстве пруссака, также выявляется эрозия слуховых косточек, в тяжелых случаях определяется распространение холестеатомы от ненапрянутой части барабанной перепонки до латерального полукружного канала и аттика (Аникин М.И., и соавт. 2016; Овчинников А.Ю., 2018; Takahashi M. et al. 2022).

Несмотря на высокую информативность МСКТ в оценке состояния анатомических структур среднего уха, данный метод обладает низкой специфичностью для дифференциации холестеатомы от жидкостного содержимого в полости среднего уха, также от других мягких тканей: грануляционной ткани, воспалительных изменений, холестеариновой гранулемы,

фиброзных изменений, которые также могут присутствовать в 20-30% в ранее оперированных ушах, что снижает своевременное выявление рецидива холестеатомы (Зеликович Е. И. и соавт., 2004; Аyyaril N. A. et al. 2022; Baba A. et al., 2022; Locketz G. D. et al., 2016).

В настоящее время проведение МСКТ височных костей является обязательным методом исследования при ХГСО и других патологиях среднего уха, существенно дополняя клинические и аудиологические данные, необходимые врачу-клиницисту. Однако МСКТ не позволяет показать ранние признаки образования холестеатомы и корректно оценить послеоперационные изменения на фоне воспалительных изменений с целью исключения резидуальной холестеатомы или ее рецидива.

МСКТ является предпочтительным методом первичной диагностики, а МРТ – наиболее корректным методом на этапе планирования хирургического вмешательства, так как является высокотехнологичным и высокоинформативным методом визуализации (Yamashita K., Hiwatashi A., Togao O. и др., 2018).

В последние годы неэхопланарная диффузно-взвешенная (non-EPI DWI) магнитно-резонансная томография все чаще используется в ЛОР-практике при диагностике холестеатомы. Этот метод позволяет определять изменения вязкости тканей, что дает возможность изучать количественные и качественные параметры тканей. По сравнению с отсроченной постконтрастной T1-взвешенной МРТ, ДВИ МРТ не требует введения контрастных веществ, что значительно сокращает время обследования без ущерба для качества визуализации (Ализада Э.Э., Серова Н.С., 2023)

Несмотря на важный вклад лучевой диагностики в визуализацию холестеатомы, до сих пор не существует метода, обеспечивающего 100% точность послеоперационного мониторинга пациентов после удаления данного образования. В литературе нет исследований, сравнивающих показатели успешности МСКТ и МРТ в диагностике и мониторинге холестеатомы. В данном исследовании мы стремились сравнить точность методов лучевой диагностики, а именно: МСКТ и МРТ в диагностике и мониторинге холестеатомы.

## Степень разработанности темы исследования

В настоящее время вопрос тактики лечения пациентов с холестеатомой остается открытым ввиду отсутствия эффективных алгоритмов диагностики и мониторинга холестеатомы на послеоперационном этапе в отечественной и мировой практике.

Проведение МСКТ височных костей является обязательным методом обследования после удаления холестеатомы. Диагностика рекуррентной или резидуальной холестеатомы зачастую вызывает затруднения, так как нередко послеоперационные изменения или воспалительный процесс в послеоперационном периоде при МСКТ-исследовании принимается за холестеатому.

Таким образом, создание стандартизированного диагностического алгоритма, специально разработанного для обследования пациентов с подозрением на холестеатому, является крайне актуальной задачей, так как отсутствие единого алгоритма приводит к диагностическим ошибкам, неправильно выбранной тактике лечения пациентов, увеличивает частоту последующих диагностических (second-look) операций и существенно снижает качество жизни пациентов.

В ходе работы над диссертацией автор самостоятельно провел анализ отечественной и зарубежной литературы, связанной с темой исследования. Разработан индивидуальный дизайн исследования и алгоритм мониторинга для группы пациентов с холестеатомой, систематизирован материал и создан базу данных на основе первичных медицинских документов и результатов компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

Диссертантом лично проведен анализ данных анамнеза на основе комплексного лучевого обследования 110 пациентов с холестеатомой. Полученные данные патоморфологического исследования всех пациентов были изучены и сопоставлены с лучевой картиной.

Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка, обобщение и анализ полученных результатов по данным проведенного исследования, сформулированы выводы, заключение и практические рекомендации.

### **Цель исследования**

Совершенствование лучевой диагностики и мониторинга холестеатомы.

### **Задачи исследования**

1. Разработать протокол магнитно-резонансной томографии височных костей в диагностике холестеатомы.
2. Сравнить диагностическую эффективность МРТ в режиме non-EPI DWI с результатами других режимов исследования и данными МСКТ височных костей в диагностике и мониторинге холестеатомы.
3. Разработать лучевые критерии дифференциальной диагностики холестеатомы с постоперационными рубцовыми и воспалительными изменениями.
4. Разработать алгоритм мониторинга послеоперационных рецидивов холестеатомы с помощью лучевых методов диагностики.

### **Научная новизна**

Данная работа представляет собой комплексное исследование, посвященное анализу эффективности методов лучевой диагностики с применением МРТ в режиме non-EPI DWI и МСКТ-исследования височных костей с целью диагностики и мониторинга пациентов с холестеатомой. Изучены МР-признаки формирующейся холестеатомы и начальных стадий рецидива холестеатомы у пациентов с хроническим гнойным средним отитом.

Работа является первым обобщающим трудом, посвященным изучению возможностей МРТ в режиме non-EPI DWI и МСКТ височных костей с целью определения точной локализации холестеатомы, а также в дифференциальной диагностике холестеатомы, холестеариновой гранулемы и воспалительного процесса.

В диссертационной работе впервые проводилась оценка эффективности методик МРТ с совершенствованием МР-протокола для исследований височных костей, разработан алгоритм обследования пациентов на до- и послеоперационных этапах лечения.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Применение разработанного МР-протокола для исследований височных костей с помощью последовательности non-EPI DWI позволит обеспечить высокую диагностическую эффективность в определении холестеатомы и сократить затрачиваемое время на проведение исследования и интерпретацию МР-данных.

Оперативное вмешательство является в настоящее время единственным вариантом лечения холестеатомы. Дифференциальная диагностика рецидивирующей или резидуальной холестеатомы по клиническим и МСКТ-данным представляет собой крайне важную проблему в послеоперационном мониторинге. В большом количестве случаев это приводит к необходимости проведения контрольной диагностической (second-look) операции.

Применение в послеоперационном мониторинге МРТ в режиме non-EPI DWI позволяет проводить дифференциальную диагностику между формирующейся холестеатомой, холестеариновой гранулемой и воспалительными процессами с высокой степенью диагностической точности.

Работа представлена в рамках реализации Гранта Президента РФ по поддержке Ведущей научной школы НШ-599.2022.3 «Неинвазивные функциональные технологии лучевой медицины в скрининге, ранней диагностике, мониторинге лечения и контроле реабилитации социально значимых заболеваний» (Руководитель Н. С. Серова).

### **Методология и методы исследования**

Сбор материала производился на базах Национального медицинского исследовательского центра оториноларингологии ФМБА России и Отделения лучевой диагностики №2 Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Были изучены работы отечественных и зарубежных авторов с целью определения методологии и постановки целей и задач исследования, опубликованные за последние 20 лет. В данной работе автор самостоятельно проводил сбор и анализ научного материала, собранного в соответствии с поставленными задачами. В исследование были включены пациенты с подозрением на холестеатому, направленные на диагностику и лечение в НМИЦО ФМБА России и УКБ №1 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2020 по 2022 гг.

В диссертационной работе автором был проведен комплексный анализ лучевых исследований 110 пациентов с холестеатомой и сопоставление полученных данных с результатами патоморфологических исследований. Автором была проанализирована динамика на послеоперационных этапах, проведена дифференциальная диагностика холестеатомы с постоперационными рубцовыми и воспалительными изменениями, и холестериновой гранулемой.

Анализ включал в себя создание дизайна и алгоритма исследования, оценку достоверности выборки лучевых и патоморфологических данных, выбор методов

математической и статистической обработки материала и результатов. В ходе выполнения диссертационной работы были использованы новейшие импульсные последовательности МРТ (non-EPI DWI).

Проведена корреляция полученных данных с актуальными результатами других авторов отечественной и зарубежной литературы по теме лучевой диагностики холестеатомы.

С целью оценки диагностической эффективности методик МРТ с помощью статистической обработки данных были установлены специфичность, чувствительность и диагностическая точность.

По итогам проведенной работы были предложены выводы и практические рекомендации, систематизированные и изложенные в данной работе.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. На дооперационном этапе обследование пациентов с холестеатомой должно осуществляться с помощью применения методов комплексной лучевой диагностики: магнитно-резонансной томографии с обязательным включением режима non-EPI DWI и мультиспиральной компьютерной томографии, для анализа холестеатомного компонента и костно-деструктивных изменений височных костей.

2. МРТ в режиме non-EPI DWI – это высокоинформативный метод диагностики при мониторинге у пациентов с холестеатомой, который обладает большей диагностической эффективностью по сравнению с МСКТ при выявлении резидуальной или рецидивирующей холестеатомы.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

По теме, методам научного исследования (мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), а также предложенным научным

положениям представленная научно-исследовательская работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.25. Лучевая диагностика.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Диссертационная работа соблюдает принципы и стандарты доказательной медицины. Надежность полученных результатов подтверждается осмысленным определением цели и постановкой задач исследования, репрезентативностью выборки пациентов, использованием современных методов диагностики и статистической обработкой данных.

Автором проведен подробный анализ отечественной и зарубежной литературы по вопросам диагностики и лечения холестеатомы, самостоятельно выполнены и проанализированы все лучевые методы исследования, проведено сопоставление полученных результатов, разработан алгоритм лучевого обследования пациентов с холестеатомой, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на X Юбилейном международном междисциплинарном конгрессе по заболеваниям органов головы и шеи (РФ, Москва, 25–28 мая 2022 г.), XVII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2023» (РФ, Москва, 30 мая – 1 июня 2023 г.).

Апробация диссертации состоялась 21.09.2023 года (Протокол №2) на заседании кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Научные положения, выводы и рекомендации диссертации внедрены в лечебный процесс отделения лучевой диагностики №2 Университетской

клинической больницы №1 Сеченовского Университета и учебный процесс кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Рентгенология», читаемой студентам, ординаторам, аспирантам по направлению подготовки 3.1.25. Лучевая диагностика.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора заключается в выборе тактики научного исследования, в определении задач, целей и алгоритма комбинации лучевых методов. Автором самостоятельно были проведены МСКТ и МРТ исследования в ходе которых были собраны и проанализированы данные пациентов с холестеатомой в количестве 110 человек. Автором определялись показатели импульсных последовательностей с дальнейшим их системным анализом и формированием критериев дифференциального ряда холестеатомы и других заболеваний. Самостоятельно проведен анализ лучевой семиотики холестеатомы у детей и взрослых из группы включения. Полученные данные систематизированы автором лично в электронных таблицах и графических редакторах, сформирована база данных пациентов с диагнозом холестеатома, ассоциированная с хроническим средним гнойным отитом. Степень достоверности полученных результатов лучевых исследований холестеатомы подтверждена гистологической верификацией в каждом случае. Самостоятельно проведена статистическая обработка с применением современных программ.

### **Публикации**

По результатам исследования автором опубликовано 7 научных работ, из них 4 научные статьи – в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 научная статья – в журнале, включенном в Перечень рецензируемых

научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России; 2 публикации – материалы конференции.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 131 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырёх глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержащего 161 источника, из них 46 отечественных и 115 иностранных. Диссертация включает в себя 18 рисунков, 13 таблиц.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СТАДИРОВАНИЮ, ЛЕЧЕНИЮ И ДИАГНОСТИКЕ ПАЦИЕНТОВ С ХОЛЕСТЕАТОМОЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Современное понимание этиологии и патогенеза холестеатомы

Холестеатома представляет собой доброкачественное скопление ороговеающего плоского эпителия, кератина, кристаллов холестерина и фрагментов соединительной ткани в барабанном или сосцевидном отделе височной кости [123]. Холестеатому можно описать как макроскопический узел неправильной круглой формы, с неравномерно бугристой поверхностью и белым цветом [102]. В 1683 году французский анатом Duverney J. G. представил первоначальный отчет о находке в височной кости, которая, вероятно, указывала на холестеатому [81].

Cruveilhier J., французский патолог, описал холестеатому в 1829 году как "жемчужную опухоль", так называемую бессосудистую опухоль, возникшую из субарахноидальных клеток [104]. Позже, в 1838 году, немецкий патологоанатом Müller J. впервые присвоил этому заболеванию название "холестеатома" (производное от греч. chole – жир, stear - масло, oma – опухоль) [115]. Однако этот термин неточен, поскольку данное образование не содержит жира и не является опухолью с неопластическими характеристиками.

Впервые микроскопическое строение холестеатомы было описано в 1972 году. Lim H.W. и Saunders E. определили, что холестеатома содержит 4 атрофированных слоя эпителия с быстрым ороговением: базальный, шиповатый, зернистый и роговый, которые составляют матрикс холестеатомы. Над матриксом располагаются холестеатомные массы, а также периматрикс, состоящий из волокон коллагена, фиброцитов и клеток воспаления (лимфоциты, нейтрофилы и гистиоциты), за счет которых и происходит рост холестеатомы [15,44, 102].

Холестеатома височной кости представляет собой одну из актуальных проблем в современной оториноларингологии, с которой сталкиваются не менее 5

миллионов людей по всему миру [53]. Данные о распространенности холестеатомы среднего уха ограничены. Эпидемиологические исследования, проведенные в нашей стране в отношении холестеатомы, недостаточны. По данным Olszenska E. et al. (2004) встречаемость холестеатомы составляет 9,2 случаев на 100 000 человек в год у взрослых и 3 на 100 000 детей [4, 65]. Tos M. (2013) выявил частоту возникновения холестеатомы у детей на уровне 3% и 12,6% у взрослых среди населения в возрасте от 45 лет. Исследование височных костей пациентов с хроническим средним отитом (ХСО) показало, что холестеатома обнаруживается у 36% пациентов с ушной перфорацией и у 4% пациентов без перфорации [42, 142,144].

У детей среди всех холестеатом большинство случаев является приобретенными и около 4% – врожденные. Средний возраст выявляемости врожденной холестеатомы составляет 6 лет, средний возраст детей с приобретенной холестеатомой – 10 лет [4, 65]. Возрастной период от 8 до 11 лет является наиболее распространенным для диагностики холестеатомы среднего уха у детей. Кроме того отмечается, что мальчики страдают от холестеатомного поражения в два раза чаще, чем девочки [25]. Пик заболеваемости у взрослого населения приходится на вторую-третью декаду жизни [5, 8, 84]. Первичная приобретенная холестеатома широко распространена у европеоидной расы и редко встречается у африканской, в то время как вторичная приобретенная холестеатома чаще встречается в Азии и имеет более высокий риск осложнений [64, 101]. В среднем мужчины страдают холестеатомой чаще женщин в 1,4 раза [23, 34, 53]. Также в нескольких исследованиях отмечается, что в социально-экономически неблагополучных районах заболеваемость холестеатомы выше среди пациентов с низким доходом [53, 97]. Данный феномен, возможно, связан с тем, что такие пациенты реже обращаются за медицинской помощью, однако для подтверждения гипотезы необходимы более обширные исследования в этой области.

В большинстве случаев по происхождению различают три основных типа холестеатомы: врожденная холестеатома (первичная), которая возникает за

неповрежденной барабанной перепонкой; первичная приобретенная холестеатома, характеризующаяся образованием ретракционного кармана в верхней части барабанной перепонки (аттике); и вторичная приобретенная холестеатома, которая характеризуется перфорацией в задне-верхнем квадранте барабанной перепонки [133, 154]. В другой классификации авторы делят холестеатомы на 4 группы: врожденная, первично приобретенная, вторично приобретенная и третично приобретенная холестеатома [138, 141].

Tos M. же указал, что основным фактором в хирургическом вмешательстве и прогнозе заболевания является место возникновения холестеатомы, и привел соответствующую классификацию:

1. Аттические холестеатомы характеризуются втяжением в рыхлую часть барабанной перепонки («осколочная мембрана») и распространением в аттиковое или сосцевидное отверстие, которое затем может распространяться в сосцевидную полость, сосцевидный отросток или барабанную полость.

2. Состояние, известное как синусовая холестеатома, возникает при втягивании или перфорации заднего верхнего квадранта плотной барабанной перепонки, что приводит к распространению заболевания на барабанную пазуху и заднюю барабанную перепонку.

3. Холестеатома разгибателя барабанной перепонки: ретракция, спайки в области разгибателя барабанной перепонки распространяются до барабанного устья евстахиевой трубы и могут далее распространяться на аттик.

4. Холестеатома наружного слухового прохода обычно возникает в нижней части наружного слухового прохода и вызывает резорбцию височной кости.

5. Посттравматическая холестеатома возникает при попадании ороговевшего эпителия в среднее ухо после травмы.

6. Врожденная холестеатома, возникающая в мезотимпануме или височной кости за неповрежденной барабанной перепонкой.

7. Резидуальная холестеатома, проявляющаяся в виде белых очагов, которые можно обнаружить в задней части барабанной полости, за незатронутой барабанной перепонкой или в аттической области.

8. После хирургической процедуры, направленной на сохранение задней стенки наружного слухового прохода, у пациентов нередко возникает рецидив холестеатомы, исходящей из ретракционного кармана.

9. Ятрогенная холестеатома возникает после операций, таких как тимпанопластика, у пациентов, у которых ранее холестеатомы не было [42, 154].

Наиболее частыми проявлениями холестеатомы является безболезненная оторрея (66,5%), после которой возможно снижение слуха из-за разрушения слуховых косточек и появление звона в ушах (23,3%). При прогрессировании заболевания возникают более серьезные осложнения: периферический паралич лицевого нерва, сенсоневральная глухота, свищи горизонтального полукружного канала, тромбоз венозных синусов, деструкция крыши барабанной полости и воспаление мозговых оболочек [90].

В соответствии с этими поражениями холестеатомы классифицируют на три типа:

CO – отсутствие осложнения;

C1 – наблюдение только одного осложнения;

C2 – присутствие два и более осложнений.

В 1999 году Saleh H. и Mills R. предложили классифицировать холестеатому в зависимости от распространенности в среднем ухе и состоянии слуховых косточек на основе выделения 7 отделов височной кости: непосредственно сама барабанная полость (*savum tympani*), слуховая труба (*tuba auditiva*), пещера (*antrum*), вход в пещеру (*aditus ad antrum*), воздухоносные ячейки сосцевидного отростка (*cellulae mastoidea*), лабиринт и средняя черепная ямка [138]. По этой классификации выделяют следующие типы холестеатомы:

- S1 – холестеатома, ограниченная своим местом инициации роста;
- S2 – прогрессирование холестеатомы на другой сегмент височной кости;
- S3 – холестеатомные поражения трех сегментов височной кости;
- S4 – затронутость четырех сегментов височной кости;
- S5 – первичное поражение с распространением на четыре и более сегментов височной кости;

- 00 – состояние слуховой цепи сохранено;
- 01 – изнашивание наковальни и разрыв оссикулярной цепи;
- 02 – изнашивание наковальни и стремени;
- 03 – головка молоточка и наковальня отсутствуют, дуга стремени

эродирована.

Sanna M. et al. выделили пять групп локализации холестеатомы:

- I – супралабиринтная;
- II – инфралабиринтная;
- III – инфралабиринтная-апикальная;
- IV – массивная;
- V – апикальная [13, 14, 36, 122].

Кроме того, выделены три подкласса, которые используются для уточнения и добавляются к вышеупомянутым группам и при наличии холестеатомы Блюменбахового ската (C – Blumenbach clivus), холестеатомы основного синуса (S – sphenoid sinus) и холестеатомы носоглотки (R – rhinopharynx) [13, 14, 103].

Две ассоциации The European Academy of Otology and Neurotology (EAONO) и Japanese Otological Society (JOS) предоставили алгоритм стадирования холестеатомы с использованием системы STAM, который для упрощения определения стадии холестеатомы предполагает разделение барабанной полости и сосцевидного пространства на 4 отдела: область с ограниченным доступом (S), которая в свою очередь делится на надтубарный карман (S1 - supratubal recess) и барабанный синус (S2 - sinus tympani); барабанная полость (T - tympanic cavity); верхнее надбарабанное пространство – эптитимпанум (A - attic); сосцевидный отросток (M - mastoid) [22, 23, 31, 82]. Данные обобщены в таблице 1.

Таблица 1 – Стадирование холестеатомы [82]

Стадия	Степень поражения	Проявления
I	Холестеатома в первичном месте возникновения	
II	Холестеатома с вовлечением двух или более участков	T+A/ T+A+S1/ T+A+S2/

## Продолжение Таблицы 1

III	Холестеатома с экстракраниальными осложнениями или патологическими состояниями	Паралич лицевого нерва, лабиринтит, лабиринтный свищ, заушный абсцесс, абсцесс шеи и др. На этой стадии возможно также поражение стенки слухового прохода, крыши барабанной полости, адгезивный средний отит
IV	Холестеатома с интракраниальными осложнениями	Гнойный менингит, эпидуральный и субдуральный абсцесс, абсцесс головного мозга, тромбоз венозных синусов, менингоэнцефалоцеле [31].

Согласно отчету Рабочей группы по отологии и нейроотологии Турецкого общества оториноларингологической хирургии головы и шеи за 2005 год, холестеатома имеет несколько стадий. На первой стадии холестеатома ограничена средним ухом и не вызывает эрозии костной цепи. Стадия 2 аналогична стадии первой, но в одной или нескольких костях наблюдается эрозия. На стадии 3 сосцевидные клетки также могут быть поражены без эрозии костной цепи наряду со средним ухом. Стадия 4 аналогична стадии 3, но в одной или нескольких цепочках косточек наблюдается эрозия. На 5 стадии имеется холестеатома, которая распространяется на среднее ухо, сосцевидный отросток и другие части височной кости и не может быть полностью удалена хирургическим путем. Также может быть поражена одна или более косточек, и возможно присутствие или отсутствие лабиринтного свища. Стадия 6 аналогична стадии 5, но холестеатома располагается за пределами височной кости [155].

Комаров Н.В. и соавт. (2023) предложили другую классификацию на основе патологической эпидермизации среднего уха и привели рекомендации по объему планируемого оперативного вмешательства [19].

В своем исследовании Аникин И.А. и соавт. (2017) подчеркивают важность классификации холестеатомы пирамиды височной кости, поскольку это позволяет определить наиболее подходящий хирургический подход для лечения

патологического процесса. Кроме того, такая классификация способствует стандартизации отчетности о данном заболевании [18, 40].

Новожилов А.А. и соавт. (2016) отметили, что холестеатома может возникнуть в результате хронического гнойного среднего отита (ХГСО) [11]. Распространенность ХГСО варьирует от 8,4 до 40,0 случаев на 1000 населения, а количество ХГСО составляет 15-23% от общего числа оториноларингологических заболеваний. Внутри этой категории хронические гнойные эпитимпанииты (ХГЭ) составляют 14,8%. В последнее десятилетие отмечается увеличение распространенности ХГСО среди населения России [17, 21, 28].

Холестеатомы можно разделить на врожденные, приобретенные и неклассифицируемые или ятрогенные.

Врожденная холестеатома относится к эпидермоидной кисте, происходящей из врожденных остатков ороговевающего плоского эпителия в височной кости, однако этиопатогенез таких холестеатом до конца не известен, а гипотезы варьируются от эмбриональных нарушений до приобретенного состояния у младенцев, среди которых существует теория нарушения клеточного состава амниотической жидкости в ухе новорожденных детей и теория миграции клеток из наружного слухового прохода при целой барабанной перепонке [10, 51, 119, 105, 106, 118, 142, 153]. Такие типы холестеатомы характеризуются образованием, с четкими ровными контурами, находящимся за неповрежденной барабанной перепонкой. При этом в анамнезе у такого пациента отсутствуют эпизоды перфораций, отореи или оперативных вмешательств на этом ухе [110]. Важно отметить, что врожденные холестеатомы, в отличие от других типов, являются наиболее агрессивными, длительное время бессимптомны, часто приводят к деструктивному поражению височной кости со значительными осложнениями, такими как: парез лицевого нерва, глухота, менингит и другие [37, 63, 66, 64].

Обычно приобретенные холестеатомы обусловлены хроническим гнойным средним отитом, длительной дисфункцией слуховой трубы, рецидивирующим средним отитом и экссудативным средним отитом.

В настоящее время существуют 4 этиопатологические теории образования холестеатомы. Теория плоскоклеточной метаплазии предполагает, что хроническое воспаление среднего уха вызывает гиперпролиферацию его слизистой оболочки. По второй теории считается, что плоский эпителий из наружного слоя барабанной перепонки мигрирует через перфорацию барабанной перепонки в среднее ухо. Теория базальной гиперплазии утверждает, что базальные клетки барабанной перепонки пролиферируют и перемещаются в среднее ухо. Последняя теория констатирует развитие холестеатомы из ретракционных карманов [48, 102].

Наибольшую опасность как врожденной, так и приобретенной холестеатомы составляет костная резорбция барабанной полости, слуховых косточек, структур внутреннего уха, клеток сосцевидного отростка, стенок лицевого канала, приводящая к множеству тяжелых осложнений. Разрушение костных структур происходит из-за активации остеокластов и кислотного лизиса, опосредованных различными медиаторами воспаления и ферментативной активностью иммунных клеток [99, 147].

Исследования *in vitro* показали, что резорбция кости посредством остеокластов происходит в местах максимального соприкосновения и давления холестеатомы на структуры барабанной полости [47, 56]. Множественные исследования, изучающие гистологическую структуру холестеатомы, подтверждают наличие воспалительных клеток, среди которых лимфоциты и клетки Лангерганса [112, 124]. Исследования иммуногистохимического анализа холестеатомы показали связь между ростом холестеатомы посредством разрастания периматрикса, благодаря высокой экспрессии различных маркеров пролиферации, таких как Ki-67, NF- $\kappa$ B, цитокератины 13/16 и PCNA и др. [131, 148]. Также факторами неангиогенеза (VEGF, NF- $\kappa$ B и TIMP-2), играющими ключевые роли в поддержании и росте холестеатомы [69]. Дополнительная стимуляция остеокластов интерлейкинами (ИЛ) ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-17, интерфероном бета и TNF-альфа, а также металлопротеазами MMP2 и MMP9, приводит к усилению резорбции костных структур и активации фибробластов

посредством выделения коллагеназы и простагландина E, ответственных за некроз мягких тканей среднего уха [50, 61, 100, 152, 158].

В исследовании Петровой Л. Г. и соавт. (2015) было выявлено, что среди пациентов с мутацией 35delG в гене GJB2 на фоне хронических перфоративных средних отитов и стойкой смешанной тугоухости, наиболее часто наблюдалось развитие холестеатомы.

Необходимо подчеркнуть, что мутация GJB2 встречается среди пациентов с частотой, значительно превышающей популяционную частоту среди населения Беларуси, как отмечено в исследовании Петровой Л. Г. и соавт. Исходя из этой информации, авторы приходят к выводу, что не имеет смысла исключать мутации в гене GJB2 из списка факторов, влияющих на этиологию холестеатомы среднего уха, особенно у детей с хроническими перфоративными формами среднего отита и с нарушением слуха по смешанному типу, включая сенсоневральный компонент [43].

В случае холестеатомы ненатянутой части барабанной перепонки литические ферменты в большей степени затрагивают наковальне-молоточковое сочленение, при этом наковальня является наиболее уязвимой, поскольку головка молоточка обладает более крупными размерами, но вследствие разрастания холестеатомных масс вдоль молоточковой связки также подвергается резорбции [111, 160]. В случае холестеатомы в натянутой части барабанной перепонки в первую очередь страдают костные структуры в области отростка наковальни, затем головки стремени и реже рукоятки молоточка [89, 111].

Лечения, воздействующего на патофизиологические механизмы образования холестеатомы и костной резорбции, в настоящее время не существует. Данный факт подтверждает актуальность ранней и точной диагностики холестеатомы для проведения своевременного хирургического лечения.

## 1.2. Современные методы лечения холестеатомы

В связи с ограничениями в консервативной терапии, хирургический метод является оптимальным вариантом лечения [13]. В настоящее время для удаления холестеатомы применяется оперативное лечение под контролем микроскопа или эндоскопа. Объем оперативного вмешательства включает в себя радикальное удаление холестеатомных масс (санирующий этап операции) и, если требуется, восстановление косточек среднего уха и барабанной перепонки (тимпанопластика). Во время операции проводится удаление всех воспаленных тканей, включая матрикс и периматрикс холестеатомы и пораженных косточек среднего уха, после чего выполняется реконструкция звукопроводящего аппарата [161]. В зависимости от степени распространения патологического процесса выполняется санирующая операция – закрытая и открытая мастоидэктомия.

Закрытый метод предусматривает доступ к полости барабанной перепонки без необходимости вскрытия задней стенки наружного слухового прохода и боковой стенки аттика или с последующим восстановлением данных структур. Этот тип операции проводится при небольшой распространенности холестеатомы на структуры аттика и сосцевидного отростка. Исследование, проведенное Шпотиным В. П. и Ереминой Н. В. (2013), показало, что существует статистически значимая связь между применением «закрытых» хирургических методов и увеличением частоты деструктивных изменений и рецидивов холестеатомы у пациентов. Таким образом, оперативное вмешательство с использованием «закрытых» методов оказалось менее эффективным в предотвращении нежелательных последствий холестеатомы по сравнению с другими хирургическими подходами [46, 92].

Открытый метод заключается в проведении мастоидэктомии со вскрытием сосцевидной пещеры и ячеек сосцевидного отростка. В результате создается общая полость, объединяющая барабанную полость, аттик и сосцевидную пещеру. Данный метод, в отличие от предыдущего, позволяет дать хирургу

большой обзор для обнаружения и последующего корректного удаления холестеатомы [107].

В исследованиях, проведенных авторами Aktaş D. et al (1995) и Keskin S. et al (2011), внимание акцентируется на разнообразии жалоб, связанных с холестеатомой, таких как потеря слуха, боль в ухе, зуд, шум в ушах, покалывание, выделения из уха, головокружение и нарушение равновесия [94, 96]. Учет этих разнообразных симптомов является важным аспектом диагностики и лечения холестеатомы, а также позволяет определить оптимальную стратегию хирургического вмешательства.

Однако для полной визуализации всей барабанной полости использование только микроскопа иногда бывает недостаточным. В последнее время набирают популярность эндоскопические малоинвазивные методы, обеспечивающие круговой обзор скрытых областей, недоступных при применении прямого света [32, 55, 93]. В систематическом обзоре и мета-анализе Во Li et al. (2021) отмечают, что эндоскопическая хирургия уменьшает травматизм операции и снижает риск рецидива [83].

Однако в другом систематическом обзоре Khalil Bazzi et al. отметили недостатки эндоскопического метода, такие как: отсутствие удобства работы двумя руками, отсутствие восприятия глубины изображения и диссоциации зрительной и моторной деятельности из-за того, что хирург смотрит в монитор, а не в операционное поле [157].

В исследовании Плеченока Е.В. и соавт. (2021) была продемонстрирована актуальность и клиническая значимость новой классификации холестеатомы согласно ассоциациям EAONO/JOS и оперативных вмешательств на среднем ухе по данным ассоциации SAMEO-ATO для определения прогноза восстановления слуха после хирургического лечения [31].

Исследование, проведенное Рзаевым Р.М. и соавт. (2017), подчеркивает важность понимания эндоскопической анатомии среднего уха и использования метода эндомеатального доступа, что позволяет хирургам более свободно

перемещаться в барабанной полости, четко дифференцируя анатомические структуры среднего уха во время проведения хирургической манипуляции [33].

### 1.3. Рецидивирующая холестеатома

Основными проблемами после удаления холестеатомы остается возможность развития ее резидуальной формы, также склонность холестеатомы к рецидивированию. Первый вариант может развиваться из-за недостаточной первичной резекции эпидермального матрикса вследствие недостаточного вскрытия барабанной полости, особенно в областях эпитимпанального пространства или очень тонкого эпидермального матрикса в труднодоступных анатомических структурах. В свою очередь, рецидив холестеатомы возникает при повторных перфорациях барабанной перепонки и клеточной миграции эпидермальных клеток наружного слухового прохода в барабанной полости среднего уха.

По данным множества исследований при проведении мастоидэктомии с сохранением задней стенки наружного слухового канала средний процент рецидива холестеатомы составляет около 20% [132, 133, 134]. При этом по данным исследования Daniel E. Killeen et al. (2019) эндоскопический метод снижает данный показатель (рецидив холестеатомы при эндоскопическом методе - 18%, при классическом способе - 20%) [129]. Tomlin J. et al. (2013) в своем мета-анализе, проведенном на 13 исследованиях и включающем 4720 пациентов, показали, что при проведении одноэтапной операции с сохранением задней стенки наружного слухового канала, вероятность рецидива почти в 3 раза выше, чем при открытой операции [143].

Вместе с тем следует подчеркнуть, что для проведения любой из вышеперечисленных операций, правильного выбора хирургического доступа и объема операции, а также полного удаления патологического очага, необходима точная диагностика локализации холестеатомы.

Для достижения этой цели применяются лучевые методы исследования: мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

#### **1.4. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике холестеатомы**

Диагностика холестеатомы проводится, как правило, на основании жалоб, анамнеза, отомикроскопии полости среднего уха, также с помощью методов лучевой диагностики (МСКТ и МРТ), позволяющие неинвазивно визуализировать патологические изменения в среднем ухе и сосцевидном отростке.

Рентгенологический метод с 1940 годов лежал в основе лучевой диагностики холестеатомы. В 1947 г. было отмечено, что рентгенологические данные помогают хирургам в выявлении холестеатомы и более точном оперативном ее лечении. S. Wellin в своем исследовании описал оптимальные укладки, необходимые для наилучшей визуализации патологических изменений среднего уха, также представил основные рентгенологические признаки, характерные для холестеатомы [159]. В 1959 году В. Hastle описал ряд случаев диагностики объемных холестеатом без каких-либо клинических проявлений [87].

В настоящее время основным лучевым методом для визуализации среднего уха с целью выявления холестеатомы считается мультиспиральная компьютерная томография височных костей.

К МСКТ-признакам холестеатомы относят резорбцию костных структур среднего уха, также наличие патологического мягкотканного содержимого в барабанной полости и сосцевидном отростке. Как правило, наличие мягкотканного содержимого отмечается в пространстве пруссака, также выявляется эрозия слуховых косточек, в тяжелых случаях определяется распространение холестеатомы от ненапрянутой части барабанной перепонки до латерального полукружного канала и аттика [29, 41, 45, 125].

Несмотря на высокую информативность МСКТ в оценке состояния анатомических структур среднего уха, данный метод обладает низкой специфичностью для дифференциации холестеатомы от жидкостного содержимого в полости среднего уха, также от других мягких тканей: грануляционной ткани, воспалительных изменений, холестеариновой гранулемы, фиброзных изменений, которые также могут присутствовать в 20-30% в ранее оперированных ушах, что снижает своевременное выявление рецидива холестеатомы [16, 60, 86, 135].

В настоящее время проведение МСКТ височных костей является обязательным методом исследования при ХГСО и других патологиях среднего уха, существенно дополняя клинические и аудиологические данные, необходимые врачу-клиницисту [70]. Однако МСКТ не позволяет показать ранние признаки образования холестеатомы и корректно оценить послеоперационные изменения на фоне воспалительных изменений с целью исключения резидуальной холестеатомы или ее рецидива.

Таким образом, из-за низкой чувствительности МСКТ в дифференцировке мягкотканых структур полости среднего уха, в виду отсутствия корректной информации о точных размерах, локализации, возможном распространении патологического процесса на другие анатомические структуры височной кости, оценка состояния барабанной полости, основанная только по результатам МСКТ, в 20-70% случаев не совпадает с интраоперационными данными [3, 62].

По данным исследования, проведенного Гусейновым Н.М. и соавт., (2016) отмечалось, что выполнение компьютерной томографии височных костей позволяет определить локализацию и распространение патологического процесса на ранних стадиях хронического гнойного среднего отита, а также выявить признаки деструкции костных структур [12].

Исследование, проведенное Милешиной Н.А. и ее соавторами в 2015 году, выявило, что адгезивный средний отит, острый гнойный средний отит и экссудативный средний отит являются факторами, которые увеличивают вероятность возникновения холестеатомы среднего уха у пациентов детского

возраста. МСКТ при диагностике холестеатомы среднего уха позволяет выявить такие изменения, как: патологические изменения костной структуры сосцевидного отростка, патологическое содержимое в аттике, антруме, увеличение размеров адитуса, поражение стенок антрума, присутствие мягкотканого содержимого вокруг слуховых косточек, в частности, в зоне окна преддверия, разрушение длинного отростка наковальни и патологическое содержимое в наружном слуховом проходе [25].

Исследование Tierney P. et al. (1999) выявило низкие показатели чувствительности и специфичности МСКТ при диагностике резидуальной и/или рецидивной холестеатомы в 42,9% и 48,3% соответственно, что дает прогностическую ценность в 28,6% [52].

В настоящее время для динамического мониторинга рецидива холестеатомы эталонным диагностическим методом считается повторное ревизионное вмешательство на ранее оперированном ухе через 3-6 месяцев - 1 год или более после проведенной операции [113].

МСКТ височных костей на послеоперационных этапах позволяет выявить изменения стенок в зоне хирургического вмешательства, определить наличие мягкотканного компонента, что, в свою очередь, может свидетельствовать о рецидиве холестеатомы [3, 9, 25, 98].

Важно отметить значительное увеличение затрат на повторные оперативные вмешательства с целью ревизии барабанной полости. Matthew G. Crowson et al. (2016) провели исследование анализа стоимости повторной мастоидэктомии с тимпанопластикой у пациентов с подозрением на рецидив холестеатомы [59, 67, 68].

Таким образом, МСКТ височных костей является важным диагностическим исследованием на дооперационном этапе и позволяет установить наличие патологического содержимого среднем ухе, также выявить признаки резорбции костных структур. Однако МСКТ обладает высоким отрицательным прогностическим значением и делает необходимым проведение повторного

ревизионного вмешательства, что сопряжено с дополнительными операционными рисками для пациента.

### **1.5. Магнитно-резонансная томография в диагностике холестеатомы**

МРТ – высокоинформативный, высокотехнологичный лучевой метод, позволяющий провести дифференциальную диагностику между резидуальной холестеатомой и грануляционной тканью в полости среднего уха. Это оказывается возможным благодаря тому, что холестеатома, в отличие от грануляционной ткани, не содержит кровеносных сосудов. Таким образом, применение контраста при проведении постконтрастной T1-взвешенного изображения (ВИ) на МРТ позволяет провести необходимую дифференциальную диагностику.

Однако по данным проведенных исследований Ayache D. et al. (2005) и Williams M. T. et al. (2003) данный метод позволяет обнаружить только крупные холестеатомы, размером более 3 мм [72, 156]. Чувствительность данного метода при таком размере составляет около 90%, специфичность (по данным ряда исследований) от 92% до 100% [30, 72, 156]. В связи с этим в виду наличия ограничений пространственного разрешения при небольших патологических субстратах (менее 3 мм) могут возникать ложноотрицательные результаты. Кроме того, остатки слуховых косточек среднего уха и кальцифицированные рубцы у пациентов на послеоперационных этапах при проведении лучевого обследования могут быть интерпретированы как рецидив холестеатомы, что также снижает специфичность метода МРТ. К тому же введение контрастного вещества обладает рядом недостатков: возможным развитием аллергоподобных реакций, увеличения длительности проведения исследования на 30-45 минут, после введения контраста, что может снизить эффективность практического применения [130].

В течение последних нескольких лет в медицинской практике все более широко используется диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография (DWI МРТ), позволяющая более точно выявить наличие

рецидивирующей и/или резидуальной холестеатомы после saniрующей операции или мастоидэктомии. Также, DWI MPT в сравнении с отсроченной постконтрастной T1-ВИ на MPT не требует введения контрастного препарата, что значительно сокращает время исследования без потери качества визуализации.

Диффузионно-взвешенная MPT позволяет фиксировать и измерять броуновское движение молекул воды. Интенсивность сигнала отражает диффузионную способность молекул в области исследования. В зависимости от наличия внутриклеточной и внеклеточной жидкости в биологических тканях появляется возможность оценить анатомические структуры в зоне исследования. При свободном перемещении молекул воды во всех направлениях, происходит диффузия по принципу броуновского движения, которая проявляется в виде изо-и/или гипоинтенсивности сигнала в МР-изображениях. В случае броуновского ограничения диффузии отмечаются в виде увеличенных гиперинтенсивных сигналов на МР-изображениях [2, 54].

В количественной оценке полученных диагностических данных определяются различные коэффициенты (b-фактор) степени диффузионной плотности, которые являются произведением гиромагнитного отношения устойчивости диффузионного градиента на длительность градиентных импульсов и временной интервал между градиентными импульсами. Данное значение оценивается от 0 и выше [24]. Холестеатома среднего уха визуализируется в виде гиперинтенсивного сигнала, при b-факторе равном 800 или 1000 с/мм<sup>2</sup> без расчета кажущегося коэффициента диффузии [78]. Причиной высокой интенсивности сигнала при холестеатоме является эффект просвечивания T2-взвешенного изображения или ограниченная молекулярная диффузия данного образования. Тем не менее, истинная причина повышенной интенсивности сигнала на DWI до сих пор неизвестна.

Cavaliere M. et al. (2018) показали возможность DWI MPT дифференцировать холестеатомы от грануляционной ткани с высокой диагностической точностью (специфичность – 100%, чувствительность – 97%) [57]. Однако во время проведения DWI MPT могут также возникать различные

артефакты, вызванные движением пациента, магнитной восприимчивостью, а также костными структурами, что может повысить риск ложноположительных результатов [140].

В настоящее время используются различные режимы DWI, которые в основном можно разделить на модальности, основанные на эхо-планарной визуализации (EPI), и модальности, не основанные на EPI – non-EPI.

Различные модальности МРТ в диффузионно-взвешенном режиме определяются последовательностями импульсов, которые представляет собой определенный набор радиочастотных и градиентных импульсов, неоднократно повторяющихся в процессе проведения исследования. Расстояние между импульсной последовательностью (ИМП), величина и форма определяют указанные ниже характеристики полученных изображений: пространственное разрешение, контрастность, время исследования и ряд других параметров [2, 26].

Разновидности импульсных последовательностей:

1. На основе обнаружения спинного эха: спин-эхо, быстрое спин-эхо, ускоренное восстановление спин-эхо.
2. Выявление с использованием градиентного эффекта: градиентное эхо, очищенное градиентное эхо.
3. Последовательности избирательного подавления МР-сигналов [26].

К методам эхопланарной визуализации можно отнести однократный single-shot (SS) EPI DWI МРТ, являющийся стандартным и широкодоступным методом, в виду скорости проведения исследования и минимальной чувствительности к движению. Однако из-за низкого разрешения, низкого отношения сигнала к шуму и вероятности появления различных артефактов, возникающих на стыках «воздух-кость», точная диагностика холестеатомы в структурах барабанной полости затруднительна, так как возникающие артефакты могут исказить информацию о точной локализации холестеатомы [74]. Также при получении диагностических данных при применении данной методики в результате получают относительно «толстые» срезы. Ранее проведенные исследования показали высокую чувствительность в диагностике холестеатомы среднего уха

только размером более 5 мм [71, 151]. В основном эхопланарное МРТ (EPI-DWI МРТ) наиболее часто используется для диагностики новообразований в различных органах и тканях, а также для визуализации острого инфаркта головного мозга [24].

Dudau C. et al. (2019) в своем исследовании использовали метод эхопланарной МРТ – EPI МРТ с сегментацией считывания (rs-EPI) с однократным турбоспиновым эхо (SS-TSE) в сравнении с неэхопланарным МРТ (non-EPI DWI). По результатам проведенного исследования rs-EPI имело сравнимую положительную прогностическую ценность в сравнении с non-EPI DWI при выявлении, как при первичной, так и послеоперационной холестеатомы (93% против 92,5%, соответственно), но модальность rs-EPI обладала чуть более низкой прогностической ценностью (70% против 79%, соответственно) [58]. Похожие результаты были выявлены при применении эхопланарной визуализации с сегментацией считывания RESOLVE, позволяющей избегать значительной части артефактов благодаря значительному улучшению отношения сигнал-шум. Однако по данным проведенного исследования остающийся эффект размытия T2-ВИ создает трудности для выявления холестеатомы размером менее 2,5мм [127, 128].

Согласно исследованию, проведенному Ильиным С.Н. и соавт. (2017), асимметричная пневматизация вершин пирамид височных костей может быть ошибочно воспринята в качестве новообразования. Вершина пирамиды может быть подвержена развитию как опухолевых, так и воспалительных процессов. Для проведения дифференциальной диагностики этих изменений пациентам рекомендовалось проведение комплексного лучевого обследования, включающего компьютерную и магнитно-резонансную томографии с протоколом DWI. Однако, в ряде случаев, авторы предлагали использовать МРТ с внутривенным контрастированием [6].

По данным многочисленных исследований неэхогенная плоскостная диффузионно-взвешенная МРТ в отличие от эхопланарной МРТ показывает лучшие результаты в диагностике холестеатомы. Последовательность non-EPI

DWI обладает более высоким пространственным разрешением и более коротким временем проведения исследования [49].

Также, согласно исследованию, проведенному Muzaffar J. et al. (2017), МРТ в режиме non-EPI DWI обеспечивает оптимальное пространственное разрешение и более короткое время исследования по сравнению с DWI МРТ. В своем обширном систематическом обзоре и метаанализе 27 исследований авторы пришли к выводу, что non-EPI DWI продемонстрировала чувствительность на уровне 89,79% и высокую специфичность, достигающую 94,57%, в то время как EPI DWI обладал чувствительностью 71,82% и специфичностью 89,36% [75, 120]. Эти данные подтвердили, что использование non-EPI DWI для обнаружения рецидива или остаточной холестеатомы при диагностике и мониторинге данного заболевания является наиболее оптимальным методом.

Roman D. Laske et al. (2018) в своем исследовании показали высокую прогностическую ценность non-EPI DWI, которая составила 98,5%, у пациентов с клинической картиной наличия холестеатомы и отрицательную прогностическую ценность (84,6%) у пациентов без клинических проявлений наличия холестеатомы. Авторы отмечают, что, учитывая данные показатели, проведение МРТ в режиме non-EPI DWI не требуется, однако для выявления рецидивирующей или резидуальной холестеатомы – рекомендуется проведение МРТ в режиме non-EPI DWI [137, 149].

Исследование, проведенное Степановой Е.А. и соавт. (2014), подтвердило, что использование non-EPI DWI МРТ позволяет с высокой точностью диагностировать рекуррентные холестеатомы среднего уха. Данная методика оказывается особенно информативной, в тех случаях, когда кроме холестеатомы в полости среднего уха также определяется мягкотканое содержимое (грануляционная ткань, фиброзная ткань, утолщенная слизистая оболочка), которое, как правило, не всегда корректно интерпретируется при проведении МСКТ. Полученные результаты при применении non-EPI DWI МРТ выявили высокие показатели чувствительности (96%) и положительной прогностической ценности (100%), а также специфичности (84%) и отрицательной

прогностической ценности (84%). Эти результаты, хоть и остаются сравнительно высокими, немного уступают данным более ранних исследований что, возможно, обусловлено ограниченным объемом в них исследуемых групп пациентов [20, 38].

Таким образом, дальнейшее совершенствование применения модальностей МРТ в будущем позволит уменьшить необходимость в проведении ревизионных операций полости среднего уха после выполнения операции закрытого типа (canal wall up mastoidectomy), которая включает сохранение задней стенки наружного слухового прохода.

В другом систематическом обзоре Egmond Sylvia L. Van et al. (2016) представили разницу показателей использования non-EPI DWI МРТ для диагностики первичной и рецидивной холестеатомы. При первоначальной оценке, был зафиксирован значительный разброс в диапазонах чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностических ценностях, составившие 83-100%, 50-100%, 85-100%, и 50-100%, соответственно. Результаты анализа диагностических данных на послеоперационных этапах составили 80-82%, 90-100%, 96-100%, 64-85%, соответственно. Как видно из представленного исследования, у non-EPI DWI МРТ была отмечена высокая прогностическая ценность для выявления как первичной холестеатомы, так и при визуализации послеоперационных ее типов. Однако в представленном исследовании наблюдался большой разброс показателей в чувствительности и специфичности при диагностике первичной холестеатомы [49].

Одной из информативных импульсных последовательностей, применяемой для визуализации холестеатомы, является турбо спин-эхо (turbo spin-echo, TSE), характеризующаяся подачей  $90^\circ$  радиочастотного импульса, после которого подается серия из семи  $180^\circ$  импульсов, каждый из которых вызывает эхо [26]. В результате образуется увеличенный по длительности эхо-сигнал и более высокое соотношение сигнал/шум, что уменьшает появление артефактов и улучшает пространственное разрешение, уменьшая толщину среза, позволяя, таким образом, более точно визуализировать холестеатомы, уменьшая ложноположительные результаты.

Ложноотрицательные результаты были получены, преимущественно, при наличии динамических артефактов или наличия ретракционных карманов [145].

Для снижения количества ложноотрицательных результатов и уменьшения артефактов от движения во время исследования в настоящий момент также применяется комбинация TSE-DWI с однократным турбо-спиновым эхо-сигналом (HASTE – Half fourier Acquisition Single-shot Turbo spin-Echo), получаемая с использованием метода полу-Фурье. При применении данной комбинации удастся получить диагностические данные с меньшими артефактами, связанным с магнитной восприимчивостью, и искажениям в геометрии изображения, чем метод эхопланарной визуализации, что позволяет сокращать последовательности эхо-сигналов, что, в свою очередь, уменьшает размытие T2-режима [150]. Чувствительность и специфичность non-EPI DWI при выявлении остаточной или рецидивной холестеатомы достаточно высока и, по данным разных исследователей, составляет от 90 до 100% [73,79, 88, 145].

Так, в исследовании Dremmen M. H. G. et al. (2012) прогностическая ценность данной методики для выявления холестеатомы составила 93%. Однако исследователи отметили, что повышенная интенсивность МРТ сигнала при стандартной последовательности отмечается в трансплантированном жире в послеоперационной полости, что, в свою очередь, может привести к ложноположительному результату при выявлении остаточной холестеатомы [145].

В научной работе De Foer B. et al. (2008) при применении вышеупомянутой методики описана высокая точность результатов, где чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценности составляют: 90%, 100%, 100% и 96%, соответственно. Все выявленные холестеатомы в исследовании имели размер от 2 до 6 мм. Авторы отмечали, что всего за время проведения исследования был не выявлен только один случай холестеатомы, размером менее 2 мм – у ребенка в виду наличия артефактов от движения [73].

Исследование, проведенное Коробкиным А.С. и соавт. (2023), также подтвердило эти данные и показало, что ранняя диагностика холестеатомы позволяет своевременно выполнить saniрующую операцию и предотвратить инвалидизацию пациента. Вместе с тем методика non-EPI DWI с высокой точностью исключила наличие холестеатомы, исключая, таким образом, необходимость в дальнейшем проводить повторное ревизионное хирургическое вмешательство [27].

Похожие результаты с определением чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностических ценностей и точности были отмечены в исследовании J. Lincot et al. (2015) и составили 90,5–100%, 68,4–100%, 76,9–100%, 90,0–100% и 82,5–95,0%, соответственно [80, 108].

В диагностике холестеатомы у детей модальность HASTE DWI показала более низкие статистические показатели. По данным исследования Kalle T. von et al. (2015) чувствительность составила 76%, специфичность – 90%, положительная прогностическая ценность – 94% и отрицательная – 64%. Однако с учетом отсутствия возможности выявить холестеатому размером менее 3 мм, а также определить наличие пустых ретракционных карманов, повторная ревизионная операция была проведена всем детям в группе исследования [95].

Для повышения чувствительности и специфичности non-EPI DWI для диагностики холестеатомы у 20 детей Geoffray A. et al. (2013) дополнительно использовали отсроченную MPT T1-взвешенную модальность с гадолинием. Совместное использование данных методов не показало значимого улучшения в статистических показателях [114]. Аналогичные данные были получены в исследовании De Foer B. et al. (2010), проведенном на большей выборке, включающей 120 взрослых и детей [109].

Другая существующая модальность non-EPI DWI – PROPELLER MPT основана на многократной последовательности быстрых спин-эхо сигналов с радиальным сбором данных в k-пространстве [136].

По сравнению с HASTE DWI при применении non-EPI DWI – PROPELLER достигаются более высокое отношение «сигнал-шум» и меньшее размытие

изображения, также сокращается время проведения исследования. Однако в отличие от HASTE, в которой возможно проведение МРТ в корональной и аксиальной плоскостях, данный метод допускает получение диагностических данных только в аксиальной плоскости [116, 121, 126].

Последнее исследование PROPELLER DWI МРТ показало высокую точность (91,6%), чувствительность (96%) и положительную прогностическую ценность (95,5%), однако специфичность и отрицательное прогностическое значение были на уровне 58,3% и 63,64%, соответственно [126]. В исследовании Moreno-Ramos et al. (2019) специфичность достигала 100%, но выборка в исследовании составила всего 22 пациента [77].

#### **1.6. Совмещение МСКТ и МРТ височных костей в диагностике холестеатомы**

Учитывая диагностические особенности при применении МСКТ (высокая информативность при визуализации костных структур и костно-деструктивных изменений в полостях и костях среднего уха) и non-EPI DWI МРТ (высокая точность в определении локализации и дифференциальной диагностики холестеатомы) у пациентов, прошедших оперативное лечение, возможно комбинирование диагностических данных МСКТ и МРТ для получения более точной информации о локализации холестеатомы, также для выявления рецидивирующей и резидуальной типов холестеатомы.

В исследовании, проведенном Степановой Е. А. и соавт. в 2016 году, с целью анализа возможных патологических изменений структур среднего уха, осуществлялась оценка интеграции изображений, полученных с помощью МСКТ и non-EPI DWI МРТ. В результате проведенного исследования по данным МРТ была подтверждена возможность выявления локализации участков с высоким МР-сигналом, соответствующих холестеатоме (впервые выявленной, резидуальной и рецидивирующей), также был получен меньший процент ложноположительных результатов. Диагностические данные повлияли как на

этапе подготовки к хирургическому лечению при выборе тактики оперативного вмешательства (включая определение типа санации и оперативного доступа), так и в ходе проведения ревизии на послеоперационных этапах. При использовании комбинированного метода с анализом диагностических данных МСКТ И МРТ, чувствительность и специфичность достигли: 96% и 100%, соответственно. Эти результаты превысили данные, полученные при использовании только МСКТ височных костей (чувствительность - 75%, специфичность - 67%) и non-EPI DWI МРТ (чувствительность - 95%, специфичность - 92%). Прогностическая ценность положительного результата при использовании комбинированного метода составила 100%, а отрицательного – 96%. Совмещение методов МСКТ и МРТ позволило наиболее корректно оценить размеры холестеатомы, ее локализацию, вовлеченность в патологический процесс структур среднего уха [7, 27, 35, 39].

На данный момент, не существует единого протокола для выявления первичной, резидуальной и рецидивирующей типов холестеатом, также отсутствует сравнительный анализ эффективности современных методов лучевой диагностики, таких как EPI DWI и non-EPI DWI, в диагностике данного заболевания на различных этапах диагностики.

## 1.7. Резюме

При анализе зарубежных и отечественных исследований, можно отметить отсутствие единых алгоритмов дооперационной диагностики первичных холестеатом, также послеоперационной диагностики рецидивирующей и резидуальной типов холестеатомы. На сегодняшний день не существует утвержденных протоколов исследования с применением магнитно-резонансной томографии височных костей, предназначенных для выявления холестеатомы. Данная методика диагностики в настоящий момент не имеет общепринятого стандарта среди врачей-рентгенологов. Также не разработаны лучевые критерии дифференциальной диагностики холестеатомы с постоперационными и воспалительными изменениями. Отсутствует единый алгоритм мониторинга

постоперационных рецидивов и резидуальных холестеатом посредством лучевых методов диагностики.

Во многих исследованиях отмечается эффективность различных режимов МРТ, в том числе режим non-EPI DWI, который показывает высокую специфичность при визуализации холестеатомы. Также отмечается высокая эффективность совмещения МСКТ и МРТ в режиме non-EPI DWI.

Однако в настоящее время достоверно не определены методы лучевой диагностики, применяемые у пациентов на послеоперационных этапах контроля, также у пациентов с подозрением на наличие резидуальной или рецидивирующей холестеатомы.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика собственного материала

В настоящее исследование были включены 110 пациентов с подозрением на холестеатому. Сбор материала проводился в ФГБУ «Национальном медицинском исследовательском центре оториноларингологии ФМБА» России и отделении лучевой диагностики №2 Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с декабря 2021 г. по мая 2022 г. 110 пациентам было проведено 220 МРТ исследований височных костей и 220 МСКТ исследований с целью оценки состояния внутреннего и среднего уха, сосцевидных отростков височных костей. Диагноз первичной, также резидуальной и рецидивной типов холестеатомы был установлен всем пациентам путем комплексного анализа данных клинических, морфологических и лучевых методов исследования, включающих МРТ и МСКТ височных костей.

Отбор пациентов для участия в исследовании проходил на основании следующих критериев включения и не включения.

Критерии включения:

1. Дети от 1 до 18 лет; взрослые старше 18 лет с подозрением на холестеатому.
2. Установленный диагноз холестеатомы.

Критерии невключения:

1. Наличие абсолютных противопоказаний к проведению МРТ.

Критерии исключения:

1. Выявление по данным патоморфологического исследования иных патологий.
2. Отказ от участия в исследовании и отзыв информационного согласия.
3. Нарушение пациентом процедур протокола исследования и/или режима лечебного учреждения.

Работа выполнялась в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2008 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266. Проведение диссертационного исследования на тему «Лучевая диагностика и мониторинг холестеатомы» было одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) протокол № 04-23 очередного заседания Локального этического комитета от 02.03.2023 г.

Информация о распределении пациентов по возрасту и полу приведена в таблице 2 (n = 110, 100 %).

Таблица 2 – Распределение пациентов в исследовании по полу и возрасту

Возраст/пол	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
<b>1-6</b>	2	1,8%	1	0,9%	3	2,7%
<b>7-12</b>	14	12,8%	9	8,2%	23	21%
<b>13-18</b>	12	10,9%	7	6,4%	19	17,3%
<b>19-30</b>	13	11,8%	8	7,3%	21	19,1%
<b>31-50</b>	13	11,8%	10	9,1%	23	20,9%
<b>51-70</b>	4	3,6%	13	11,8%	17	15,4%
<b>71-96</b>	2	1,8%	2	1,8%	4	3,6%
<b>Всего</b>	60	54,5%	50	45,5%	110	100%

Примечание – здесь и далее: Абс. – абсолютный показатель (количество пациентов), человек; Отн. – относительный показатель (доля от общего количества пациентов), %

Пациенты были включены в исследование с момента проведения первого инструментального обследования (МСКТ или МРТ), которое было назначено при подозрении на холестеатому. Временные рамки наблюдения за пациентами в нашем исследовании ограничиваются периодом с момента их включения в данное исследование до последнего наблюдения перед завершением исследования в

июне 2023 года. Пациенты, у которых не была выявлена рецидивирующей или остаточная (резидуальная) холестеатомы, находились под наблюдением на протяжении всего периода исследования. В процессе мониторинга пациенты, у которых была выявлена рецидивирующая или остаточная холестеатома, получали соответствующее лечение и продолжали наблюдение с применением МРТ и МСКТ. Распределение пациентов по возрастным категориям продемонстрировано на рисунке 1.

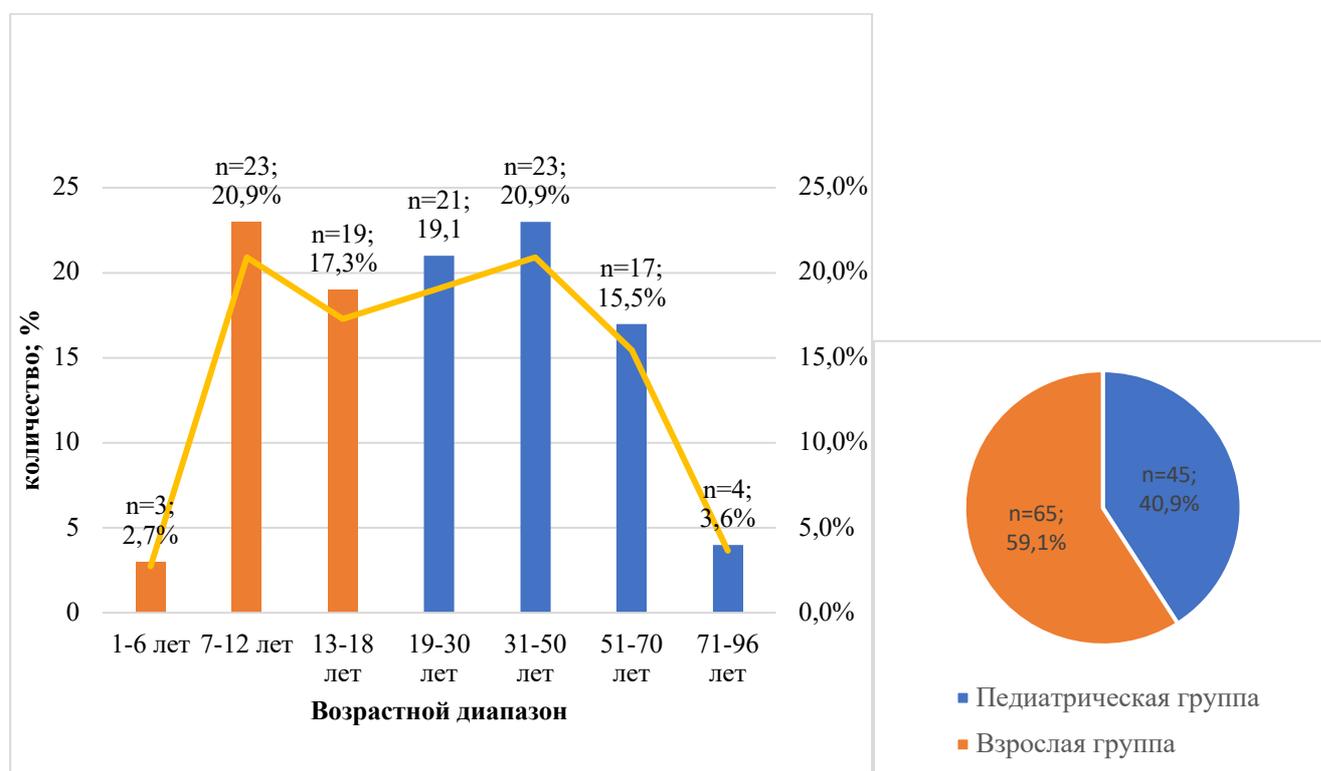


Рисунок 1 – Распределение пациентов с подозрением на холестеатому по возрастным группам

Средний возраст в исследовании составил 29,7 лет (при возрастном диапазоне, который составил от 1 до 96 лет).

Далее пациенты были проанализированы согласно локализации холестеатомы, что показано в Таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов в зависимости от локализации холестеатом

Локализация поражения	Количество пациентов	
	Абс.	Отн.
<b>Сосцевидные ячейки</b>	18	16,4%
<b>Сосцевидный отросток</b>	51	46,4%
<b>Эпитимпанум</b>	69	62,7%
<b>Мезотимпанум</b>	32	29,1%
<b>Гипотимпанум</b>	15	13,6%

В ходе анализа данных было выявлено следующее: наиболее часто холестеатома локализовалась в эпитимпануме и была обнаружена у 69 (62,7%) пациентов. Сосцевидный отросток также часто поражался и был затронут у 51 (46,4%) пациента. В мезотимпануме и сосцевидных ячейках также визуализировались холестеатомы у 32 (29,1%) и 18 (16,4%) пациентов, соответственно. Наименьшее количество случаев холестеатомы было обнаружено в гипотимпануме, пораженном у 15 пациентов (13,6%).

Данные о распределении пациентов по размеру холестеатомы приведена в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение пациентов в зависимости от размеров холестеатомы

Размер холестеатомы	Количество пациентов	
	Абс.	Отн.
<b>Менее 0,5 см</b>	32	29,1%
<b>0,5 – 3 см</b>	69	62,7%
<b>Более 3 см</b>	9	8,2%
<b>Всего</b>	110	100%

У наибольшего количества пациентов была диагностирована холестеатома размером от 0,5 до 3,0 см (62,7%), у 8,2% (n=9) – размером более 3 см.

Данные о распределении пациентов по стороне локализации холестеатомы представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение пациентов в зависимости от стороны поражения

Локализация холестеатомы	Количество пациентов	
	Абс.	Отн.
Справа	54	49,1%
Слева	49	44,5%
Двусторонние холестеатомы	7	6,4%
<b>Всего</b>	<b>110</b>	<b>100%</b>

Правосторонняя локализация холестеатомы была определена у 54 пациентов, что составило 49,1%. У 49 (42%) пациентов отмечена левосторонняя локализация. Также было выявлено 7 случаев (6,4%) двусторонних холестеатом.

## 2.2. Алгоритм обследования пациентов

На первом этапе все пациенты проходили консультацию оториноларинголога по поводу жалоб на боль, зуд и шум в ухе, снижение или потерю слуха на правом и/или левом ухе, головокружение, оторею, слабость мимической мускулатуры справа и/или слева. Совместно с врачом-оториноларингологом проводился детальный опрос пациента и сбор анамнеза. Также проводился сбор информации о предшествующих заболеваниях, хирургических вмешательствах и ранее проведенных обследованиях. Далее проводилась оценка слуха с помощью аудиометрии с целью определения уровня и типа слуховых нарушений, связанных с холестеатомой.

Этап лучевой диагностики начинался с проведения МСКТ и МРТ в режиме non-EPI DWI, и, если по результатам обнаруживались признаки наличия холестеатомы, пациент направлялся на консультацию к хирургу-оториноларингологу для определения дальнейшего плана лечения, который включал планирование хирургического вмешательства для удаления холестеатомы и восстановления слуховой функции.

После удаления холестеатомы пациентам рекомендовалось регулярно посещать врача-оториноларинголога для проведения контрольных обследований. Частота посещений варьировалась в зависимости от индивидуальной ситуации.

Рекомендовалось посещать лечащего врача через 3 месяца после операции. Если холестеатома не была выявлена через 3 месяца после хирургического лечения, повторный прием назначался через год.

После проведения клинической оценки со стороны врача-оториноларинголога пациенты были направлены на последующее проведение постоперационных лучевых исследований с использованием мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в режиме pop-EPI DWI. Данные исследования проводились для оценки эффективности лечения, выявления резидуальной холестеатомы и предотвращения ее рецидива (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Схема обследования пациентов с применением МСКТ и режима non-EPI DWI на МРТ височных костей на до- и постоперационных этапах

### 2.3. Инструментальные и лучевые методы обследования пациентов

Все пациенты при поступлении в стационар были направлены для проведения МСКТ и МРТ височных костей. Также каждому пациенту проводилась тональная пороговая аудиометрия. В зависимости от результатов лучевых и инструментальных методов обследования определялись показания для хирургического лечения. В постоперационном периоде всем пациентам проводились лучевые исследования: МСКТ и МРТ в режиме non-EPI DWI через 6 месяцев после хирургического лечения.

Аудиометрия проводилась врачом-сурдологом с использованием аудиометра GSI-61 Grason-Stadler в специально оборудованном звукоизолированном помещении. Полученные данные аудиометрии отображены в виде аудиограммы, которая демонстрирует отклонения слуховых порогов от стандартных значений для различных звуковых частот. Аудиограмма представляет собой графическое изображение способности пациента воспринимать чистые звуки различных частот и понимать речь.

При проведении аудиометрического исследования тоны были представлены в следующей последовательности: 1000, 2000, 4000, 500, 250, 125 Герц (Гц). В процессе использовались наушники для воздушного и костного звукопроведения, для определения порогов звукопроведения. При нормальном слухе эти пороги совпадают и находятся на уровне 5-10 децибел (дБ).

У каждого пациента также рассчитывался костно-воздушный интервал (КВИ) – разница в децибелах между показателями на уровне одной частоты. Если костное восприятие в пределах нормы, а воздушное снижено, результат интерпретировался как наличие кондуктивной тугоухости. При снижении и воздушного, и костного порогов, а также значения КВИ не более 5-10 дБ, диагностировалась нейросенсорная тугоухость. При снижении и воздушного, и костного восприятия, также при КВИ более 5-10 дБ, была установлена смешанная тугоухость.

Далее для более детальной оценки слуховой функции вычислялся средний КВИ на различных речевых частотах (500, 1000, 1500 Гц).

На основании проведенного исследования все пациенты были разделены на две группы. В первую группу вошли 88 пациентов (80%) с первично выявленной холестеатомой. Во вторую группу были включены 22 пациента (20%), диагностические данные которых свидетельствовали о наличии рецидивной или резидуальной холестеатомы.

Все пациенты, у которых была выявлена холестеатома, были подвергнуты хирургическому вмешательству. Также у 22 пациентов (20%) на втором этапе была выполнена повторная операция. Для всех участников исследования в качестве «золотого стандарта» для оценки показателей диагностической эффективности МСКТ использовались результаты морфологической верификации.

#### **2.4. Мультиспиральная компьютерная томография**

На этапе подготовки к операции и после хирургического вмешательства у всех 110 пациентов (100%) была проведена мультиспиральная компьютерная томография.

МСКТ у пациентов с подозрением на наличие холестеатомы осуществлялась с использованием «Siemens Somatom Sensation 40» (Siemens, Германия) и «Aquilion ONE 640» (Canon Medical Systems, Япония) (Рисунок 3).

При проведении МСКТ-исследования пациента укладывали в положение лежа на спине согласно лазерной разметке, проецируемой на лицо пациента, с поднятыми за головой руками и задержкой дыхания. Перед началом исследования пациентов просили убрать все металлические элементы с области шеи и головы. Франкфуртская горизонталь была максимально перпендикулярной к поверхности стола. Зона интереса (зона исследования) – височные кости. При ширине поля сканирования 160 мм всю область исследования можно охватить за один оборот

рентгеновской трубки. Исследование проводили в положении привычной окклюзии.



Рисунок 3 – мультиспиральная компьютерная томография, а – Toshiba Aquilion One 640, б – Siemens Somatom Sensation 40

Технические параметры при проведении МСКТ на двух томографах представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6 – Протокол исследования при проведении мультиспиральной компьютерной томографии височных костей на томографе «Somatom Sensation 40»

напряжение	120 kV
мощность	100-120 mAs/slice
угол наклона гентри	0°
зона исследования	120-200 мм
время оборота	0,4 сек
толщина среза	0,625 мм

Таблица 7 – Протокол исследования при проведении мультиспиральной компьютерной томографии височных костей на «Toshiba Aquilion ONE 640»

напряжение	120 kV
мощность	120 mAs/slice
угол наклона гентри	0°
зона исследования	180-240 мм
время оборота	0,35 сек
толщина среза	0,5 мм

На предоперационном и послеоперационном этапах лечения больных с холестеатомой на основании данных МСКТ оценивали характер, размер и

локализацию холестеатомы, распространение патологического процесса на другие анатомические области.

МСКТ позволяла получить диагностическую информацию о состоянии внутреннего, среднего уха, выявить костно-деструктивные изменения слуховых косточек, связанных с наличием холестеатомы. Кроме того, МСКТ позволила выявить кисты, опухоли височных костей.

Клинический пример представлен на рисунке 4.

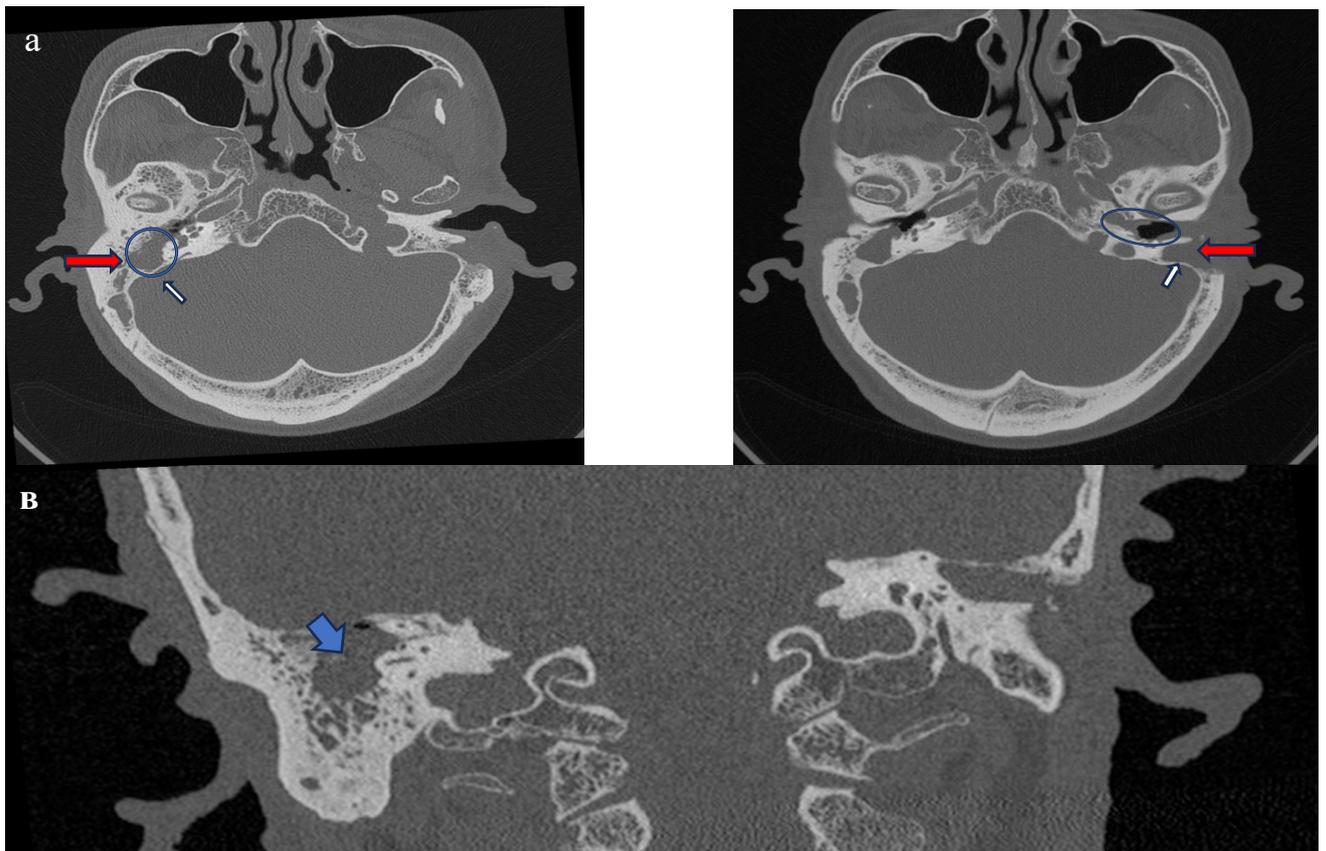


Рисунок 4 – МСКТ височных костей; а, б – аксиальные плоскости, в – корональная реконструкция

Пациент С. Предполагаемый диагноз холестеатома. Определяется частичный остеосклероз сосцевидных отростков обеих височных костей. Сохранные ячейки и антрум заполнены мягкотканым содержимым (красные стрелки).

Визуализируются нарушение целостности задней поверхности сосцевидного отростка на уровне сосцевидных ячеек до 2,6 мм (белые стрелки). В барабанной полости в эпи- и гипотимпануме с двух сторон определяется мягкотканное содержимое (синий круг). Слуховые косточки справа не определяются.

Определяется дефект костной стенки улитки на уровне апикального им базального завитков, также дефект переднего отдела преддверия, наружной стенки латерального полукружного канала, передней стенки верхнего полукружного канала (синяя стрелка).

## 2.5. Магнитно-резонансная томография

На втором этапе представленного исследования всем пациентам были проведены различные МРТ методики для выявления холестеатомы как на до-, так и на послеоперационных этапах. Для этой цели были разработаны четыре протокола исследования височных костей (Таблица 8).

Таблица 8 – Протоколы исследования МРТ височных костей

Протокол	Ориентация и характер ИмП	n
1	Sag: T1-ВИ, Cor: T2-ВИ, non-EPI DWI Tra: T2-ВИ, T2-ВИ FatSat, T2-ВИ DarkFluid, non-EPI DWI	110
2	Sag: T1-ВИ, Cor: T2-ВИ, DWI, non-EPI DWI Tra: T2-ВИ, T2-ВИ FatSat, T2-ВИ DarkFluid, DWI, non-EPI DWI	12
3	Sag: T1-ВИ, Cor: T2-ВИ, non-EPI DWI Tra: T2-ВИ, T2-ВИ FatSat, T2 DarkFluid, T2 CISS 3D, non-EPI DWI	83
4	Sag: T1-ВИ, Cor: T2-ВИ, non-EPI DWI Tra: T2-ВИ, T2-ВИ FatSat, T2-ВИ DarkFluid, non-EPI DWI, T1-ВИ+внутривенное контрастирование	3

Магнитно-резонансная томография проводилась на магнитно-резонансных томографах Siemens Magnetom Espree (Германия) и Siemens Magnetom Aera (Германия) с магнитным полем интенсивностью 1,5 Тесла (Рисунок 5).



Рисунок 5 – МРТ 1,5 Т, а – Siemens Magnetom Aera, б – Siemens Magnetom Espree

Технические параметры при проведении МРТ на двух томографах представлены в таблицах 9 и 10.

Таблица 9 – Протокол исследования при магнитно-резонансной томографии височных костей на томографе «Siemens Magnetom Aera 1,5 T»

максимальные размеры поля обзора	25 x 25 x 15 см
диаметр отверстия гентри	65,5 см
ультракороткий канал длиной	1,4 м
диапазон движения стола	205 см
головная катушка	32-канальная

Таблица 10 – Протокол исследования при магнитно-резонансной томографии височных костей на томографе «Siemens Magnetom Espree 1,5 T»

максимальные размеры поля обзора	25 x 25 x 15 см
диаметр отверстия гентри	65,5 см
длина ультракороткого канала	1,4 м
диапазон движения стола	205 см
головная катушка	32-канальная

Для введения контрастного вещества в вену использовался ручной инжектор объемом 10 мл.

При внутривенном введении контрастных веществ использовали канюли периферического внутривенного доступа различных размеров в зависимости от диаметра катетеризированных вен. В частности, для этой цели использовались канюли Vasofix Certo 20G (1,1 x 33 мм), 22G (0,9 x 25 мм) и 24G (0,7 x 19 мм).

Для проведения внутривенного контрастирования применялись неионогенные парамагнитные контрастные вещества на основе гадолиния: Магневист (Shering, Bayer Healthcare). Регистрационный номер Р № 015832/01 от 18 июля 2008 г.

Протокол 1 включал выполнение изображения взвешенные по T2 в двух взаимно перпендикулярных плоскостях, T2 с подавлением сигнала от жировой ткани (Fat Saturation) в аксиальной плоскости, а также T2 с использованием методики DarkFluid (подавление сигнала от жидкости) в аксиальной плоскости, изображения взвешенные по T1 в аксиальной плоскости и non-EPI DWI в двух взаимно перпендикулярных плоскостях.

Протокол 2, включенный в первый протокол, также предусматривал получение изображений МРТ с диффузионной взвешенностью. Эта импульсная последовательность МРТ проводилась в двух плоскостях, перпендикулярных друг другу.

Добавление протокола 3 осуществлялось путем включения изображения взвешенные по T2 вместе с CISS 3D.

Протокол 4 включал проведение изображения взвешенные по T1 последовательности с внутривенным введением контрастного препарата в дополнение к импульсной последовательности первого протокола.

Всем 110 пациентам, участвовавшим в исследовании, была выполнена МРТ в соответствии с первым протоколом. МРТ в рамках протокола 2 была проведена у 12 пациентов (10,9%). Constructive Interference in Steady State (CISS, модификация полного сбалансированного градиентного сигнала) 3D T2-ВИ было проведено в рамках протокола 3 у 83 (75,5%) пациентов. МР-исследование по четвертому протоколу было выполнено у трех пациентов с целью анализа МР-сигнала после внутривенного введения контрастного вещества у пациентов с холестеатомой (2,7%). По данным этих протоколов были получены следующие результаты (Таблица 11).

Таблица 11 – Распределение пациентов в зависимости от выявленной патологии по данным МРТ

<b>Протокол исследования</b>	<b>Первичная холестеатома</b>	<b>Рецидивная холестеатома</b>	<b>ХГСО</b>	<b>Другие заболевания среднего уха</b>	<b>ИТОГО</b>
<b>1</b>	85	21	63	4	110
<b>2</b>	9	2	9	1	12
<b>3</b>	69	4	55	4	83
<b>4</b>	2	1	3	0	3

По данным морфологического исследования холестеатома среднего уха была подтверждена у 106 больных, другие патологические изменения были выявлены у 4 больных (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Распределение пациентов с холестеатомой по данным морфологического исследования

Первичная холестеатома была выявлена у 88 пациентов (80%). У 22 (20%) пациентов холестеатома носила вторичный характер.

### 2.5.1. Методика проведения МРТ височных костей у пациентов с подозрением на холестеатому среднего уха

110 пациентам с подозрением на холестеатому среднего уха была проведена МРТ височных костей. Основными причинами проведения МРТ в данном конкретном исследовании были:

1. Первичное обнаружение холестеатомы.
2. Определение частоты встречаемости холестеатомы.
3. Дифференциальная диагностика холестеатомы и других патологических изменений среднего уха.
4. Послеоперационный контроль с возможностью выявления резидуальной или рецидивной типов холестеатомы.

При проведении исследования имелись определенные ограничения, выступавшие противопоказаниями. В первую категорию входили такие факторы, как наличие ферромагнитных имплантатов, эндоваскулярных стентов, кардиостимуляторов, внутренние слуховые аппараты, которые могут привести к искажению получаемых диагностических данных и повреждению устройства, а

также наличие металлических пластин после хирургических вмешательств, сосудистых зажимов и металлических фрагментов в теле пациента. Относительные ограничения, в свою очередь, связывались с возникновением сильной боли и ощущением клаустрофобии (психологические противопоказания). Перед началом исследования все пациенты прошли инструктаж по технике безопасности в кабинете МРТ. Для обеспечения соблюдения законных прав и предотвращения неблагоприятных исходов, связанных с наличием у пациента противопоказаний к МРТ, 110 пациентов заполнили форму добровольного информированного согласия.

При анализе данных первого протокола производились оценивались следующие параметры:

- 1) Состояние височных костей, воздушность ячеек сосцевидных отростков;
- 2) Определение наличия и локализации холестеатомы;
- 3) Определение размеров холестеатомы;
- 4) Состояние других анатомических структур височной кости.

При анализе второго протокола проводилось сравнение МР-сигнала в двух методиках – EPI и non-EPI диффузионно-взвешенных изображениях. Это также включало в себя изучение изотропных изображений. Целью этого сравнения было выявление очагов с ограниченной диффузией и расчет коэффициентов диффузии внутри опухоли на карте измеряемого коэффициента диффузии (ИКД, apparent diffusion coefficient, ADC). При этом уточнялось состояние барабанной полости, локализация и МР-семиотика холестеатомы.

При исследовании третьего протокола также проводилась оценка мягких тканей на T2-ВИ CISS 3D.

В дополнение ко всем вышеупомянутым задачам оценка протокола 4 включала в себя выявление зон, в которых наблюдалось изменение МР-сигнала после введения внутривенного контрастного препарата.

Таким образом, выявление холестеатомы с помощью МРТ было основано на изучении данных, полученных при использовании четырех протоколов.

1. Данных non-EPI DWI для оценки «нативной» информации.

2. Данных DWI с измерением коэффициента диффузии на картах ИКД.
  3. Анализ 3D-данных на T2-ВИ CISS.
  4. Исследование характера и степени накопления контрастного вещества.
- вещества.

Клинический пример представлен на рисунке 7.

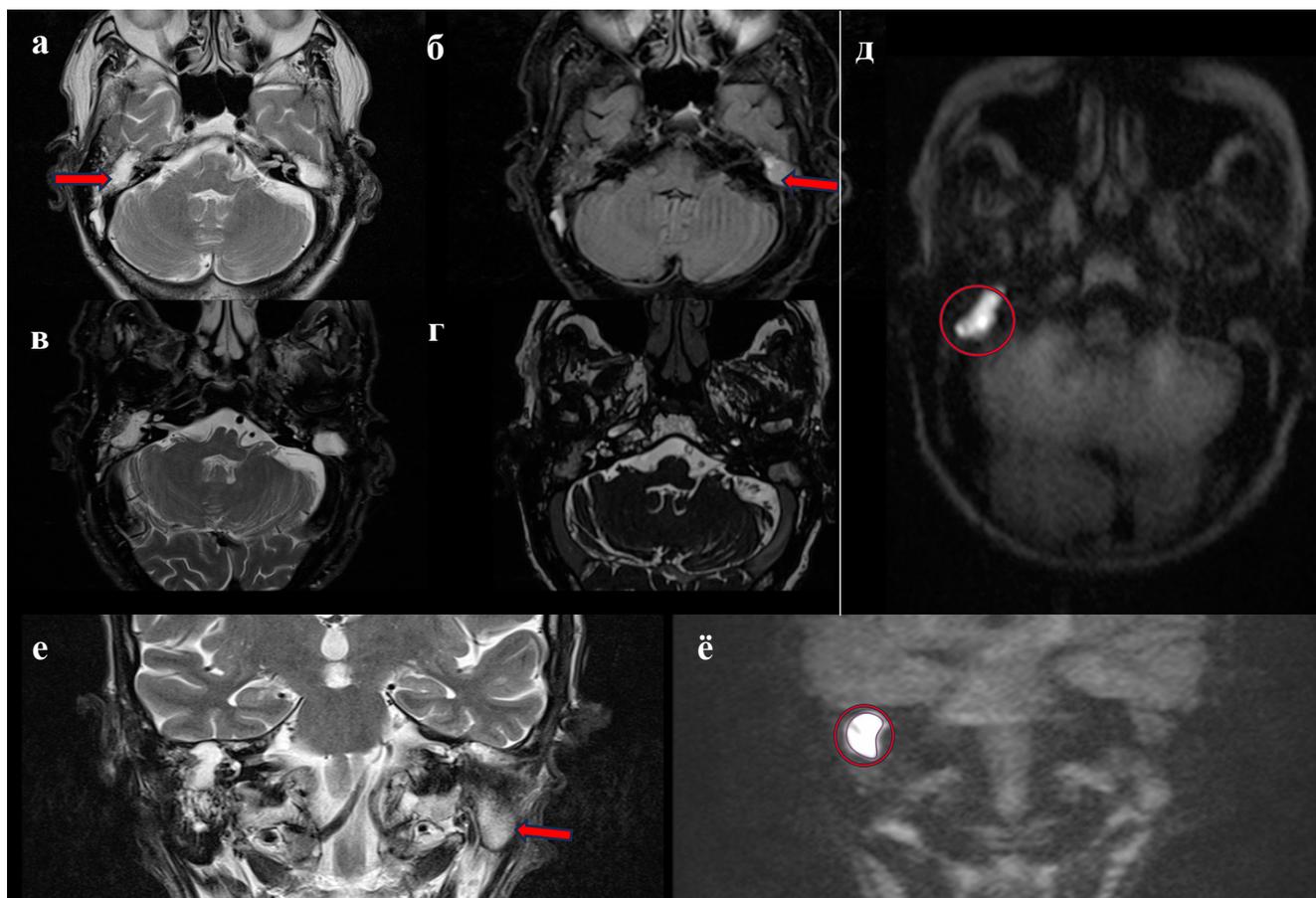


Рисунок 7 – МРТ височных костей, аксиальная и корональная плоскости: а, е – T2-ВИ, б – T2-ВИ dark fluid, в – T2-ВИ FatSat, г – 3D CISS, д, ё – non-EPI DWI

Пациент С. Предполагаемый диагноз – холестеатома среднего уха справа.

Воздушность барабанных полостей и сосцевидных отростков с обеих сторон снижена за счет неоднородного жидкостного содержимого (красные стрелки). На фоне жидкостного содержимого в барабанной полости, в области эпитимпанума справа определяются признаки холестеатомы. Слева участков ограничения диффузии при настоящем исследовании не выявляется

Данные МРТ для каждого протокола оценивались по шкале от одного до пяти, причем каждый балл соответствовал определенным диагностическим данным: один балл соответствовал отсутствию холестеатомы, два балла - вероятному отсутствию, три балла - неубедительным данным, четыре балла -

вероятному наличию и пять баллов - определенное присутствие. В представленном исследовании только четыре или пять баллов считались положительными, указывающими на наличие заболевания, и им присваивалось значение «1» для дальнейшей статистической обработки. Баллы один, два и три считались отрицательными, указывая на отсутствие заболевания, и им присваивалось значение «0».

### **2.5.2. Методика проведения МРТ височных костей по исследуемым протоколам**

В связи с тем, что протоколы 1, 2 и 3 являлись компонентами более комплексного четвертого протокола, основное внимание было уделено протоколу 4, который включал в себя все методики МРТ височных костей.

Пациента укладывали на спину, головой вперед для проведения МРТ височных костей. Во время проведения исследования руки пациента располагались вдоль тела. Головная катушка активировалась в соответствии с положением пациента на томографическом столе. Чтобы гарантировать, что интересующая область находилась в изоцентре магнита, в середине головной катушки была сделана лазерная маркировка.

На первом этапе протокола исследования был включен 3D-локатор. Это включало получение трех плоскостей: сагиттальной, корональной и аксиальной. Данные плоскости впоследствии были использованы для обозначения основных диагностических импульсных последовательностей.

Зона исследования, охватывающая весь мостомозжечковый угол и височные кости в сагиттальной плоскости с использованием толщины среза (ST) 5 мм и поля обзора размером (FOV) 22 см и 23 см соответственно, далее были применены T1-ВИ и T2-ВИ последовательности. Верхнюю границу зоны устанавливали на уровне тела боковых желудочков, а нижнюю — на уровне тела С1 позвонка.

Для оценки наружного слухового прохода и среднего уха проводили исследование T2-ВИ с ST 4 мм и FOV 20 см. Поле обзора справа и слева должно было включать наружные слуховые проходы.

Для оценки верхушек пирамиды, внутреннего уха, среднего уха и барабанной полости использовалась аксиальная и корональная плоскости non-EPI DWI с толщиной среза 3 мм, полем обзора 5 см и зазором между срезами (GAP) 0,3 мм. С помощью этого режима МРТ оказалось возможным провести оценку височных костей и выявить МРТ-признаки наличия холестеатомы.

Кроме этого, визуализация височных костей включала проведение методики T2-взвешенных изображений посредством подавления жира (FatSat или tirm), охватывая поле обзора шириной 6 сантиметров и толщину среза 4 миллиметра (GAP = 1,2 мм). Изображения были направлены на область мостомозжечкового угла с обязательным включением в поле зрения барабанной полости и вершин пирамид.

Для оценки мостомозжечкового угла и височных костей также применялась T2-взвешенная визуализация с подавлением сигнала от жидкости (dark fluid). Использовали поле обзора размером 5 см, толщину среза 4 мм и зазор между срезами 1,2 мм.

Для уменьшения вероятности получения ложноположительных результатов, все вышеописанные ранее аксиальные и фронтальные проекции были отмечены перпендикулярно или параллельно оси гипофиза. Для маркировки косых осевых проекций мы выбрали угол наклона среза на основе центрального сагиттального среза (Sag T2-ВИ) и коронального среза (Cor T2-ВИ), полученных на уровне височных костей. Для маркировки коронарных проекций мы основывали угол наклона среза на центральном сагиттальном срезе (Sag T2-ВИ) и аксиальный (Tra) срез на T2-ВИ на уровне височных костей.

В нашем исследовании проводилась DWI в аксиальной плоскости, на которой отмечалась область мостомозжечкового угла. Для достижения этой цели мы использовали коэффициент диффузии (b-фактор), который был установлен на

уровне 1000 с/мм<sup>2</sup>, поля обзора размером 23 см, толщина среза 4 мм и зазор между срезами 1,2 мм.

После завершения вышеуказанных импульсных последовательностей некоторым пациентам проводилась катетеризация кубитальной вены для подготовки к последующим процедурам контрастирования. Этот процесс происходил на томографическом столе без необходимости перемещать тело пациента или переносить процедуру. После установки внутреннего катетера T1-ВИ повторили в аксиальной плоскости с большим полем зрения и провели контрастное усиление.

В таблице 12 приведены технические характеристики параметров сканирования, используемых в протоколах МРТ для оценки состояния височных костей.

Таблица 12 – Технические характеристики изучаемых протоколов МРТ височных костей

Импульсная последовательность	Time	Im. Tech	TR	TE	NS	FOV	MTX	ST	Gap	NAQ	BW
3D locator	00:19	3D	4,5	2,4	128	160*160	160*160	1,6	0	1	300
Sag T1 Dark Fluid	03:34	2D	2000	7,5	25	230*230	256*320	4	1,2	2	240
Cor T2	03:26	2D	5530	85	29	308*230	314*448	4	1,2	1	190
Ax T2	03:19	2D	5730	85	30	208*230	367*512	4	1,2	2	190
Ax T2 TIRM	04:32	2D	9000	84	35	240*90	307*384	4	1,2	3	200
Ax T2 Dark fluid	04:32	2D	9000	82	30	201*230	210*320	4	1,2	1	190
DWI b=1000	03:15	2D	6290	66	30	230*230	150*150	4	1,2		695
Ax Non-EPI DWI	05:22	2D	2000	107	16	220*220	144*192	3	0,3	10	555
Cor non-EPI DWI	05:22	2D	2000	107	16	220*220	144*192	3	0,3	10	555
T2 CISS 3D	04:58	3D	6,7	3,1	64	200*200	320*320	0,6	0		400
Ax T1 + C	05:00	2D	1190	3,8	176	227*250	256*256	1	0		160
Cor T1 + C	02:24	2D	550	8,9	30	230*230	256*310	4	1,2		150

### 2.5.3. Методика проведения и анализа диффузионно-взвешенных изображений

Изображение с диффузионным взвешиванием в магнитно-резонансной томографии представляет собой современный метод, который продемонстрировал свою эффективность в последние годы. Этот успех в основном объясняется простотой получения изображений без дополнительных затрат на специальные катушки или контрастные вещества. Кроме того, данные, полученные с помощью этой методики, относительно легко интерпретируются и содержат много информации. Эта характеристика особенно проявляется при использовании DWI для обнаружения новообразований.

В качестве компонента протокола визуализации в нашем исследовании мы использовали эхопланарные импульсные последовательности (EPI) и неэхопланарные импульсные последовательности (non-EPI), основанные на спин-эхо (SE, T2-WI). Последовательность эхопланарных импульсов была быстрой, с частотой 100 миллисекунд (мс) на срез. В исследовании использовался коэффициент диффузии 1000  $\text{с/мм}^2$ . Производились коррекции амплитуды градиентных импульсов для регулировки диффузионного взвешивания изображения. Эти коррекции соответствовали двум значениям коэффициента диффузии:  $b=500 \text{ с/мм}^2$  (приводящему к частично диффузионно-взвешенным изображениям) и  $b=1000 \text{ с/мм}^2$  (приводящему к максимально диффузионно-взвешенным изображениям). Для формирования полного набора изображений с постоянным значением  $b$ -фактора необходимо было создать несколько изображений для каждого среза с одинаковой локализацией. Этот набор включал одно изображение с интенсивностью, взвешенной по T2, и три комбинированных изображения диффузионно-взвешенной томографии (DWI) в разных направлениях:  $x$  - передняя/задняя (A/R),  $y$  - правая/левая (R/L) и  $z$  - верх/низ (S/I). Кроме того, создавалось обобщенное изображение при одновременном применении градиентов диффузии во всех трех перпендикулярных направлениях.

При формировании карт и измерении значений карты ИКД использовались только данные DWI с  $b=1000$  с/мм<sup>2</sup>. Кроме того, в нашем исследовании также была использована методика non-EPI DWI, которая позволяет получать изображения с учетом необходимости наличия ИКД карта для оценки ограничения диффузии при диагностике и мониторинге холестеатомы.

Оценка изображений началась с изотропных изображений, на которых области пониженной диффузии были изображены как повышенные МР-сигналы. Это значительно облегчило выявление патологического очага, который затем подвергался дополнительной дифференциальной диагностике.

#### **2.5.4. Методика проведения МРТ в режиме non-EPI DWI**

С целью дифференциальной диагностики холестеатомы с другими новообразованиями мы использовали МР-режим non-EPI DWI, который в процессе исследования проводился в области мосто-мозжечкового угла, т.к. в настоящее время применение МРТ в режиме non-EPI DWI является предпочтительной методикой диагностики и мониторинга холестеатомы. Также данный метод значительно сокращает время исследования до 45 минут, так как нет необходимости ожидать поздней контрастной фазы.

После получения трехмерных изображений локализатора, осуществлялась ориентация срезов на уровне мосто-мозжечкового угла. При этом корональные и аксиальные срезы формировались перпендикулярно и параллельно височным костям. Толщина каждого среза составляла 3 мм, а зазор между ними - 0,3 мм. Использовался b-фактор 1000 с/мм<sup>2</sup>. Обследование только в режиме non-EPI занимает всего 3-6 мин в зависимости от количества срезов (Рисунок 8). Сравнение с EPI ДВИ и non-EPI ДВИ позволило идентифицировать просвет мостомозжечкового угла, не нарушая анатомо-топографических взаимоотношений между холестеатомой и соседними структурами, что могло негативно повлиять на интерпретацию исследования.

Проведение МР-исследования в режиме non-EPI DWI было обусловлено необходимостью более точной детализации изменений в МР-сигналах, полученных в анатомической области в рамках третьего и четвертого МР-протоколов. Тщательно изучив клинические данные как стационарной, так и амбулаторной карты, а также проанализировав результаты инструментального исследования, проведенного накануне врачом-отоларингологом, проводилось МР-исследование в режиме non-EPI DWI.

Противопоказаниями к проведению МР-исследования были: наличие аппаратов и/или имплантов во внутреннем ухе (ферромагнитные и неферромагнитные), клипсов сосудов головного мозга (кровоостанавливающих), металлических имплантов, кардиостимулятора, клаустрофобии, осколочные ранения и отказ пациента от проведения исследования по собственной инициативе.

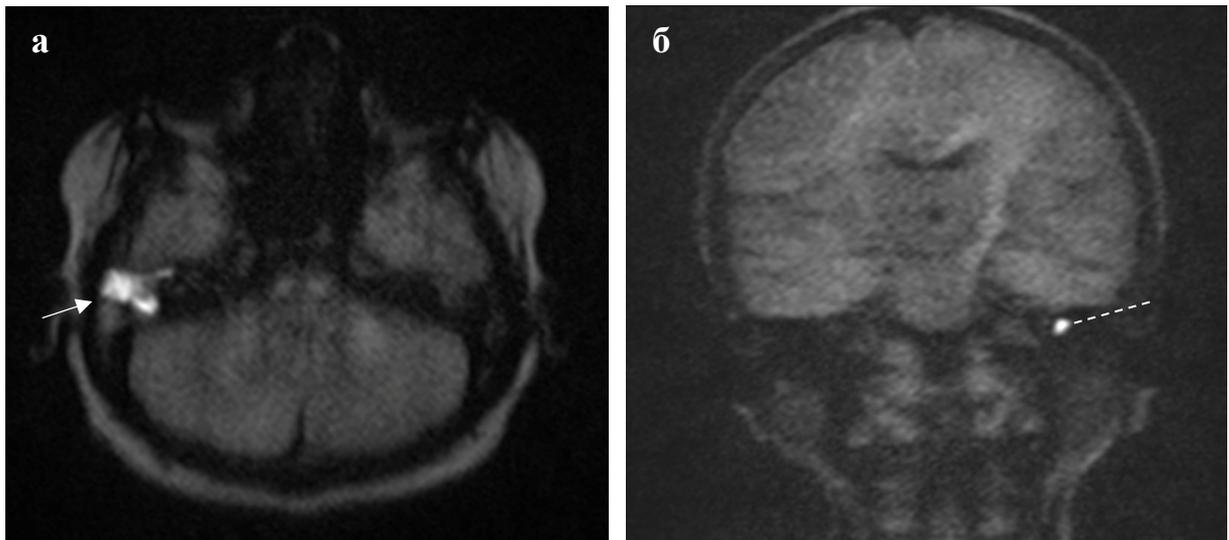


Рисунок 8 – МР-томограмм мосто-мозжечкового угла Пациента А., с МР-признаками наличия холестеатомы правой (сплошная стрелка) и левой (пунктирная стрелка) барабанной полости; а – non-EPI DWI в аксиальной плоскости, б – non-EPI DWI в коронарной плоскости

### 2.5.5. Методика проведения и анализа МРТ с динамическим контрастным усилением

После завершения всех основных последовательностей импульсов, описанных в разделе 2.5., пациентам (n=3; 2,7%) проводилась МРТ с контрастным усилением. Один шприц заполнили контрастным веществом, а другой – 0,9% раствором хлорида натрия. При контрастном усилении использовали неионогенные парамагнитные контрастные вещества на основе солей гадолиния («Магневист», «Гадовист»). Количество вводимого контрастного вещества определяли с учетом веса пациента. Рассчитанная доза составила 0,1 ммоль/кг, что соответствовало 0,2 мл/кг при использовании Магневиста и 0,1 мл/кг при использовании Гадовиста.

Анализ данных МРТ с контрастным усилением проводился с помощью последовательности 3D T1-ВИ vibe FatSat. Благодаря этой последовательности удалось получить поле зрения размером 20 x 20 см, что было достаточно для визуализации височных костей и мостомозжечкового угла. Жировая ткань, которая имеет гиперинтенсивный сигнал на T1-ВИ, может затруднить обнаружение областей с более высоким накоплением парамагнетиков. Следовательно, необходимость в подавлении сигнала от жировой ткани обусловлена физическими характеристиками этой ткани. Контрастное усиление проводилось в аксиальной плоскости, с возможностью создания реконструкции в корональной и сагиттальной плоскостях. Начальный этап включал нативное исследование области интереса с последующим введением контрастного вещества. Продолжительность сбора данных варьировалась от 17 до 24 секунд в зависимости от размера поля зрения.

Накопление парамагнетика в опухолевых тканях связано с возникновением неоангиогенеза. Как результат, на постконтрастных МР-изображениях в области патологического очага наблюдается значительное увеличение интенсивности МР-сигнала. Это происходит из-за сокращения времени релаксации протонов водорода в крови, вызванного воздействием парамагнетиков. Отмечено, что

различия в накоплении парамагнетиков особенно заметны при сравнении с процессами перфузии в неповрежденных тканях. Этот факт служит принципиальным показателем для целей диагностики холестеатомы. В представленной научной работе проводилось МР-исследование с контрастным усилением пациентам (n=3, 2,7%) с целью дифференциальной диагностики. Изменение МР-сигнала у данной группы пациентов после введения внутривенного контрастного вещества пациенту не наблюдалось (Рисунок 9).

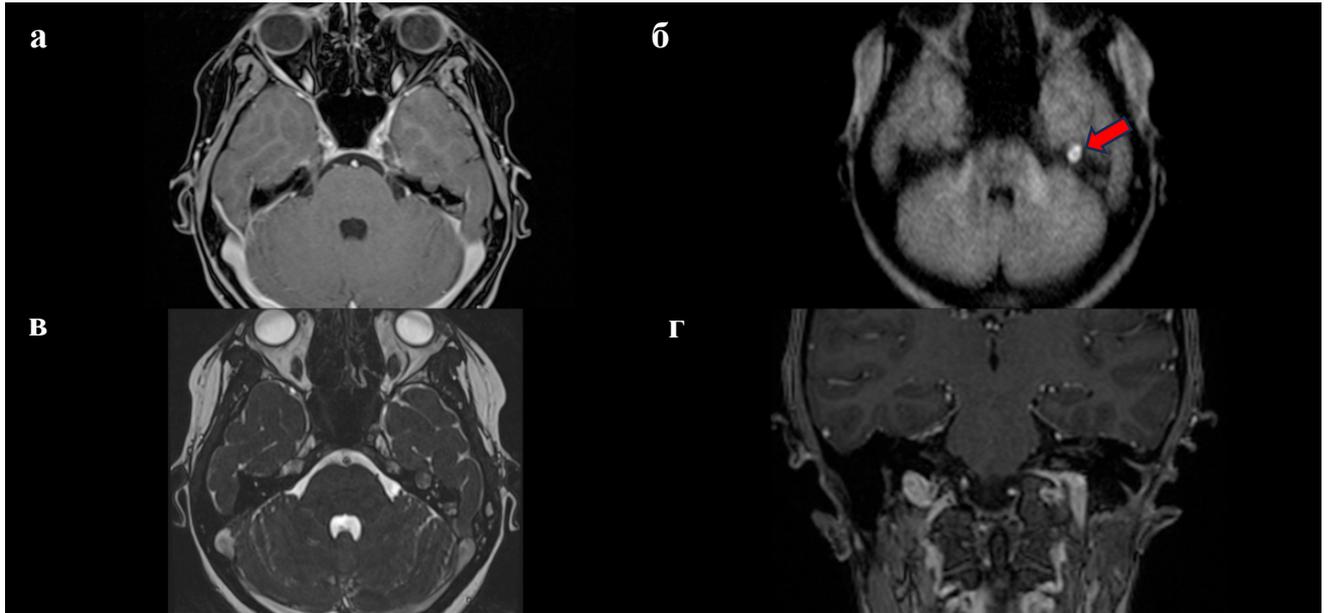


Рисунок 9 – МР-томограмма мосто-мозжечковых углов с контрастным усилением Пациент П., слева в барабанной полости отмечается участок ограничения диффузии, после введения контрастного препарата изменение МР-сигнала не отмечается, МР-картина характерна для холестеатомы; а – T1-ВИ vibe FatSat + cont., б – non-EPI DWI, в – T2-ВИ CISS 3D, г – T1-ВИ iso + cont.; а-в – аксиальные плоскости, г – корональная плоскость

## 2.6. Оценка результатов хирургического лечения у пациентов с холестеатомой с помощью лучевых методов диагностики

Для оценки эффективности лечения применялся МРТ с целью измерения линейных размеров и объемов холестеатомы и анализ non-EPI диффузионно-взвешенных изображений в послеоперационных областях. Характер накопления парамагнетика при контрастном усилении не оценивался, так как у пациентов с

холестеатомой МР-сигнал после введения внутривенного контрастного препарата не изменяется.

Оценка линейных измерений проводилась на изображениях, на которых наблюдалась наиболее четкая визуализация границ рекуррентной или резидуальной холестеатомы. Чаще всего это были non-EPI DWI изображения в двух проекциях (аксиальная и корональная), характеризующихся высокой гиперинтенсивностью МР-сигнала. Проводилось несколько измерений холестеатомы, включая ее продольный размер на корональных срезах, поперечный размер на аксиальных или корональных срезах и передне-задний размер на аксиальных срезах, при этом учитывалась наибольшая величина (Рисунок 10).

Измерение объема холестеатомы выполнялось путем последовательного обвода контуров границ холестеатомы на изображениях, полученных при использовании методики non-EPI DWI, где холестеатома и ее контуры наиболее четко видны.

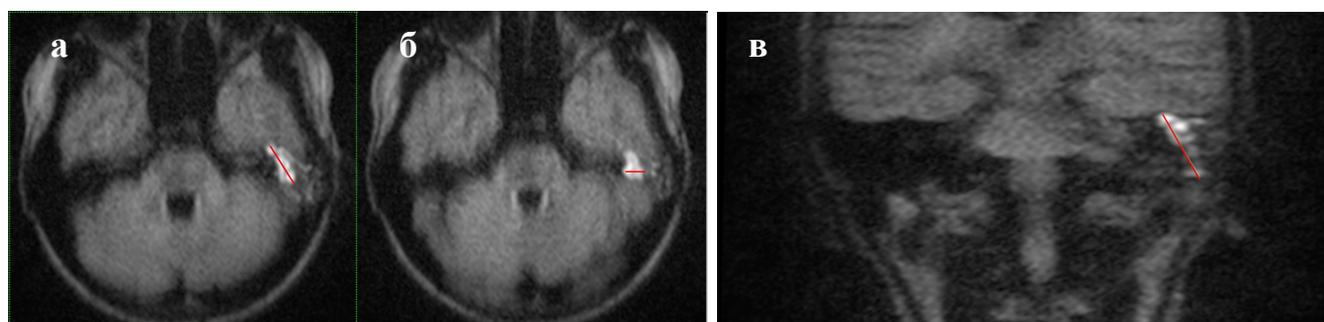


Рисунок 10 – Пациент Л., МР-картина измерения холестеатомы в двух проекциях на non-EPI DWI; а, б – аксиальные плоскости, в – корональная плоскость

## 2.7. Статистический анализ

Описательная статистика представлена в виде абсолютных и относительных величин, средних значений со стандартным отклонением.

Для статистического анализа применялись стандартные методы вычисления чувствительности, специфичности и точности. Для вычисления 95% доверительного интервала вышеперечисленных показателей применялся метод

Вальда. Для расчета р-значения прибегали к хи-квадрат тесту с поправкой Йейтса в случае, если все ожидаемые значения частотной четырехпольной таблицы превышали 5, в противном случае применялся точный тест Фишера.

Для построения форест-диаграмм использовалось программное обеспечение RStudio (Posit Software, PBC) версии 2023.06.0 с дополнительными пакетами forestplot и survminer соответственно. Для расчета остальной статистики применялось программное обеспечение Microsoft Excel 2021 Professional plus версия 2306.

Все числовые результаты в педиатрической и взрослой группах представлены графически. Все выявленные различия оценивались с учетом уровня статистической значимости не превышающего  $p \leq 0,05$ .

### **ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХОЛЕСТЕАТОМОЙ**

Представленная работа основана на анализе результатов комплексного лучевого обследования и результатов гистологического анализа постоперационных биоматериалов у 110 пациентов (100%) с холестеатомой. У всех пациентов диагностика холестеатомы и последующее планирование оперативного вмешательства осуществлялось с помощью лучевых методов, таких как МРТ и КТ височных костей.

#### **3.1. Результаты комплексного лучевого обследования у пациентов с холестеатомой**

В ходе МСКТ исследования височных костей на этапе подготовки к операции у пациентов с предварительным диагнозом холестеатомы (n=110), оценивались следующие критерии полученных диагностических данных: выявление и точное определение расположения холестеатомного процесса, характер изменений в структуре костной ткани в зоне исследования (включая остеосклероз, остеопороз, образование «мыльной пены» и деструкцию костных структур), а также оценка вовлеченности пирамиды височной кости в патологический процесс.

На предоперационном этапе всем пациентам (n=110) были проведены магнитно-резонансная томография и мультиспиральная компьютерная томография височных костей. С использованием данных этих обследований был установлен диагноз «холестеатома».

Также на дооперационном этапе при использовании МРТ височных костей в режиме non-EPI DWI проводилась оценка изменений окружающих мягких тканей, наличия воспалительных изменений и ограничения диффузии, также проводилась дифференциальная диагностика холестеатомы с холестеариновой гранулемой.

По локализации патологического процесса 110 пациентов, включенных в исследование, распределились следующим образом (Рисунок 11):

- пациенты с правосторонней холестеатомой (n=54; 49,1%);
- пациенты с левосторонней холестеатомой (n=49; 44,5%);
- пациенты с двухсторонней холестеатомой (n=7; 6,4%).

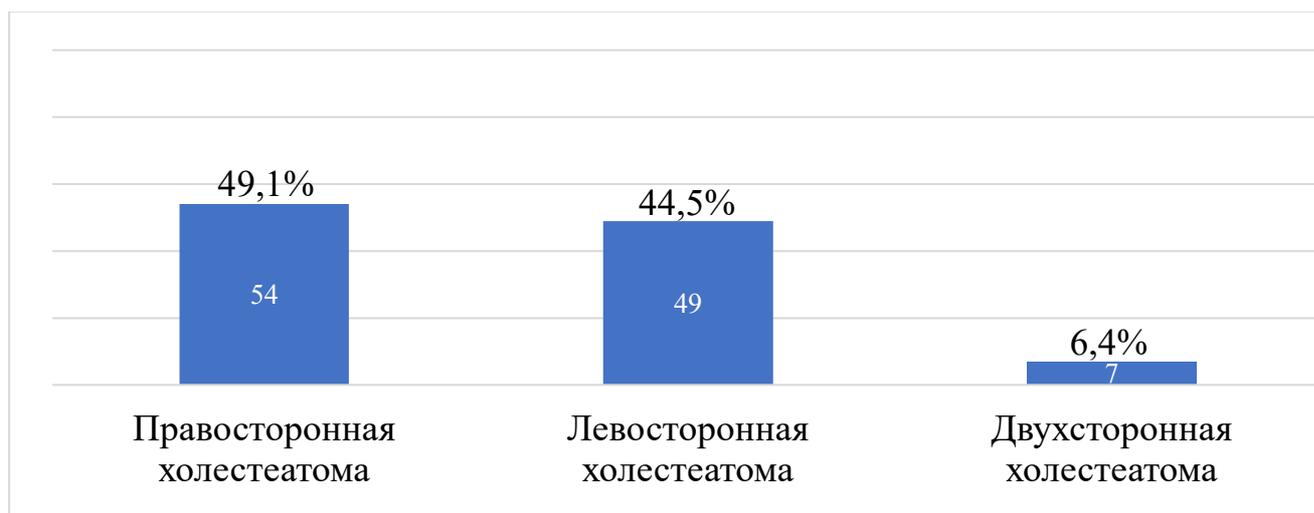


Рисунок 11 – Диаграмма распределения пациентов на дооперационном этапе в зависимости от локализации холестеатомы по данным МСКТ и МРТ

В результате этого, из предоставленных данных видно, что соотношение пациентов с правосторонней локализацией холестеатомы и левосторонней примерно одинаково (49,1% и 44,5%, соответственно). Двухстороннее поражение височных костей наблюдалось у 7 пациентов (6,4%).

### **3.2. Оценка патологических изменений костной ткани височных костей у пациентов с холестеатомой**

При изучении диагностических изображений обнаружены следующие изменения в структурах височных костей.

Согласно данным МСКТ, проведенной на предоперационном этапе, были обнаружены костно-деструктивные изменения височных костей в случае наличия холестеатомы у большинства пациентов (n=69; 62,7%) (Рисунок 12).

Распространение костной деструкции анатомических структур варьировалось в зависимости от стадии холестеатомы.

На ранних стадиях холестеатомы у 41 пациента не отмечались КТ-признаки костной деструкции (37,3%).

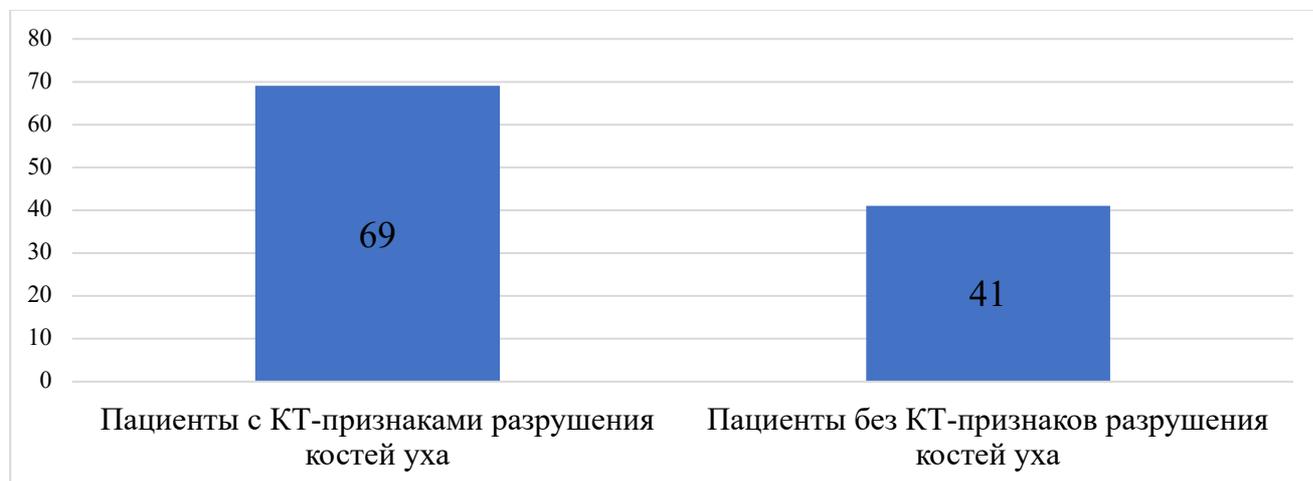


Рисунок 12 – Диаграмма распределения пациентов по наличию признаков костно-деструктивных изменений височных костей по данным МСКТ

К костно-деструктивным изменениям, выявленным у пациентов с холестеатомой относились:

□ Деструкция барабанной перепонки: холестеатома может проникать через барабанную перепонку, вызывая ее разрушение или перфорацию. Такие изменения наблюдались у 51 пациента из 69 с выявленными признаками разрушения структур уха (73,9% всех пациентов с признаками разрушения костей).

□ Деструкция костей среднего уха: у 39 пациентов (что составило 56,5% от общего числа исследуемых пациентов, у которых выявлены КТ-признаки разрушения костей уха) было обнаружено распространение холестеатомы на костные структуры среднего уха, включая молоточек, наковальню и стремечко, что привело к их деструкции или деформации. Данные изменения являются серьезным осложнением и указывает на распространение холестеатомы к внутреннему уху, влияя на нормальную анатомию и функцию слухового анализатора, что может играть значительную роль в выборе методов лечения и прогнозировании исходов для данной группы пациентов.

□Деструкция ячеек сосцевидного отростка: 8 пациентов (11,6%) имели поражение холестеатомой ячеек сосцевидного отростка. Это состояние привело к разрушению ячеек сосцевидного отростка и заполнению ее воспалительным субстратом. Поражение ячеек сосцевидного отростка является одним из вариантов распространения холестеатомы и может иметь серьезные последствия, такие как изменение анатомической структуры черепа и создание условий для дальнейшего распространения инфекции. Установление наличия поражения ячеек сосцевидного отростка холестеатомой важно для планирования хирургического лечения.

□Деструкция костей внутреннего уха: в ряде случаев (n=14; 20,3%) холестеатома распространялась в полость внутреннего уха, включая кости лабиринта, такие как овальное окно, круглое окно или полукружные каналы. Это является серьезным осложнением, которое указывает на проникновение холестеатомы внутрь слухового органа. Инвазия холестеатомы в кости лабиринта может иметь значительное влияние на слух и вестибулярный аппарат пациента. Поражение овального окна, круглого окна или полукружных каналов может привести к их деформации или разрушению, что может сказаться на нормальной функции внутреннего уха и вызвать симптомы, такие как потеря слуха, головокружение и нарушение координации. Оценка инвазии холестеатомы внутреннего уха является важным аспектом планирования лечения и прогнозирования исходов для пациентов с подобным поражением. Вследствие этого, деструкция или деформация костных структур слухового анализатора является важным аспектом оценки их состояния и планирования хирургического лечения в каждом конкретном случае (Рисунок 13).

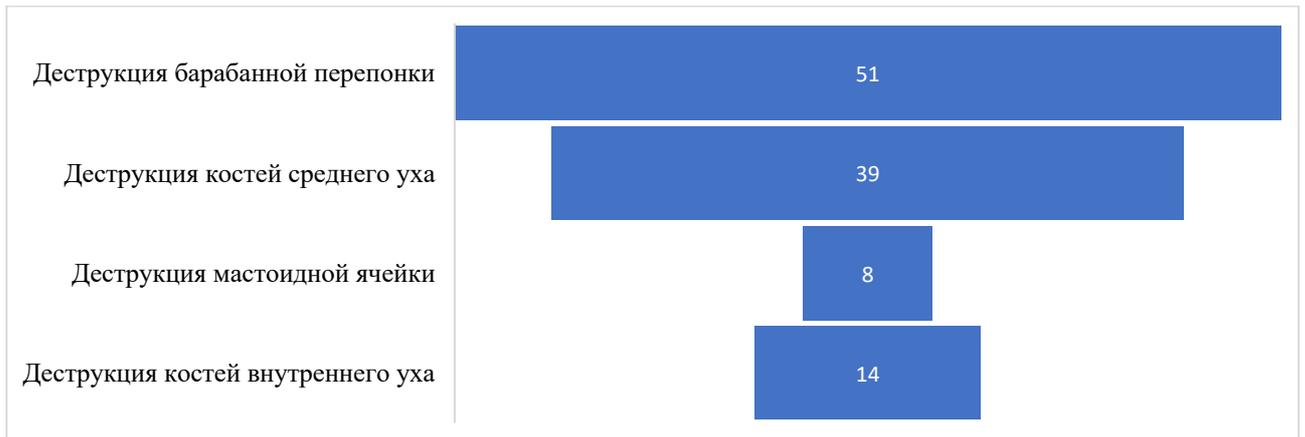


Рисунок 13 – Диаграмма костно-деструктивных изменений височных костей у пациентов с холестеатомой

Таким образом, на ранних стадиях развития холестеатомы деструкции костных структур отмечено не было. Однако большинство пациентов (62,7%) имели различные костно-деструктивные изменения в среднем ухе, что, в свою очередь, подтверждает важность проведения на дооперационном этапе МСКТ с целью оценки данных изменений, планирования операции и дальнейшего ведения пациента на различных постоперационных этапах.

### 3.3. Оценка патологических изменений височных костей с помощью МРТ в режиме non-EPI DWI

В ходе представленного исследования была проведена оценка изменений окружающих холестеатому мягких тканей.

Данная оценка была выполнена с использованием метода неэхопланарной диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (non-EPI DWI MRI). Данная методика позволила визуализировать окружающие холестеатому ткани, выявить наличие воспалительных изменений и ограничение диффузии.

Оценка изменений окружающих мягких тканей представляет собой важный аспект в диагностике холестеатомы. При помощи МРТ можно определить наличие воспалительных изменений, связанных с холестеатомой, таких как отек, гиперемия и инфильтрация окружающих тканей. Кроме того, использование метода non-EPI DWI позволяет определить ограничение диффузии в области

исследовании, что может является необходимым для дифференциальной диагностики холестеатомы и холестеариновой гранулемы.

Холестериновая гранулема представляет собой редкое доброкачественное образование, которое может имитировать холестеатому на клинических и рентгенологических изображениях. Однако при МРТ холестеатома и холестеариновая гранулема имеют различные характеристики сигнала, позволяющие провести дифференциальную диагностику между ними.

В ходе исследования холестеариновая гранулема была исключена у 8 пациентов (7,3%). У всех данных пациентов была проведена дифференциальная диагностика и выявлена холестеатома, что также было подтверждено по данным гистологического заключения.

Помимо проведения дифференциальной диагностики между холестеариновой гранулемой и, собственно, холестеатомой, при проведении МРТ уделялось важное внимание дифференциации воспалительных процессов. Особое внимание уделялось анализу ограничения диффузии в режиме non-EPI DWI, что позволяло выявить изменения в микроструктуре тканей, включая случаи наличия послеоперационных воспалительных процессов.

При использовании метода non-EPI DWI были визуализированы воспалительные изменения мягких тканей среднего уха. У всех пациентов с холестеатомой отмечался резко выраженный (n=47; 42,7%), нерезко выраженный (n=39; 35,5%) и гетерогенный гиперинтенсивный (n=24; 21,8%) сигналы на МР-изображениях, что указывало на различные типы тканей, включенных в состав холестеатомы, имеющих разную степень водородного сигнала. Такие изменения МР-сигнала могут быть связаны с присутствием холестерина, кератина и воспалительных компонентов внутри опухоли.

Подробная оценка изменений окружающих мягких тканей и дифференциальная диагностика холестеатомы с холестеариновой гранулемой имеют большое значение в клинической практике. Холестериновая гранулема является редким патологическим состоянием, которое может имитировать холестеатому в МР-изображениях, поэтому исключение холестеариновой

гранулемы и установление точного диагноза холестеатомы позволяет разработать оптимальную стратегию лечения для каждого пациента.

Таким образом, МРТ в режиме non-EPI DWI позволяет визуализировать сигналы различной степени интенсивности для проведения дифференциальной диагностики патологических изменений височной кости.

### **3.4. Оценка показателей МСКТ у пациентов с холестеатомой в постоперационном периоде**

При выявлении холестеатомы необходимо проведение хирургического вмешательства с целью удаления холестеатомы, чтобы предотвратить возможные осложнения. Однако после операции существует риск рецидива холестеатомы или сохранения резидуальных клеток холестеатомного матрикса.

В данной главе представлены результаты исследования оценки показателей МСКТ у пациентов с холестеатомой на постоперационном периоде с целью исключения рецидива и оставшихся клеток холестеатомного матрикса.

В постоперационном периоде в течение 3-6 месяцев всем пациентам (n=110, 100%) была выполнена МСКТ для оценки состояния височных костей.

При мониторинге пациентов с холестеатомой на постоперационном периоде с помощью методик МРТ было обнаружено 15 случаев рецидива холестеатомы. Однако МСКТ не позволила выявить рецидив в данной группе пациентов (n=15;13,6%), что указывает на ограниченные возможности МСКТ в визуализации рецидивирующей холестеатомы.

Кроме того, у 7 пациентов (6,4%) с помощью МРТ были обнаружены оставшиеся клетки холестеатомного матрикса. Однако МСКТ не смогла достоверно определить наличие этих клеток на фоне постоперационных воспалительных изменений. Это может быть связано с тем, что рубцовая ткань, грануляции и пластический аутоматериал имеют схожую плотность с холестеатомой, что затрудняет их дифференциальную диагностику при использовании МСКТ.

### 3.5. Оценка показателей МРТ в режиме non-EPI DWI у пациентов с холестеатомой в постоперационном периоде

В данном разделе представлены результаты исследования, посвященного оценке показателей МРТ в режиме non-EPI DWI у пациентов с холестеатомой в постоперационном периоде. Проводился анализ характеристики МР-сигнала, ограничение диффузии и морфологические изменения, выявляемые при использовании данного метода, а также оценка его роли в дифференциальной диагностике холестеатомы у 110 пациентов (100%).

Вариабельность чувствительности и специфичности в обнаружении МР-признаков холестеатомы в височных костях при использовании режима non-EPI DWI составляла от 92,46% до 98,45% и от 95,23% до 97,87%, соответственно. Средние значения чувствительности, специфичности и точности данного метода составили 95,45%, 96,55% и 96,33%, соответственно. При применении EPI DWI МРТ вариабельность чувствительности и специфичности составила от 38,29% до 52,61% и от 73,07% до 79,2%, соответственно. Более того, отсутствие достоверной оценки наличия рецидивной и резидуальной холестеатомы, а также низкая (13%) чувствительность при обнаружении холестеатом размером менее 2 мм и наблюдаемая тенденция к некорректной оценке размера холестеатомы – все это факторы, оказавшие существенное воздействие на решение вопроса о необходимости оперативного вмешательства.

Все пациенты имели подтвержденный диагноз «холестеатома» и были подвергнуты хирургическому лечению. После операции у всех пациентов было проведено МРТ исследование в режиме non-EPI DWI с использованием стандартных протоколов исследования.

В результате МРТ в режиме non-EPI DWI были получены следующие данные:

Характеристики сигнала: все пациенты продемонстрировали резко выраженный (n=47; 42,7%), нерезко выраженный (n=39; 35,5%) и гетерогенный гиперинтенсивный сигнал (n=24; 21,8%) на МР-изображениях, полученных в

режиме non-EPI DWI. Эти изменения сигнала указывают на различные типы тканей, включенных в состав холестеатомы, и могут служить важными показателями при диагностике и оценке степени развития холестеатомы. Кроме того, с использованием режима non-EPI DWI на МРТ, удалось диагностировать формирующуюся холестеатому на ранних стадиях заболевания у 14 пациентов (12,8%). Важно отметить, что визуальная оценка показала характерное от умеренного до выраженного ограничение диффузии в области патологического субстрата. С целью подтверждения полученных МРТ данных были проведены гистологические исследования.

Гистологические данные свидетельствовали о наличии формирующейся холестеатомы у всех 14 пациентов.

Таким образом, сочетание визуальных результатов МРТ и гистологических данных имеет решающее значение при диагностике формирующейся холестеатомы на ранних стадиях заболевания и позволяет определить оптимальный план лечения для пациентов.

Ограничение диффузии: при использовании режима non-EPI DWI на МРТ было обнаружено ограничение диффузии внутри холестеатомы у всех исследуемых пациентов (n=110; 100%). Ограничение диффузии может быть связано с наличием микроструктур и компонентов внутри холестеатомы, которые создают барьер для перемещения водорода.

Одно из возможных объяснений ограничения диффузии внутри холестеатомы – это наличие клеточных структур, которые могут препятствовать свободному перемещению водорода. Кроме того, коллагеновые волокна и другие компоненты опухолевой ткани могут создавать препятствия для диффузии молекулы водорода.

Исследование ограничения диффузии в режиме non-EPI DWI на МРТ предоставляет важную информацию о характеристиках холестеатомы. Это помогает в оценке степени развития опухоли и может иметь весомое значимое значение при определении плана лечения для пациентов.

Морфологические изменения: МРТ в режиме non-EPI DWI позволило выявить такие изменения окружающих мягких тканей, такие как деструкцию или деформацию структур среднего и внутреннего уха и ячеек сосцевидного отростка. Эти изменения указывают на проникновение холестеатомы в окружающие структуры и могут влиять на планирование лечения и оценку прогноза.

В отличие от МСКТ, МРТ в режиме non-EPI DWI показала более высокую эффективность в выявлении рецидива и оставшихся клеток холестеатомного матрикса. С помощью МРТ было обнаружено, что рецидив холестеатомы присутствует у всех 15 пациентов (13,6%), у которых он не был диагностирован по данным МСКТ.

Кроме того, МРТ в режиме non-EPI DWI позволила выявить оставшиеся клетки холестеатомного матрикса у всех 7 пациентов (6,4%), у которых они не были обнаружены по данным МСКТ. Это говорит о более высокой чувствительности и специфичности МРТ в выявлении оставшихся клеток холестеатомного матрикса.

Если мы оцениваем по МСКТ положительный диагноз, как наличие 2 и более критериев, то для МСКТ-диагностики холестеатомы после операции показатели чувствительности составляют 86,36% [81,43% - 91,3%], а специфичности 81,82% [79,05% - 84,59%]. На МРТ в режиме non-EPI DWI в данном исследовании получилось чувствительность выше 95,45% [92,46% - 98,45%], чем при МСКТ, однако эта разница не является статистически значимой ( $p=0,3574$ ), а вот по показателям специфичности non-EPI DWI также одолевал МСКТ 96,55% [95,23% - 97,87%], причем статистически значимо ( $p=0,0027$ ).

Таким образом, использование МРТ в режиме non-EPI DWI позволяет более детально визуализировать холестеатому благодаря высокому разрешению и возможности оценки ограничения диффузии в тканях. Это способствует выявлению даже мельчайших изменений в холестеатомном матриксе, что недоступно при использовании метода мультиспиральной компьютерной томографии.

### **3.6. Оценка патологических изменений с помощью МРТ в режиме non-EPI DWI у пациентов с холестеатомой на фоне двигательных артефактов**

Нами также было изучено влияние двигательных артефактов на качество и интерпретацию МРТ-снимков у пациентов с холестеатомой.

При проведении исследования среди педиатрической группы (n=45; 40,9%) возникли двигательные артефакты у 15 пациентов младшего возраста (n=15; 13,6%), которые могли оказать влияние на полученные результаты и интерпретацию снимков.

Двигательные артефакты являются неизбежным явлением при МРТ, особенно у пациентов детского возраста с холестеатомой, которые могут испытывать дискомфорт и неспособность сохранять неподвижность во время исследования. Такие артефакты могут проявляться в виде искажений контуров структур в области исследования или ухудшения разрешения.

Несмотря на наличие двигательных артефактов у пациентов детского возраста, удалось получить информацию о показателях МРТ в режиме non-EPI DWI у пациентов с холестеатомой (Рисунок 14). Двигательные артефакты не помешали наблюдать резко выраженные или нерезко выраженные гиперинтенсивные сигналы на non-EPI DWI, характерные для холестеатомы, несмотря на наличие артефактов в других последовательностях, таких как T1-ВИ, T2-ВИ, DWI и картах ИКД. Гиперинтенсивные сигналы указывали на наличие эпителиальных клеток в опухоли и отражали ее характеристики.

Тем не менее следует отметить, что двигательные артефакты могут повлиять на качество и интерпретацию МРТ-снимков. Возможным решением этой проблемы является использование технических методов и протоколов, направленных на снижение двигательных артефактов. Например, использовать средства фиксации головы и использовать коррекцию движения при обработке изображений.

В заключение необходимо заметить, что оценка показателей МРТ в режиме non-EPI DWI у пациентов с холестеатомой на фоне двигательных артефактов

представляет собой сложную задачу, хотя такие исследования тем не менее позволяют получить информацию о характеристиках холестеатомы.

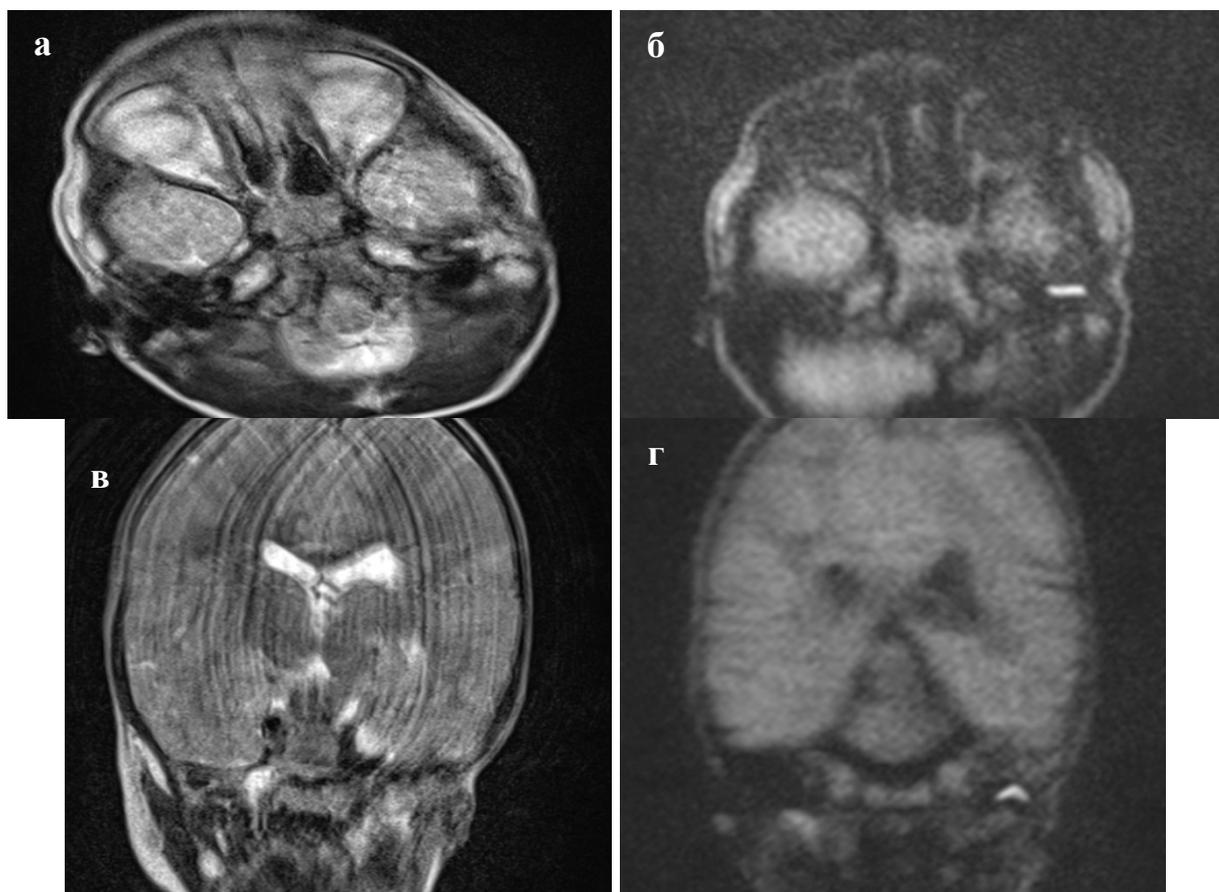


Рисунок 14 – МР-картина холестеатомы при двигательных артефактах. На Т2-ВИ аксиальной и корональной плоскостях отмечается резко выраженные двигательные артефакты, однако на этом фоне на non-EPI DWI отмечается участок ограничения диффузии четкими контурами; а, в – Т2-ВИ; б, г – non-EPI DWI

Следовательно, применение МРТ с последовательности non-EPI DWI способствует снижению влияния двигательных артефактов, существенно не ухудшая качество визуализации диагностических данных.

### **3.7. Оценка патологических изменений с помощью МРТ в режиме non-EPI DWI у пациентов с холестеатомой в течение 10 минут**

В настоящем исследовании было изучено, насколько эффективно и достоверно можно оценить холестеатому и ее характеристики в условиях

ограниченного времени, соответствующего стандартному времени МРТ-исследования.

В исследовании были включены пациенты с подтвержденным диагнозом холестеатомы, которым МРТ проводилась в режиме non-EPI DWI с ограничением времени до 10 минут. Данный временной интервал был выбран с учетом реалий клинической практики, где эффективное использование времени и максимальная информативность результатов являются критически важными факторами.

В результате исследования было установлено, что оценка показателей МРТ в режиме non-EPI DWI у пациентов с холестеатомой в течение 10 минут достаточно эффективна и достоверна. Диффузионно-взвешенные изображения, полученные в течение данного временного интервала, позволяют визуализировать и анализировать изменения в диффузии молекул внутри тканей, что помогает в определении наличия и характеристик холестеатомы.

Однако следует отметить, что ограничение времени до 10 минут может снизить возможность детального анализа и интерпретации МРТ-снимков в режиме non-EPI DWI. В случаях, когда необходимо более подробное изучение холестеатомы, вероятно, потребуется дополнительное сканирование или использование других методов исследования, таких как МСКТ и МРТ, что потребует занимать больше времени.

Оценка показателей МРТ в режиме non-EPI DWI у пациентов с холестеатомой в течение 10 минут представляет собой эффективный и достоверный метод для диагностики и оценки характеристик холестеатомы в условиях ограниченного времени. Однако в некоторых случаях может потребоваться дополнительное время или применение дополнительных методов для более детального изучения холестеатомы и ее окружающих тканей.

В данном исследовании из 110 пациентов 45 пациентов составляли педиатрическую группу (40,9%). В связи с проведением МРТ у детей младшего возраста в период сна, 7 пациентов (15,6%) из этой группы проявили двигательные артефакты, что затруднило интерпретацию результатов МРТ исследования. Эти двигательные артефакты снизили информативность

исследования. Тем не менее, при повторном исследовании использовался только протокол non-EPI DWI из-за ограниченного времени, и это позволило обнаружить МР-признаки холестеатомы (Рисунок 15).

Дополнительно, в некоторых случаях из взрослой группы также был использован указанный протокол. Это связано с тем, что данные пациенты проходили обследование в других медицинских учреждениях, где не было возможности провести МРТ височных костей с методикой non-EPI DWI.

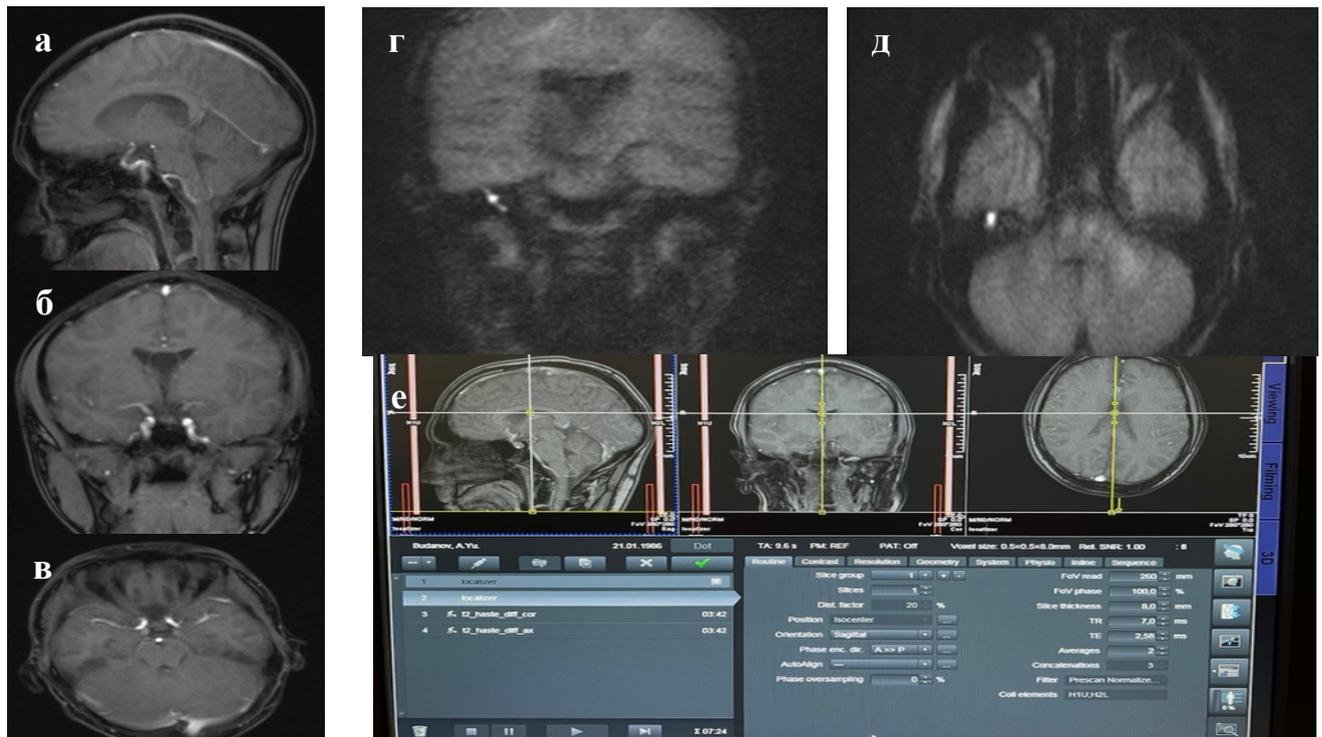


Рисунок 15 – МР-картина холестеатомы

а-в – локалайзер в трех плоскостях, г – non-EPI DWI в корональной плоскости, д – non-EPI DWI в аксиальной плоскости, е – интерфейс рабочей станции

Таким образом, анализ снимков МРТ в режиме non-EPI DWI в условиях ограниченного времени до 10 минут позволяет эффективно и достоверно диагностировать холестеатому среднего уха.

### 3.8. Оценка размеров и распространенность холестеатомы

В рамках данного исследования была проведена обширная оценка размеров и распространенности холестеатомы у 110 (100%) пациентов в диагностике и

мониторинге холестеатомы. Анализируя полученные данные, было обнаружено значительное разнообразие в размерах холестеатомы, которые колебались от минимальных значений 1,5-2 мм до максимальных значений до 50 мм. Этот широкий диапазон размеров подчеркивает вариативность и индивидуальные особенности развития холестеатомы у пациентов с данной патологией.

Интересным аспектом данного исследования является использование МРТ в качестве основного метода диагностики для оценки мельчайших размеров холестеатомы и формирующихся холестеатом. МРТ обладает высоким разрешением, которое позволяет более точно визуализировать даже маленькие образования – от 1,5 мм. В данном исследовании удалось обнаружить формирующиеся холестеатомы у 21 пациента (19,1%). Необходимо подчеркнуть важность этой особенности МРТ, так как раннее выявление и точная оценка размеров холестеатомы играют решающую роль в планировании лечения и прогнозировании исходов для пациентов.

Методика МРТ в режиме non-EPI DWI представляет собой важный инструмент для диагностики и мониторинга холестеатомы. Она позволяет оценить не только размеры образования, но и его распространенность в окружающих тканях. Гиперинтенсивный сигнал, получаемый в режиме non-EPI DWI, может свидетельствовать о наличии холестеатомы и помочь в дифференциальной диагностике с другими образованиями.

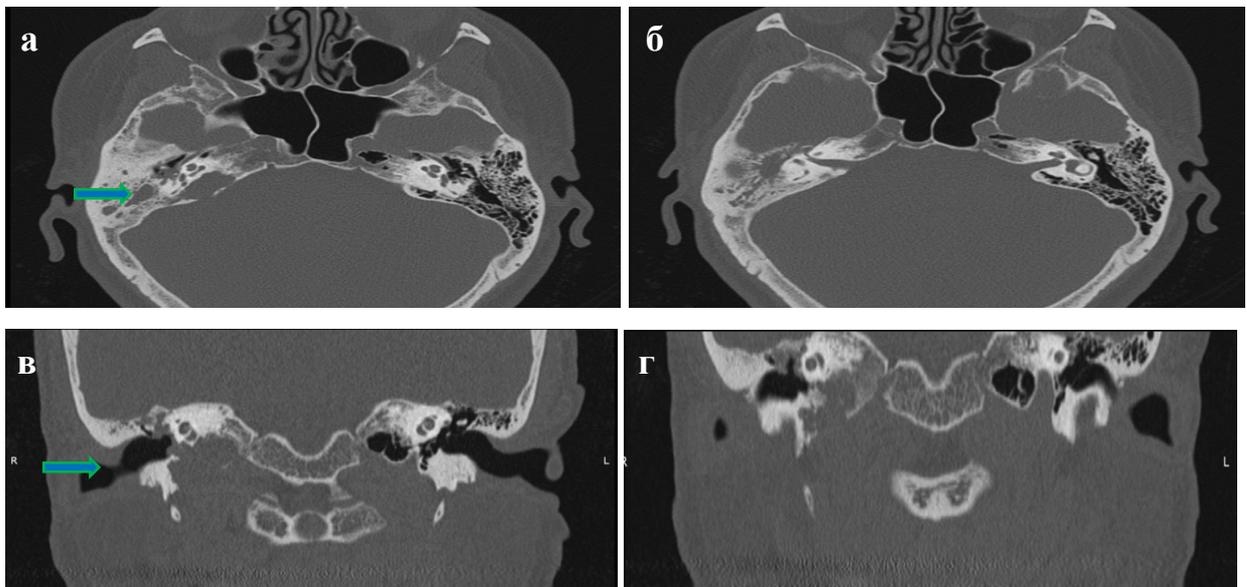
Важно отметить, что полученные результаты подчеркивают ограниченные возможности МСКТ в выявлении рецидивов и оставшихся клеток холестеатомного матрикса. МСКТ не всегда позволяет обнаружить патологического изменения и отличить их от окружающих тканей аналогичной плотности, таких как рубцовая ткань и грануляции. Хотя МСКТ можно использовать для динамического мониторинга роста массы, ее способность точно определять размер и характеристики холестеатомы ограничена.

В исследовании также обратилось внимание на необходимость дифференцировать рецидивирующую холестеатому от сохранившихся клеток стромы холестеатомы. При возникновении подозрений на рецидив холестеатомы

следует отметить присутствие стойкой несцепившейся перфорации неотимпанальной перепонки, периодические выделения из барабанной камеры и появление прогрессирующей слуховой утраты в послеоперационном периоде. До недавнего времени выявить рецидив холестеатомы можно было лишь при проведении хирургической процедуры, если пациент не предъявлял жалоб.

Однако, МРТ в режиме non-EPI DWI может стать альтернативным методом для диагностики рецидива и резидуальной холестеатомы, что особенно ценно для пациентов, не желающих повторно подвергаться хирургическому вмешательству (Рисунок 16).

Полученные результаты подтверждают, что МРТ в режиме non-EPI DWI является неотъемлемой частью и незаменимым инструментом в диагностике и мониторинге холестеатомы. Она обладает способностью обнаруживать как холестеатомы минимальных размеров, так и в стадии формирования. Благодаря этому МРТ позволяет более точно определить стадию и характеристики заболевания, а также принять соответствующие меры по лечению и контролю пациентов.



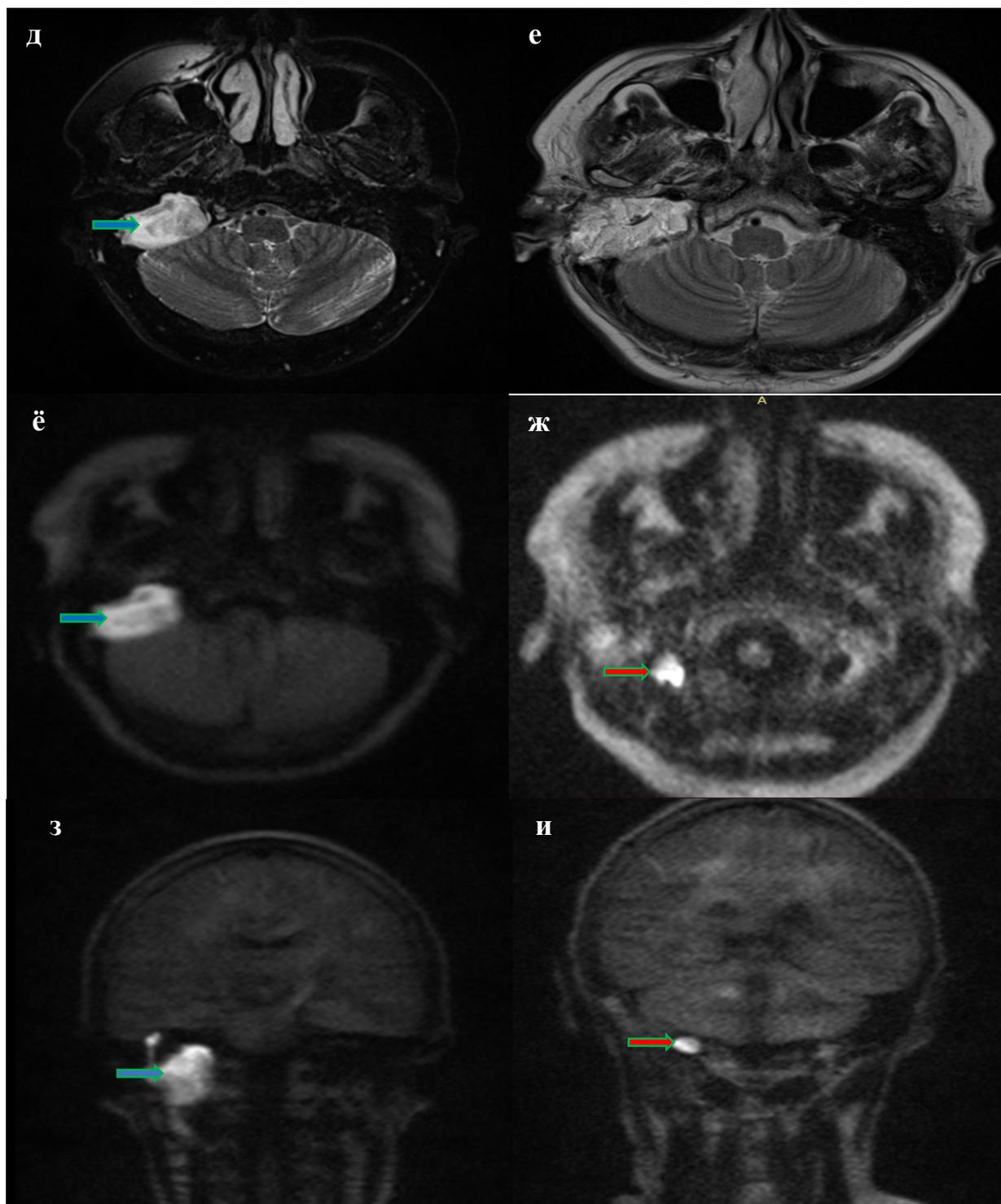


Рисунок 16 – Сравнение до и после операционных МСКТ (а-г) и МРТ (д-и)  
 а, в – перед операционная МСКТ, б, г – постоперационная МСКТ, д, ё, з – перед  
 операционная МРТ, е, ж, и – постоперационная МРТ

На предоперационных изображениях отмечается участок холестеатомы (синие стрелки), на постоперационных операциях выявляется участок рецидивирующей холестеатомы (красные стрелки). Дифференциация рецидивирующей холестеатомы от воспалительных изменений на МСКТ затруднена из-за наличия постоперационной полости, однако на МРТ в режиме non-EPI DWI участок рецидивирующей холестеатомы четко визуализируется

Таким образом, использованный протокол МРТ в режиме non-EPI DWI позволил диагностировать резидуальные и рецидивирующие холестеатомы размером от 1,5 мм, что превзошло данные других исследований, в которых минимальный размер обнаруженной холестеатомы составлял 2 мм.

### **3.9. Анализ и сравнение диагностической эффективности методов лучевой диагностики**

В ходе проведенного исследования были получены результаты анализа, в котором сравнивались два метода лучевой диагностики – МРТ и МСКТ с целью для оценки холестеатомы у 110 пациентов (100%), показали, что размеры холестеатомы варьировались от 1,5 до 50 мм. Необходимо отметить, что МРТ была очень чувствительна в выявлении даже маленьких образований холестеатомы, что подтверждает ее эффективность в диагностике этого заболевания.

С другой стороны, МСКТ, несмотря на широкое использование в диагностике холестеатомы, оказалась менее эффективной в выявлении рецидивов и остаточных клеток холестеатомного матрикса, что связано диагностическими ограничениями МСКТ, такими как визуализация и дифференциальная диагностика мягкотканых структур, также с ограничением визуализации небольших образований на фоне воспалительных изменений как в предоперационном, так и в постоперационном периоде.

МРТ в режиме non-EPI DWI в свою очередь показала более высокую диагностическую эффективность. Этот метод измеряет движение водородных молекул в тканях и способен обнаружить даже малейшие изменения с признаками холестеатомы. Благодаря этому, МРТ в режиме non-EPI DWI удалось добиться более точной идентификации рецидивов и остаточных клеток холестеатомного матрикса.

Стоит отметить, что МРТ в режиме non-EPI DWI оказалась эффективной в выявлении рецидивов и остаточных холестеатом: у 15 пациентов (13,6%), была

выявлена рецидивирующая холестеатома, и 7 пациентов (6,4%) – резидуальная форма. Полученные нами данные результаты подтверждает преимущество данного метода в диагностике холестеатомных образований до 1,5 мм в диаметре, в выявлении рецидивов и резидуальных холестеатом.

В рамках данного исследования еще одной важной задачей являлась дифференциальная диагностика холестеатомы и других образований. МРТ в режиме non-EPI DWI показала высокую специфичность и чувствительность в дифференциальной диагностике холестеатомы и холестериновой гранулемы, что позволило выбрать оптимальный хирургический метод лечения.

Из анализа результатов МСКТ было обнаружено 80 случаев холестеатом у пациентов (72,7%) с подозрением на холестеатому. Однако после проведения МРТ количество обнаруженных холестеатом увеличилось до 110 пациентов (100%). Это подчеркивает более высокую чувствительность МРТ в диагностике холестеатомы по сравнению с МСКТ.

При использовании различных режимов МРТ, таких как T1-ВИ, T2-ВИ, EPI DWI и non-EPI DWI, удалось более точно определить наличие холестеатомы и провести дифференциальную диагностику с другими образованиями. В режимах T2-ВИ и DWI b-1000 наблюдался гипер- или гетерогенный гиперинтенсивный сигнал, который служил дополнительным подтверждением наличия холестеатомы. Это позволило получить более надежные результаты и улучшить точность диагностики холестеатомы при помощи МРТ.

Важность точной диагностики при рецидиве холестеатомы трудно переоценить, ведь при обнаружении рецидива объем операции может варьироваться в зависимости от клинической ситуации. В некоторых случаях достаточно удалить холестеатомную кисту в оболочке, в то время как в других случаях может потребоваться более широкая операция, такая как аттикоантромастотомия с удалением задней стенки. Точная диагностика рецидива холестеатомы с помощью МРТ позволяет определить оптимальный объем операции и достичь наилучших клинических результатов.

Таким образом, результаты сравнительного анализа МСКТ и МРТ свидетельствуют о преимуществе МРТ в диагностике холестеатомы. Более высокая чувствительность МРТ позволяет обнаружить больше случаев холестеатомы и определить ее размеры с более высокой точностью. Эти данные имеют важное значение и являются фундаментальными при планировании лечения и прогнозирования исходов у пациентов.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Холестеатома среднего уха является частым патологическим образованием, встречающееся в 3 случаях на 100 000 детей и в 9,2 случаях на 100 000 взрослых [4, 65]. Данные за распространенность холестеатомы разнятся. Tos M. в 2013 году отметил, что частота возникновения холестеатомы среди детского возраста составляет около 3%, среди взрослого населения выше – 12,6%. Всего в мире по разным оценкам данным заболеванием страдает не менее 5 миллионов людей в мире [53]. Наиболее часто подвержено население до 50 лет, что значимо влияет на социально-экономическую среду, ухудшает качество жизни пациента и может приводить к инвалидизации.

В настоящее время существует несколько классификаций холестеатомы, однако наиболее используемая представлена обществами The European Academy of Otolology and Neurotology (EAONO) и Japanese Otological Society (JOS). Среди холестеатом выделяют врожденную, приобретенную и неклассифицируемые. Приобретенная разделяется на холестеатому, развивающаяся из ретракционного кармана ненатянутой или натянутой части барабанной перепонки и не связанную с формированием ретракционного кармана [23, 39].

Холестеатома наиболее часто сопровождает хронический гнойный средний отит и наблюдается у 36% пациентов с ушной перфорацией и у 4% без перфорации [42, 142, 144]. При этом безболезненная оторея наблюдается у большинства пациентов (66,5%), снижение слуха и появление шума в ушах – 23,3%. При отсутствии своевременного хирургического лечения холестеатома способна разрушать костные структуры среднего и внутреннего уха и клеток сосцевидного отростка, что приводит к ухудшению слуха и риску отогенных и внутричерепных осложнений (тромбоз венозных синусов, разрушение крыши барабанной полости и воспаление оболочек головного мозга) [90, 139]. Поэтому на сегодняшний день совершенствование методов лучевой диагностики холестеатомы представляет собой одну из наиболее актуальных целей.

В рамках предпринятого исследования для достижения вышепредставленной цели мы определили следующие задачи:

1. Разработать протокол магнитно-резонансной томографии височных костей в диагностике холестеатомы.
2. Сравнить диагностическую эффективность МРТ в режиме non-EPI DWI с результатами других режимов исследования и данными МСКТ височных костей в диагностике и мониторинге холестеатомы.
3. Разработать лучевые критерии дифференциальной диагностики холестеатомы с постоперационными рубцовыми и воспалительными изменениями.
4. Разработать алгоритм мониторинга постоперационных рецидивов холестеатомы с помощью лучевых методов диагностики.

В исследовании приняли участие 110 человек всех возрастных групп, из которых в педиатрическую группу вошло 45 человек возрастом от 1 до 18 лет и 65 человек от 18 до 96 лет. Средний возраст составил – 29,7 лет.

В исследование включались дети от 1 до 18 лет; взрослые старше 18 лет с подозрением на холестеатому и установленный диагноз холестеатомы.

Не включались в исследование пациенты, имеющие абсолютные противопоказания к проведению МРТ.

Пациенты, не соответствующие следующим критериям, были исключены:

1. Выявление по данным патоморфологического исследования иных патологий;
2. Отказ от участия в исследовании и отзыв информационного согласия;
3. Нарушения пациентом процедур протокола исследования и/или режима лечебного учреждения.

Абсолютными противопоказаниями к проведению МРТ обследования являлись: ферромагнитных имплантатов, эндоваскулярных стентов, кардиостимуляторов, внутренние слуховые аппараты, которые могут привести к искажению изображения и повреждению устройства, а также наличие металлических пластин после хирургических вмешательств, сосудистых зажимов

и острых металлических осколков в теле или других опасных объектов, которые могут быть магнетизированы и вызвать травму. Относительные ограничения, в свою очередь, связывались с возникновением сильной боли и ощущением клаустрофобии (психологические противопоказания).

Учитывая юридические права, все пациенты заполняли лист добровольного информационного согласия.

Были определены основные показания для проведения МРТ в рамках данного исследования:

1. Обнаружение холестеатомы впервые у пациента.
2. Представление частоты встречаемости холестеатомы в барабанной полости.
3. Выявление различий между разными образованиями в среднем ухе при проведении дифференциальной диагностики.
4. Изучение эволюции изменений после выполненного хирургического вмешательства для лечения холестеатомы.
5. Целью динамического наблюдения за пациентами является раннее выявление любого потенциального рецидива холестеатомы, до того, как он станет клинически очевидным, после хирургического и комбинированного лечения.

Были проанализированы данные обследования всех 110 пациентов. В 69 случаях холестеатома локализовывалась в эпитимпануме, в 46,6% в сосцевидном отростке. Реже холестеатома распространялась на мезотимпанум сосцевидные ячейки – 29,1% и 16,4% пациентов. В гипотимпануме холестеатома была обнаружена лишь у 15 пациентов, что составляет 13,6% от всех пациентов. Таким образом, основное место локализации холестеатомы можно считать эпитимпанум и сосцевидный отросток, что также наблюдается согласно данным международных исследований.

Двустороннее поражение холестеатомными массами было обнаружено в 6,4% случаев, одностороннее поражение было распределено близко к равному – справа – 49,1%, слева – 44,5%.

В рамках данного исследования был выработан алгоритм обследования пациентов с подозрением на холестеатому.

На первом этапе обследования, согласно плану, все пациенты прошли консультацию оториноларинголога и аудиометрическое исследование. На этапе лучевой диагностики проводились МСКТ, МРТ височных костей в стандартных режимах T1-ВИ, T2-ВИ, EPI DWI и в режиме non-EPI DWI. В последующем пациент консультировался повторно оториноларингологом для подбора оптимального плана лечения, который включал хирургическое вмешательство для удаления холестеатомы и восстановления функции слуха.

После проведенной операции всем пациентам через 6 месяцев проводились повторные МСКТ и МРТ исследование в режиме non-EPI DWI.

Во время исследования при каждом сеансе обследования проводилась оценка локализации, распространенности патологического процесса среднего уха, деформации костей лицевого скелета и основания черепа.

Для оценки эффективности диагностики холестеатомы по данным МСКТ использовались следующие критерии:

- 1) преимущественное расположение в эпитимпануме, пространстве Пруссака;
- 2) дефекты латеральной стенки аттика, крыши барабанной полости на фоне прилежащего мягкотканного содержимого;
- 3) при тотальном заполнении – множественные участки деструкции прилежащих костных стенок, слуховых косточек.

По сравнению со вторым и третьим критерием, первый критерий показал наибольшие показатели чувствительности – 90% против 86% и 54%, соответственно. Специфичность во всех случаях критериев значимо не отличалась и была низкой – для 1 критерия – 68%, для 2 критерия – 69% и 62,5% для третьего критерия. Точность среди всех критериев также значимо не отличалась – 72% для первого и второго критерия, 60% – для третьего. Общие показатели для двух и более критериев показали чувствительность в 86%, специфичность – 69% и точность – 82%.

В исследовании Masahiro Takahashi et al. (2022) при диагностике холестеатомы по данным МСКТ наблюдались результаты несколько ниже.

Средняя точность составляла около 73,41%, чувствительность – 83,17%, специфичность – 64,13% [125].

В настоящее время проведение МСКТ обязательно при хроническом среднем отите и является значимым методом диагностики, дополняющим клиническую картину. МСКТ широко применяется с тонкими срезами по 0,5 мм или 0,625 мм и обладает высокой чувствительностью позволяя визуализировать мягкотканые образования с четкими контурами и деструкцию прилежащих костных структур, в том числе и слуховые косточки (молоточек, наковальню и стремечко). В нашем исследовании, пациенты с ранней стадией холестеатомы составляли 37,3%, от общего количества. В данных случаях признаков разрушения костных структур не наблюдалось. У 62,7% пациентов отмечались признаки разрушения костных структур уха, которые также были подтверждены интраоперационно. Данные результаты позволяют подчеркнуть важность проведения МСКТ для оценки анатомии височных костей для планирования объема хирургического вмешательства и ведения пациента на постоперационном периоде.

Однако в полости среднего уха возможно нахождение рубцовой ткани, пластического аутоматериала, грануляций и холестеатомы как в предоперационном, так и в постоперационном периоде и данный метод не обеспечивает возможность проведение дифференциальной диагностики данных тканей, обладая низкой специфичностью, поскольку данные ткани имеют схожую плотность [8].

Во второй части исследования проводилась оценка эффективности МРТ методов. Для этого были сформированы четыре протокола исследования височных костей:

Первый протокол включал несколько импульсных последовательностей, предназначенных для получения различных типов изображений. Эти изображения включали T2-ВИ в двух перпендикулярных плоскостях, а также в последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани (FatSat) и с применением T2-ВИ DarkFluid для подавления сигнала от жидкости. Кроме того,

были включены T1-ВИ и не-эхопланарное диффузионно-взвешенное изображение (non-EPI DWI) в двух перпендикулярных плоскостях.

Протокол 2, который входил в состав первого протокола, дополнительно включал в себя эхопланарное диффузионно-взвешенные изображения (EPI DWI), проведенные в двух перпендикулярных плоскостях.

Протокол 3 был добавлен к первому протоколу и включал T2-ВИ CISS 3D.

Протокол 4 предусматривал выполнение T1-ВИ с внутривенным введением контрастного препарата в дополнение к импульсной последовательности первого протокола.

Таким образом, поиск патологических МР-признаков холестеатомы был основан на анализе четырех блоков данных:

1. Данных non-EPI DWI для оценки «нативной» информации.
2. Данных DWI с измерением коэффициента диффузии на картах ИКД.
3. Анализ 3D-данных на T2-ВИ CISS.
4. Исследование характера и степени накопления контрастного вещества.

Согласно первому протоколу, были обследованы все 110 пациентов. Дополнительно по второй протоколу были проведены 12 из них, по третьему – 83 пациента, четвертому – 3 пациента.

Морфологическое подтверждение получили 106 пациентов из 110. У 4 пациентов был выявлен ложноположительный результат. Среди них у троих пациентов по морфологическим данным обнаружена холестеариновая гранулема, у 1 пациента – патологическое отделяемое при хроническом гнойном среднем отите.

После проведенной операции всем пациентам через 6 месяцев проводились повторные МСКТ и МРТ исследование в режиме non-EPI DWI.

По результатам нашего исследования в послеоперационном мониторинге у 22 (20%) пациентов выявлена рекуррентная или резидуальная холестеатома.

МРТ в режимах T2-ВИ, T1-ВИ и EPI DWI показала себя неэффективной для диагностики холестеатомы, поскольку чувствительность данных методов по сравнению с МСКТ височных костей в среднем не достигала 45%. Также у

данных режимов отсутствовали возможности достоверной оценки рецидивной и резидуальной холестеатом, что является важным аспектом для решения об оперативном вмешательстве.

МРТ в режиме non-EPI DWI наоборот показала себя наиболее информативным и специфичным методом. Чувствительность достигала 98%, средняя – 95,45% (95% ДИ: 92,46% - 98,45%), специфичность – 96,55% (95% ДИ: 95,23% - 97,87%) и точность – 96,33% (95% ДИ: 95,12% - 97,54%) ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 17). Данные результаты согласуются с результатами международных исследований, однако наши результаты несколько выше. Например, в исследованиях Ayache D. et al. (2005) и Williams M. T. et al. (2003), чувствительность и специфичность составили около 90% и 92-100% [72, 156]. В систематическом анализе Muzaffar J. et al. non-EPI DWI показывал также несколько ниже значения – 89,79% и 94,57%. Чувствительность данного метода в исследовании Степановой Е.А. и соавт. (2014) была такая же, как и в нашем исследовании – 96%, однако специфичность была ниже – 84% [38]. Данную разницу подчеркивает эффективность нашего оптимизированного протокола и алгоритма обследования пациентов для диагностики холестеатомы.

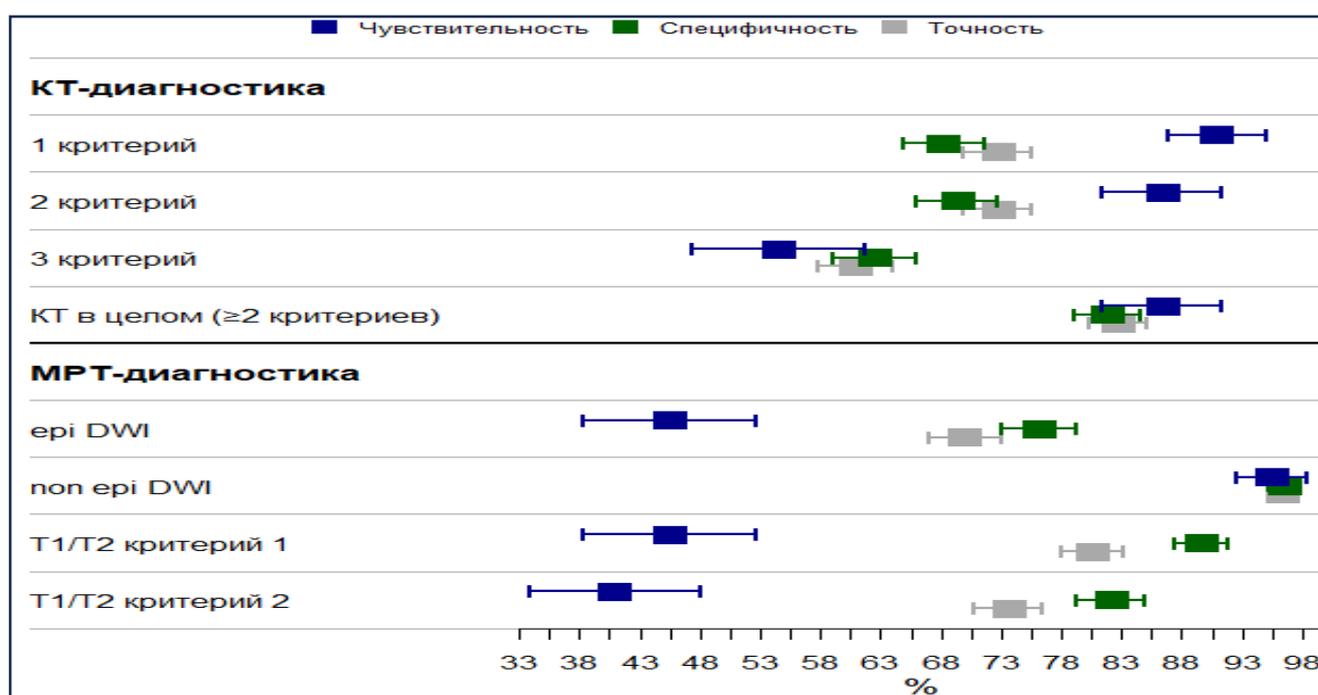


Рисунок 17 – Форест-диаграмма диагностических характеристик МСКТ и МРТ-диагностики по отношению к выявлению рецидива холестеатомы

В сравнении с МСКТ височных костей МРТ в режиме non-EPI DWI показал значительно большую эффективность по всем показателям. Учитывая, что для МСКТ при оценке 2 и более критериев, описанных выше, а при МРТ-диагностике определяющим режимом являлся non-EPI DWI, можно сделать вывод, что МСКТ-диагностика статистически не значимо уступает МРТ-диагностике рецидива холестеатомы в чувствительности (86,36% 95% ДИ: 81,43% - 91,3% для МСКТ против 95,45% 95% ДИ: 92,46% - 98,45% для МРТ,  $p=0,6069$ ), но статистически значимо уступает в показателях специфичности (81,82% 95% ДИ: 79,05% - 84,59% при МСКТ против 96,55% 95% ДИ: 95,23% - 97,87% при МРТ,  $p=0,0027$ ) и точности (82,73% 95% ДИ: 80,3% - 85,16% при МСКТ против 96,33% 95% ДИ: 95,12% - 97,54% при МРТ,  $p = 0,0051$ ; (Таблица 13)).

Таблица 13 – Диагностические характеристики МСКТ и МРТ-диагностики по отношению к выявлению рецидива холестеатомы

Критерии	ИП	ЛО	ЛП	ИО	Чувствительность	Специфичность	Точность
	Абс. (n)				Отн., % [95% ДИ]		
<b>МСКТ-диагностика</b>							
1 критерий	20	2	28	60	90,91% [86,78% - 95,04%]	68,18% [64,83% - 71,53%]	72,73% [69,86% - 75,59%]
2 критерий	19	3	27	61	86,36% [81,43% - 91,30%]	69,32% [66,00% - 72,63%]	72,73% [69,86% - 75,59%]
3 критерий	12	10	33	55	54,55% [47,39% - 61,71%]	62,50% [59,02% - 65,98%]	60,91% [57,77% - 64,05%]
КТ в целом ( $\geq 2$ критериев)	19	3	16	72	86,36% [81,43% - 91,30%]	81,82% [79,05% - 84,59%]	82,73% [80,30% - 85,16%]
<b>МРТ-диагностика</b>							
EPI DWI	10	12	21	67	45,45% [38,29% - 52,61%]	76,14% [73,07% - 79,20%]	70,00% [67,05% - 72,95%]
non-EPI DWI	21	1	3	84	95,45% [92,46% - 98,45%]	96,55% [95,23% - 97,87%]	96,33% [95,12% - 97,54%]
T1-/T2-ВИ критерий 1	10	12	9	77	45,45% [38,29% - 52,61%]	89,53% [87,31% - 91,76%]	80,56% [77,99% - 83,12%]
T1-/T2-ВИ критерий 2	9	13	15	69	40,91% [33,84% - 47,98%]	82,14% [79,32% - 84,96%]	73,58% [70,70% - 76,47%]

Примечания: ИП – истинно положительные, ЛО – ложно отрицательные, ЛП – ложно положительные, ИО – истинно отрицательные

При использовании различных режимов МРТ, таких как T1-ВИ, T2-ВИ, EPI DWI и non-EPI DWI, нам удалось более точно определить наличие холестеатомы и провести дифференциальную диагностику с другими образованиями благодаря разнице выраженности сигнала на МР-изображениях у всех пациентов с холестеатомой. В режимах T2-ВИ и DWI b-1000 у 47 пациентов (42,7%) наблюдался резко выраженный сигнал, нерезко выраженный у 39 пациентов (35,5%) и гетерогенный гиперинтенсивный у 24 пациентов (21,8%), которые служили дополнительным подтверждением наличия холестеатомы. Данные сигналы указывали на наличие различных типов тканей, имеющих разную степень водородного сигнала, например, присутствие в холестеатоме холестерина, кератина и воспалительных компонентов. Гиперинтенсивные сигналы позволяют использовать данный метод для дифференциальной диагностики.

Данная разница может быть также связана с тем, что при проведении повторных исследований через 6 месяцев после проведенного оперативного лечения при МСКТ височных костей ни у одного из обследованных пациентов не было выявлено резидуальной и рецидивирующей холестеатомы. При МРТ в режиме non-EPI DWI у 15 пациентов (13,6%) был выявлен рецидив холестеатомы, а у 7 пациентов (6,4%) были обнаружены заполненные клетки сосцевидного отростка холестеатомным матриксом.

Также у 8 пациентов (7,3%), направленные к нам с подозрением на наличие холестериновой гранулемой. При помощи МРТ в режиме non-EPI DWI была успешно проведена дифференциальная диагностика и диагностирована холестеатома, что также было подтверждено на послеоперационном этапе по данным гистологического заключения. Однако у трех пациентов из 110 обследованных пациентов, которые по данным МРТ была диагностирована холестеатома, но морфологически была подтверждена холестериновая гранулема.

После хирургического удаления холестеатомы возможно появление рецидива холестеатомы или при не полном вскрытии антрума и сосцевидного отростка – оставление части клеток с патологическим содержимым – резидуальная

холестеатома. Частота данных видов холестеатомы наблюдается от 5% до 15% и может достигать 61% в некоторых случаях [146]. Резидуальная холестеатома возникает из-за недостатков проведения оперативного вмешательства, недостаточного вскрытия барабанной полости, особенно в области эпитимпанального пространства и сосцевидного отростка. Рецидив возникает при реформировании ретракционного кармана барабанной перепонки, повторных перфорациях барабанной перепонки и клеточной миграции эпидермальных клеток из наружного слухового прохода в барабанную полость [129]. Потенциальные клинические последствия такой холестеатомы аналогичны последствиям первичного поражения: снижение слуха, разрушение костных структур и возникновение внутричерепных осложнений, менингит, абсцесс головного мозга и лабиринтит. Ранее в литературе сообщалось о большом количестве ложноположительных результатах, поэтому в оториноларингологической практике проводится повторная ревизионная операция для диагностики резидуальной или рецидивирующей холестеатомы в течение 1 года после первичной операции.

В большинстве случаев перед проведением ревизионной операции проводится МСКТ височных костей, а не МРТ в non-EPI DWI режиме. При МСКТ оценивались изменения костной ткани, эрозии косточек и канала лицевого нерва, лабиринтной системы или барабанной перепонки. Однако наличием аутоотрансплантированного материала, послеоперационных рубцов и различных возможных жидкостей в среднем ухе данный метод может быть не достоверным, в отличие от МРТ в non-EPI DWI режиме.

В мировой литературе, в исследовании Roman D. Laske et al. была продемонстрирована высокая прогностическая ценность МРТ в non-EPI DWI режиме для диагностики рецидивной холестеатомы на уровне 98,5% [149, 137]. Систематический обзор, проведенный Egmond Sylvia L. Van et al. показал чувствительность данного метода на постоперационном этапе в 80-82% и специфичность 90-100%, что также подчёркивает его высокую актуальность [49]. В исследовании Dremmen M. H. G. et al. (2012) была также показана высокая

прогностическая ценность для выявления холестеатомы в 93%. В данном исследовании предполагалось, что трансплантированный жир в послеоперационной полости может показывать повышенную интенсивность МРТ сигнала, что может привести к ложноположительным результатам при диагностике остаточной холестеатомы [145]. В нашем исследовании данного феномена не наблюдалось. Трансплантационный жир благодаря высокой разрешающей способности МРТ поддается дифференциальной диагностике и не вызывал затруднений в диагностике.

Важно отметить, что МРТ в режиме non-EPI DWI позволяет проводить дифференциальную диагностику без введения внутривенного контраста, что значительно сокращает расходы на проведение исследования, повышает безопасность для пациента, поскольку отсутствует риск аллергоподобных реакций, нефротоксичности и тому подобное, а также не увеличивает время проведения исследования.

Данные результаты исследования показывают, что проведение МСКТ нецелесообразно для постоперационной диагностики рецидива холестеатомы или визуализации резидуальной холестеатомы. МРТ в режиме non-EPI DWI показал высокую эффективность, позволяет точно визуализировать холестеатому из-за высокого разрешения и возможности оценки ограничения диффузии в тканях, что позволяет идентифицировать даже небольшие изменения в холестеатомном матриксе.

Для обнаружения даже мельчайших патологических очагов холестеатомы была разработана процедура проведения МРТ, которая включала в себя получение трех взаимно перпендикулярных плоскостей (сагиттальной, коронарной и аксиальной). Эти плоскости впоследствии применялись для маркировки основных диагностических импульсных последовательностей.

В сагиттальной плоскости T1- и T2-взвешенные изображения с толщиной среза (ST) 5 мм и полем обзора (FOV) 22 см и 23 см соответственно были использованы. Область исследования включала в себя всю зону мосто-мозжечкового угла и височных костей. Оценка наружного слухового прохода и

среднего уха проводилась с использованием T2-взвешенных изображений в коронарной плоскости с толщиной среза 4 мм и FOV 20 см. Также в T2-взвешенных изображениях применялось подавление сигнала от жировой ткани (Fat Sat) с FOV 7 см и толщиной среза 4 мм, а также подавление сигнала от жидкости (Dark Fluid) с тем же FOV.

Non-EPI DWI в аксиальной плоскости с толщиной среза 3 мм и FOV 22 см в область мосто-мозжечкового угла в нашем исследовании проводилось с фактором диффузии (b) равным  $1000 \text{ с/мм}^2$  (FOV = 22 см, ST = 3 мм). Неэхопланарное диффузионно-взвешенное изображение в коронарной плоскости с разметкой также включало фактор диффузии (b) равный  $1000 \text{ с/мм}^2$  (FOV = 22 см, ST = 3 мм).

За время всего исследования были диагностированы холестеатомы от 1,5 мм до 5 мм. Благодаря вышеописанному методу впервые была диагностирована холестеатома размером 1,5 мм. Также необходимо отметить, что удалось обнаружить формирующуюся холестеатому у 21 пациента (19,1%), что также было подтверждено гистологическим исследованием, в результате которого были обнаружены: аномальное размножение клеток, образование грануляционной ткани и наличие эпителиальных кист. Ayache D. et al. (2005) и Williams M. T. et al. (2003) в своих исследованиях отмечали выявление холестеатом размером более 3 мм [72, 156]. Ранее близко похожие результаты с данным исследованием удалось достичь исследователям De Foer B. et al. (2008) для МРТ в режиме non EPI-DWI с чувствительностью 90% и специфичностью 100% для холестеатом размером от 2 мм до 6 мм [73]. Другие режимы МРТ не позволяют диагностировать холестеатому размером менее 5 мм и для EPI-DWI менее 2,5 мм [71, 151, 127, 128].

Обнаружение холестеатомы на ранних стадиях формирования, рецидивирования или обнаружение остаточной холестеатомы после оперативного лечения является одной из самых важных задач на послеоперационном этапе. Данные обнаружения играют решающую роль в планировании лечения и прогнозирования исходов для пациентов.

МСКТ височных костей оказалась крайне низкоинформативной на постоперационном этапе и может быть полезна только при обнаружении и динамическом наблюдении крупных образований, но ограничена для визуализации небольших образований. Важно отметить, что в ранее проведенных исследованиях Tierney P. et al. (1999) также отмечались низкие показатели чувствительности и специфичности МСКТ для диагностики рецидивной холестеатомы в 42,9% и 48,3% соответственно, что давало прогностическую ценность в 28,6% [52]. Несколько большие показатели отмечались в исследовании Giovanni Foti и соавт. где сравнили двухэнергетическое КТ (ДЭКТ) височных костей и МРТ у пациентов с резидуальной холестеатомой и последующим подтверждением диагноза при повторной ревизионной операции и морфологическим исследованием. Чувствительность, специфичность и точность МРТ и ДЭКТ составили 93,7, 87,5 и 91,6% и 87,5, 87,5 и 87,5%, соответственно. Цифры ДЭКТ значительно различались между положительными (в среднем 57,6 НУ, диапазон - 65, 112 НУ) и отрицательными случаями (в среднем 5,4 НУ, диапазон - 100, 66 НУ) с  $p < 0,001$ . Согласованность между наблюдателями и внутри наблюдателей составила  $k = 0,87$  и  $k = 0,83$  соответственно [91].

Данный аспект важен в рамках показаний для проведения повторной ревизионной операций, которое подразумевает повторное ревизионное вмешательство на ранее оперированное ухо в течение 6-12 месяцев [1, 113]. Единственные признаки возможные для определения рецидива холестеатомы по данным МСКТ являются наличие мягкотканого образования и кариозные изменения стенок послеоперационной области, что крайне неспецифично, учитывая плохую дифференциальную способность данного метода и предшествующее оперативное лечение [3, 9, 25, 98].

В данном исследовании МРТ в режиме non-EPI DWI позволил со 96,3% точностью определить рецидив холестеатомы, остаточную холестеатому и формирующуюся холестеатому размером до 1,5 мм, что является одним из наилучших результатов по сравнению с результатами, описанными в международных исследованиях [75, 85, 107, 113, 117].

Данная диагностическая точность и способность различать послеоперационные грануляции и рецидивы холестеатомы привели к более широкому использованию этого метода в отологическом сообществе из-за неинвазивного характера по сравнению с повторным оперативным вмешательством для повторной ревизии [117].

В рамках данного исследования также была включена педиатрическая группа, состоящая из 45 человек, возрастом от 1 года до 18 лет (40,9%). У таких пациентов, особенно младшего детского возраста могут возникать двигательные артефакты ввиду невозможности фиксации головы в неподвижном положении на определенное время. Двигательные артефакты проявляются в виде смазывания изображения, ухудшения разрешения и искажений контуров структур, что затрудняет последующую интерпретацию снимка. В ходе исследования двигательные артефакты были отмечены у 15 пациентов. В режиме non-EPI DWI данные артефакты имели минимальную выраженность, несмотря на наличие артефактов в других последовательностях, таких как T1-ВИ, T2-ВИ, DWI и ИКД картах и благодаря визуализации гиперинтенсивных сигналов, указывающих на присутствие эпителиальных клеток в образовании, позволили провести точную диагностику во всех случаях. Для диагностики холестеатомы у детей можно выделить только один систематический обзор и метаанализ, основанный на анализе 141 неэхопланарного DWI МР-исследования. Совокупная чувствительность данного метода составила 89,4% с разбросом данных от 51,9% до 98%, что не позволяет говорить о достоверной диагностике, однако чувствительность была достаточно высокой – 92,9% (от 81,4% - 97,5%) [76].

Также в рамках предпринятого исследования испыталось возможность проведение МРТ в non-EPI DWI режиме в условиях ограниченного количества времени. Учитывая реалии клинической практики, мы выбрали время до 10 минут. Оценивалось эффективное использование времени и информативность получаемых результатов. Было установлено, что 10 минут достаточно для визуализации и анализа изменений в диффузии молекул внутри тканей на диффузионно-взвешенных изображениях. Во всех случаях за данное количество

времени возможно определение наличия, локализации и характеристик холестеатомы.

Однако стоит отметить, что различные ограничения по времени могут снижать детальность анализа и интерпретацию снимков магнитно-резонансной томографии, поскольку в случаях, когда необходимо детальное рассмотрение может потребоваться проведение дополнительных сканирований или использование других дополнительных методов исследования, например, МСКТ или введение контрастного препарата, что требует дополнительного времени.

Таким образом, полученные данные доказывают, что результаты сравнительного анализа МСКТ и МРТ свидетельствуют о преимуществе МРТ в режиме non-EPI DWI в диагностике холестеатомы. Более высокая чувствительность МРТ позволяет обнаружить больше случаев холестеатомы и определить ее размеры с более высокой точностью, более детально визуализировать холестеатому благодаря высокому разрешению и возможности оценки ограничения диффузии в тканях. Это помогает идентифицировать даже небольшие изменения в холестеатомном матриксе, обнаружить формирующуюся или резидуальную холестеатому или ее рецидив.

МСКТ оказалась менее эффективной в выявлении рецидивов и остаточных клеток холестеатомного матрикса. Возможно, это связано с диагностическими ограничениями МСКТ, такими как визуализация и дифференциальная диагностика мягкотканых структур, а также с трудностями визуализации маленьких образований на фоне воспалительных изменений как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде. В свою очередь, МРТ в режиме non-EPI DWI оказалась эффективной в обнаружении рецидивов и остаточных холестеатом. Эти случаи были успешно обнаружены на МРТ при помощи последовательности non-EPI DWI у всех 15 пациентов (13,6%), у которых были рецидивы, и 7 пациентов (6,4%), у которых остались клетки холестеатомного матрикса. Полученные нами данные результаты подтверждает преимущество данного метода в диагностике холестеатомных образований до 1,5 мм в диаметре, выявлении рецидивов и резидуальных холестеатом. Также анализ

и оценка снимков МРТ в режиме non-EPI DWI у пациентов с холестеатомой в условиях ограниченного времени (10 минут) достаточна, не снижает эффективности и позволяет точно поставить диагноз.

МРТ в режиме non-EPI DWI также предпочтителен для обследования детей, поскольку возможные двигательные артефакты в данном режиме значимо не снижали качество визуализации и диагностики.

Когда обнаруживается рецидив холестеатомы, объем операции может быть различным в зависимости от клинической ситуации. В некоторых случаях достаточно удалить холестеатомную кисту в оболочке, в то время как в других случаях может потребоваться более широкая операция, такая как аттикоантромастоидотомия с удалением задней стенки. Точная диагностика рецидива холестеатомы с помощью МРТ позволяет определить оптимальный объем операции и достичь наилучших клинических результатов.

Дифференциальная диагностика холестеатомы и других образований также представляло интерес для нашего исследования. МРТ в режиме non-EPI DWI показала высокую специфичность и чувствительность в различении холестеатомы и холестериновой гранулемы, что позволяет выбрать оптимальный подход к лечению и избежать ненужных хирургических вмешательств.

Использование non-EPI DWI МРТ позволяют минимизировать проблемы, связанные с радиацией, которые возникают даже при использовании низких доз облучения современными МСКТ, при этом эффективность и мониторинг холестеатомного процесса превосходит МСКТ-диагностику.

Также совместное использование non-EPI DWI МРТ и МСКТ височных костей повышает эффективность комплексной оценки холестеатомы, сочетая в себе детальную визуализацию костных структур со стороны МСКТ-метода и детальную визуализацию мягкотканного образования при МРТ, что может значительно помочь диагностам и отохирургам для точной диагностики и планирования хирургического вмешательства [1].

Таким образом, по результатам данной работы было разработано алгоритм для диагностики и мониторинга холестеатомы. При подозрении на холестеатому,

пациентам рекомендуется выполнение МРТ в режиме non-EPI DWI и МСКТ. После установленного диагноза холестеатомы требуется оперативное вмешательство. 6 месяцев после операции необходимо контрольная МРТ в режиме non-EPI DWI. При отсутствии осложнений рекомендуется МР-контроль через 12 месяцев в режиме non-EPI DWI. А при обнаружении субстрата с признаками рекуррентной или резидуальной холестеатомы пациент направляется на повторное оперативное вмешательство. Однако дополнительно по клиническим данным (на любом этапе наблюдения) при наличии осложнений, таких как истечении ликвора и/или появлении кохлеовестибулярных нарушений необходимо проведение повторная МСКТ. Так, послеоперационный мониторинг пациентов должен заканчиваться при отсутствии клинических и лучевых признаков холестеатомы (Рисунок 18).

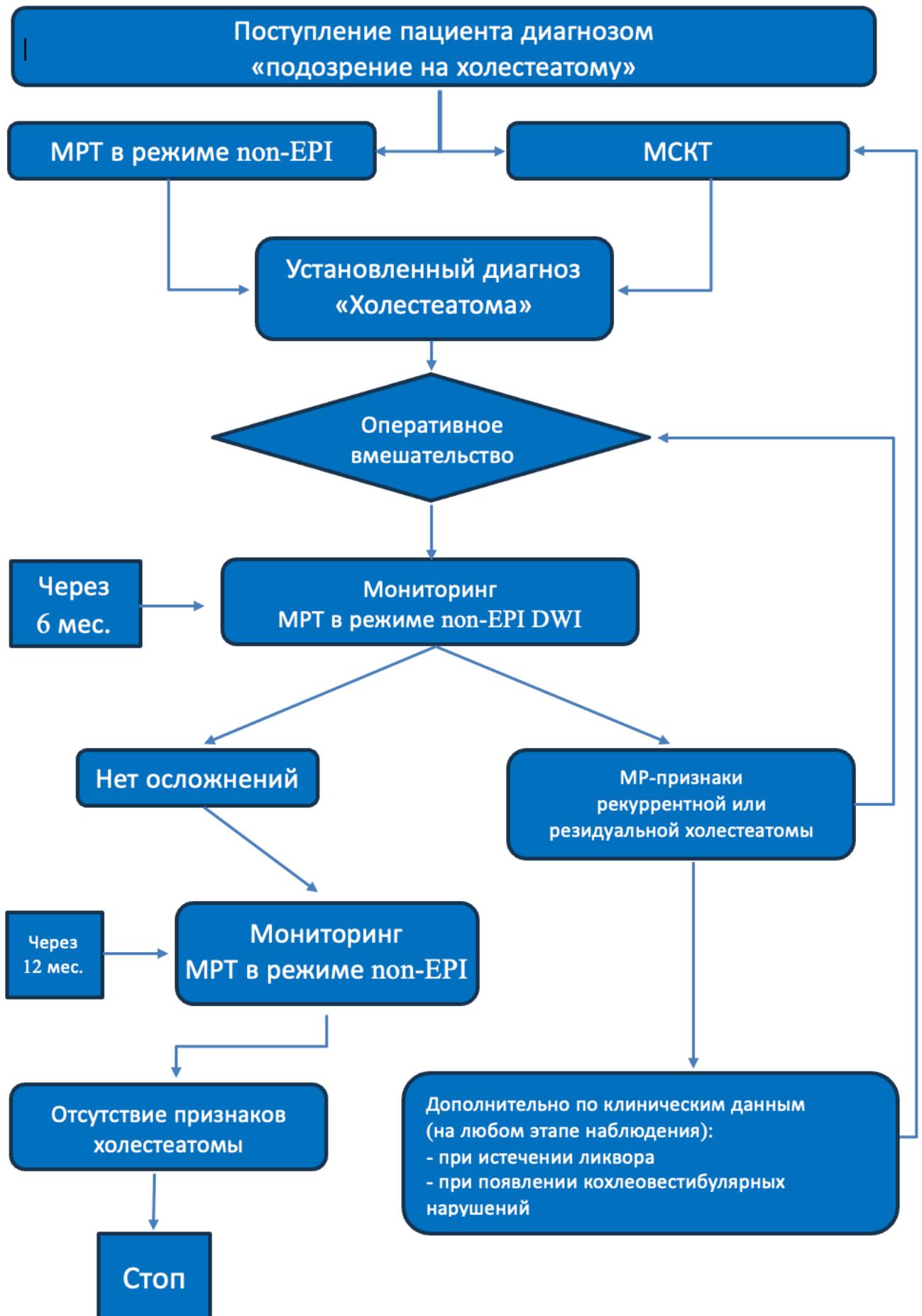


Рисунок 18 – Алгоритм лучевого обследования пациентов с холестеатомой

## ВЫВОДЫ

1. Разработанный протокол МРТ с включением режима non-EPI DWI височных костей позволил обеспечить высокую диагностическую эффективность в определении холестеатомы и сократил затрачиваемое время на проведение исследования и интерпретацию МР-данных до 10 минут.

2. МРТ в режиме non-EPI DWI является оптимальным методом для диагностики и мониторинга холестеатомы. Его высокая чувствительность (95,45%) и специфичность (96,55%), а также способность визуализировать холестеатому при наличии артефактов движения делают его более надежным и эффективным по сравнению с МСКТ височных костей (86,36% и 69,3% соответственно).

3. МСКТ височных костей, в отличие от МРТ, обеспечивает точную визуализацию костных структур среднего уха. У 62,7% пациентов отмечались признаки разрушения костных структур височных костей, которые также были подтверждены интраоперационно. Данный аспект подчеркивает важность проведения МСКТ для оценки состояния анатомии височных костей и планирования объема хирургического вмешательства в комплексе с разработанным протоколом.

4. Разработанный алгоритм послеоперационного мониторинга холестеатомы с помощью МРТ в режиме non-EPI DWI значительно повысил эффективность и точность обнаружения рецидива, что играет значимую роль в сохранении слуха и улучшении прогнозов лечения для пациентов с холестеатомой. МРТ в режиме non-EPI DWI, в отличие от МСКТ, позволила выявить рецидив холестеатомы у 15 пациентов (13,6%).

5. МРТ в режиме non-EPI DWI позволяет визуализировать сигналы различной степени интенсивности, что позволяет проводить дифференциальную диагностику между формирующейся холестеатомой, холестериновой гранулемой и воспалительными процессами. У 6,4% пациентов, направленных с подозрением

на холестериновую гранулему, удалось успешно дифференцировать холестеатому среднего уха на ранних стадиях во всех случаях.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В диагностике холестеатомы на дооперационном этапе рекомендуется сочетать результаты МСКТ и non-EPI DWI МРТ. Интеграция обоих методов обеспечивает более детальную оценку патологических изменений височных костей: МРТ в режиме non-EPI DWI дает точную информацию о холестеатомных массах, а компьютерная томография обеспечивает важнейшую визуализацию костно-деструктивных изменений височных костей. Такой комбинированный подход позволит оптимизировать тактику лечения пациентов с холестеатомой.

2. На послеоперационном этапе рекомендуется использовать МРТ в режиме non-EPI DWI в качестве основного метода визуализации для мониторинга холестеатомы из-за ее более высокой чувствительности и специфичности по сравнению с мультиспиральной компьютерной томографией. Это облегчит раннее и точное выявление холестеатомных поражений, что позволит выбрать корректный метод хирургического лечения и улучшить результаты лечения пациентов.

3. В послеоперационном периоде дополнительно рекомендуется проведение МСКТ при наличии следующих факторов:

- истечение ликвора – для определения дефекта верхней костной стенки послеоперационной полости;

- при появлении кохлеовестибулярных нарушений, среди которых головокружение, тошнота и рвота, что может быть вызвано нарушением целостности лабиринта и истечению перилимфы, и наличием в полостях лабиринта воздуха.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Абс.	абсолютное число
ВИ	взвешенное изображение
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
Гц	герц
ДБ	децибел
ДИ	доверительный интервал
ДЭКТ	двухэнергетическая компьютерная томография
ИКД	измеряемый коэффициент диффузии
ИЛ	интерлейкин
ИмП	импульсная последовательность
ИО	истинно отрицательное
ИП	истинно положительное
ЛО	ложно отрицательное
ЛП	ложно положительное
КВИ	костно-воздушный интервал
КУ	контрастное усиление
ММУ	мосто-мозжечкового угла
МРТ	магнитно-резонансная томография
МСКТ	мультиспиральная компьютерная томография
Отн.	относительный показатель
Т	тесла
ХГСО	хронический гнойный средний отит
ХГЭ	хронический гнойный эптитимпанит
ХСО	хронический средний отит
ADC	apparent diffusion coefficient (ИКД)
Ах	axial (аксиальный срез)
BW	bandwidth (ширина полосы пропускания)
CISS	Constructive Interference in Steady State (модификация полного

	сбалансированного градиентного сигнала)
Cor	coronal (корональный срез)
DWI	diffusion-weighted imaging (диффузно-взвешенное изображение)
EAONO	The European Academy of Otology and Neurotology (Европейская академия отологии и нейроотологии)
EPI	echo planar imaging (эхопланарное изображение)
FA	fractional anisotropy (угол отклонения)
FOV	Field of view (поле обзора)
FSE	fast spin echo (быстрое спин-эхо)
HASTE	half fourier single-shot turbo spin-echo (половинное Фурье ускоренное спин-эхо с сокращённой матрицей)
HU	Hounsfield Units (Шкала Хаунсфилда)
Im.Tech	Image Technique (параметры, описывающие технические аспекты процесса получения изображения)
JOS	Japanese Otological Society (Японское отологическое общество)
MTX	matrix (матрица изображения)
NAQ	number of acquisitions (количество повторений (сборов) выбранного слоя)
NS	number of slice (количество срезов)
PROPELLER	periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction (реконструкция артефактов движений пациента, потока и магнитной восприимчивости)
RESOLVE	readout segmentation of long variable echo trains (формирование изображения высокого уровня без искажений)
RS	readout-segmented
Sag	sagittal (сагитальный срез)
Slice Gap	зазор между срезами
SS	single-shot (сокращение матрица)
ST	slice thickness (толщина срезов)
TE	time to echo (интервал между радиочастотным импульсом и

	пиком сигнала (эхо), индуцированного в катушке)
TR	repetition time (интервал между двумя радиочастотными импульсами)
Tra	transverse (аксиальный срез)
TSE	turbo spin echo (турбо спин-эхо)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Ализада, Э. Э. Лучевая диагностика и мониторинг холестеатомы / Э. Э. Ализада, Н. С. Серова // Russian Electronic Journal of Radiology. – 2023. – № 13 (4). – С. 5–15.
2. Бахтиозин, Р. Ф. Диффузионно-взвешенное изображение всего тела в диагностике онкологических заболеваний / Р. Ф. Бахтиозин, Р. Р. Сафиуллин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 6 (120). – С. 16–20.
3. Бодрова, И. В. Компьютерная томография (МСКТ) в диагностике заболеваний наружного и среднего уха: специальность 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия»: дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / Бодрова Ирина Витальевна; Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова. – Москва, 2008. – 94 с. – Текст: непосредственный.
4. Бойко, Н. В. Холестеатома наружного слухового прохода / Н. В. Бойко, В. Н. Колесников // Российская оториноларингология. – 2011. – № 5 (54). – С. 24–28.
5. Бояджан, Г. Г. Холестеатома среднего уха: вопросы лучевой диагностики / Г. Г. Бояджан // Новости оториноларингологии и логопатологии. – 1999. – № 20 (4). – С. 6–8.
6. Возможности методов лучевой диагностики при изменениях верхушки пирамиды височной кости / С. Н. Ильин, О. В. Ноздреватых, И. А. Аникин // Российская оториноларингология. – 2017. – № 3 (88). – С. 54–60.
7. Возможности МРТ в режиме non-EPI DWI при диагностике и мониторинге пациента с холестеатомой / Э. Э. Ализада, Н. С. Серова, А. С. Коробкин, З. С. Оганесян // Russian Electronic Journal of Radiology. – 2023. – № 13 (3). – С. 144–153.
8. Врожденная холестеатома височной кости: вопросы этиологии, тактики диагностики и лечения (обзор литературы) / И. А. Аникин, А. Д. Князев, Н. Н. Хамгушкеева, Т. А. Бокучава // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – № 26 (1). – С. 158–167.

9. Врожденная холестеатома среднего уха у детей / М. М. Полунин, Ю. Л. Солдатский, А. М. Иваненко, С. А. Кульмаков // Российская оториноларингология. – 2018. – № 6 (97). – С. 111–118.

10. Гаджимирзаев, Г. А. Гигантская холестеатома, приведшая к разрушению костных структур наружного и среднего уха, грани пирамиды, развитию экстрадурального абсцесса и грануляционного наружного отита / Г. А. Гаджимирзаев, Р. Г. Гаджимирзаева, П. А. Абасова // Российская оториноларингология. – 2012. – № 2 (57). – С. 181–183.

11. Гигантская холестеатома пирамиды височной кости. Случай из практики / А. А. Новожилов, А. В. Шахов, М. Н. Величко [и др.] // Практическая медицина. – 2016. – Т. 2. – № 2 (94). – С. 35–37.

12. Гусейнов, Н. М. Хирургическое лечение хронического гнойного среднего отита / Н. М. Гусейнов, В. М. Панахиан, О. Б. Мамедова // Медицина и наука: науч.-практ. журн. им. А. Алиева. – 2016. – № 4 (2). – С. 27–30.

13. Диаб, Х. М. Инфралабиринтная холестеатома пирамиды височной кости (обзор литературы) / Х. М. Диаб, О. С. Панина, О. А. Пашинина // Медицинский совет. – 2020. – № 16. – С. 140–149.

14. Диаб, Х. М. Модифицированная классификация инфралабиринтной холестеатомы пирамиды височной кости и шкала распространенности патологического процесса / Х. М. Диаб, О. С. Панина, О. А. Пашинина // Медицинский совет. – 2020. – № 16. – С. 86–94.

15. Диагностика и эффективность хирургического лечения холестеатомы пирамиды височной кости / А. И. Крюков, Е. В. Гаров, Е. И. Зеликович [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2022. – № 87 (4). – С. 9–18.

16. Зеликович, Е. И. Возможности КТ в диагностике холестеатомы среднего уха / Е. И. Зеликович, Г. В. Куриленков. – Текст: непосредственный // Достижения и перспективы современной лучевой диагностики: материалы Всерос. форума, 18-21 мая 2004 г. – Москва: МЕДИ Экспо, 2004. – С. 74–75.

17. Ивойлов, А. Ю. Хронический гнойный средний отит у детей: современные представления о патогенезе, диагностике, лечении и профилактике:

специальность 14.00.04 «Болезни уха, горла и носа»: автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук / Крюков Андрей Иванович; Моск. науч.-практ. центр оториноларингологии. – Москва, 2009. – 50 с. – Текст: непосредственный.

18. К вопросу о классификации холестеатомы пирамиды височной кости / И. А. Аникин, Н. Н. Хамгушкеева, С. Н. Ильин, Т. А. Бокучава // Русский медицинский журнал. – 2017. – № 23. – С. 1699–1702.

19. Комаров, М. В. Классификация патологической эпидермизации (холестеатомы) среднего уха НМАО / М. В. Комаров, И. А. Аникин, В. В. Дворянчиков // Медицинский совет. – 2023. – № 17 (7). – С. 102–110.

20. Косяков, С. Я. Современные подходы к лечению хронического гнойного среднего отита с холестеатомой / С. Я. Косяков, Е. В. Пчеленок // Вестник оториноларингологии. – 2014. – № 6. – С. 4–7.

21. Крюхов, А. И. Показатели заболеваемости и качество оказания амбулаторной ЛОР-помощи больным с патологией уха и верхних дыхательных путей в городе Москве / А. И. Крюхов. – Текст: непосредственный // Фармакологические и физические методы лечения в оториноларингологии: материалы VII науч.-практ. конф. – Москва, 2008. – С. 10–13.

22. Лучевая диагностика редкого случая крупной холестеатомы пирамиды левой височной кости и левых отделов ската / Э. Э. Ализада, В. А. Брюханов, О. М. Ларина [и др.] // Медицинский вестник МВД. – 2023. – № 127 (6). – С. 43–47.

23. Лучевая диагностика редкого случая приобретенной двухсторонней холестеатомы / Э. Э. Ализада, В. А. Брюханов, Х. М. Диаб [и др.] // Russian Electronic Journal of Radiology. – 2023. – № 13 (1). – С. 111–117.

24. Магнитно-резонансная томография в режиме диффузионно-взвешенных изображений всего тела (МР-ДВИ-ВТ) в диагностике распространенного рака легкого (обзор литературы) / Е. А. Кобякова, М. Б. Долгушин, М. М. Давыдов, П. Б. Назлиев; НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64. – № 6. – С. 722–731.

25. Милешина, Н. А. Холестеатома наружного и среднего уха в детском возрасте / Н. А. Милешина, Е. В. Курбатова // Вестник оториноларингологии. – 2015. – № 80 (1). – С. 25–27.
26. Минаков, Е. И. Импульсные последовательности магнитно-резонансной томографии / Е. И. Минаков, П. С. Серегин // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18. – № 3. – С. 265–267.
27. Неэхопланарные диффузионно-взвешенные изображения в диагностике холестеатомы височной кости / А. С. Коробкин, Э. Д. Акчурина, О. М. Ларина [и др.] // Russian Electronic Journal of Radiology. – 2023. – № 13 (2). – С. 128–137.
28. Нугуманов, А. А. Реконструктивная хирургия хронического гнойного среднего отита / А. А. Нугуманов, А. Я. Нугуманов // Российская оториноларингология. – 2010. – № 6 (49). – С. 45–50.
29. Овчинников, А. Ю. Компьютерная навигация в хирургии хронического гнойного среднего отита / А. Ю. Овчинников, Е. М. Хон, А. Ю. Щербаков // Русский медицинский журнал. – 2018. – № 3 (2). – С. 43–47.
30. Патология вершины пирамиды височной кости: холестероловая гранулема и врожденная холестеатома / Т. В. Почуева, О. Н. Борисенко, И. А. Сребняк, А. Ю. Меркулов // Вестник оториноларингологии. – 2021. – № 86 (3). – С. 127–133.
31. Плеченок, Е. В. Новая классификация холестеатомы EAONO/JOS и хирургических вмешательств на среднем ухе SAMEO-АТО: актуальность и клиническая значимость / Е. В. Плеченок, О. Ю. Тарасова, С. Я. Косяков // Consilium Medicum. – 2021. – № 23 (12). – С. 956–960.
32. Плигина, Е. Н. Гигантская холестеатома височной кости / Е. Н. Плигина, Н. М. Костакова, В. М. Курочкина // Вестник оториноларингологии. – 2020. – № 85 (2). – С. 55–57.
33. Рзаев, Р. М. Эндоскопическая анатомия среднего уха (диссекционное исследование) / Р. М. Рзаев, Р. Р. Рзаев // Вестник оториноларингологии. – 2017. – № 82 (5). – С. 19–21.

34. Роль отоскопии в диагностике редких болезней в практике педиатра. Врожденная холестеатома среднего уха у ребенка: клинический случай / И. В. Зеленкова, С. Г. Губанова, И. В. Наумова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2021. – Т. 18. – № 4. – С. 298–303.

35. Слияния изображений компьютерной томографии и диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии для визуализации впервые выявленных, резидуальных и рецидивных холестеатом среднего уха / Е. А. Степанова, М. В. Вишнякова, А. С. Абраменко, В. И. Самбулов // Альманах клинической медицины. – 2016. – № 44 (7). – С. 835–840.

36. Сложные случаи в отохирургии. Холестеатома пирамиды височной кости / Х. М. Диаб, А. Е. Михалевич, А. О. Кузнецов [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2019. – № 3. – С. 40–54.

37. Сребняк, І. А. Вроджена холестеатома скроневої кістки: клініко-лабораторні кореляції / І. А. Сребняк // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2014. – № 15 (2). – С. 292–295.

38. Степанова, Е. А. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография в диагностике холестеатом среднего уха / Е. А. Степанова, В. И. Самбулов, М. В. Вишнякова // Омский научный вестник. – 2014. – № 2 (134). – С. 63–66.

39. Степанова, Е. А. Лучевая диагностика хронического среднего отита, осложненного холестеатомой (обзор литературы) / Е. А. Степанова, Н. А. Харькова // Радиология – практика. – 2020. – № 4. – С. 41–51.

40. Сушко, Ю. А. Пневматизация сосцевидного отростка и холестеатома среднего уха (цефалометрическое исследование) / Ю. А. Сушко, А. С. Кушнир, О. Н. Борисенко. – Текст: непосредственный // Материалы ежегодной традиционной осенней конференции украинского научного медицинского общества оториноларингологов. – Харьков, 2004. – С. 31–32.

41. Функциональная мультиспиральная компьютерная томография височных костей – реальная альтернатива диагностической тимпанотомии / Л. А.

Кулакова, И. В. Бодрова, А. С. Лопатин, С. К. Терновой // Российская оториноларингология. – 2012. – № 5 (60). – С. 71–76.

42. Холестеатома наружного слухового прохода / К. В. Еремеева, В. М. Свистушкин, В. Е. Добротин, Ж. Т. Годжян // Вестник оториноларингологии. – 2017. – № 82 (1). – С. 62–64.

43. Холестеатома среднего уха в детском возрасте и дефект гена GJB2 – существует ли причинная связь? / Л. Г. Петрова, Н. Г. Даниленко, М. М. Майсюк [и др.] // Российская оториноларингология. – 2015. – № 3 (76). – С. 111–115.

44. Холестеатома среднего уха: определение, вопросы классификации и этиопатогенеза (краткий обзор литературных данных) / М. И. Аникин, Д. М. Канафьев, И. А. Аникин, Т. А. Бокучава // Российская оториноларингология. – 2015. – № 3 (82), ч. 1. – С. 115–124.

45. Холестеатома среднего уха: особенности клинической картины и диагностики (обзор литературных данных) / М. И. Аникин, Д. М. Канафьев, И. А. Аникин, Т. А. Бокучава // Российская оториноларингология. – 2016. – № 4 (83), ч. 2. – С. 82–92.

46. Шпотин, В. П. Оптимизация диагностики и лечения больных хроническим гнойным средним отитом: специальность 14.01.03 «Болезни уха, горла и носа»: дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук / Шпотин Владислав Петрович; Науч.-клин. центр оториноларингологии. – Москва, 2014. – 194 с. – Текст: непосредственный.

47. A Morphometric Study of the Effects of Pressure on Bone Resorption in the Middle Ear of Rats / C. C. Huang, Z. X. Yi, Q. G. Yuan, M. Abramson // The American Journal of Otology. – 1990. – Vol. 11. – № 1. – P. 39–43.

48. A New Theory on the Pathogenesis of Acquired Cholesteatoma: Mucosal Traction / Robert K. Jackler, Peter L. Santa Maria, Yasin K. Varsak [et al.] // The Laryngoscope. – 2015. – Vol. 125. – № 4. – P. S1–S14.

49. A Systematic Review of Non-echo Planar Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging for Detection of Primary and Postoperative Cholesteatoma / Sylvia

L. van Egmond, Inge Stegeman, Wilko Grolman, Mark C. J. Aarts // *Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. – 2016. – Vol. 154. – № 2. – P. 233–240.

50. Acquired and Congenital Cholesteatoma: Determination of Tumor Necrosis Factor-alpha, Intercellular Adhesion Molecule-1, Interleukin-1-alpha and Lymphocyte Functional Antigen-1 in the Inflammatory Process / R. Akimoto, R. Pawankar, T. Yagi, S. Baba // *ORL: Journal for Oto-rhino-laryngology and Its Related Specialties*. – 2000. – Vol. 62. – № 5. – P. 257–265.

51. Aimi, K. Role of the Tympanic Ring in the Pathogenesis of Congenital Cholesteatoma / K. Aimi // *The Laryngoscope*. – 1983. – Vol. 93. – № 9. – P. 1140–1146.

52. An Assessment of the Value of the Preoperative Computed Tomography Scans Prior to Otoendoscopic «Second Look» in Intact Canal Wall Mastoid Surgery / P. A. Tierney, P. Pracy, S. P. Blaney, D. A. Bowdler // *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. – 1999. – Vol. 24. – № 4. – P. 274–276.

53. Aquino, J. E. A. P. Epidemiology of Middle Ear and Mastoid Cholesteatomas: Study of 1146 Cases / Jose Evandro Andrade Prudente de Aquino, Nelson Alvares Cruz Filho, Julia Negro Prudente de Aquino // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. – 2011. – Vol. 77. – № 3. – P. 341–347.

54. Bammer, R. Basic Principles of Diffusion-weighted Imaging / Roland Bammer // *European Journal of Radiology*. – 2003. – Vol. 45. – № 3. – P. 169–184.

55. Chiao, W. Endoscopic Management of Primary Acquired Cholesteatoma / Whitney Chiao, Doug Chieffe, Manuela Fina // *Otolaryngologic Clinics of North America*. – 2021. – Vol. 54. – № 1. – P. 129–145.

56. Chole, R. A. Pressure-induced Bone Resorption in the Middle Ear / R. A. Chole, M. D. McGinn, S. P. Tinling // *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*. – 1985. – Vol. 94. – № 2, pt. 1. – P. 165–170.

57. Cholesteatoma vs Granulation Tissue: a Differential Diagnosis by DWI-MRI Apparent Diffusion Coefficient / M. Cavaliere, Antonella Miriam Di Lullo, E. Cantone [et al.] // *European Archives of Oto-rhino-laryngology*. – 2018. – Vol. 275. – № 9. – P. 2237–2243.

58. Cholesteatoma: Multishot Echo-planar vs Non Echo-planar Diffusion-weighted MRI for the Prediction of Middle Ear and Mastoid Cholesteatoma / Cristina Dudau, Ashleigh Draper, Maria Gkagkanasiou [et al.] // *BJR Open*. – 2019. – Vol. 1. – № 1. – P. 20180015.
59. Clinical and Cost Utility of an Intraoperative Endoscopic Second Look in Cholesteatoma Surgery / Marc Bennett, George Wanna, David Francis [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2018. – Vol. 128. – № 12. – P. 2867–2871.
60. Comparative Evaluation of Temporal Subtraction Computed Tomography and Non-echoplanar Diffusion-weighted Imaging for the Mastoid Extension of Middle Ear Cholesteatoma / Akira Baba, Sho Kurihara, Ryo Kurokawa [et al.] // *Auris Nasus Larynx*. – 2022. – Vol. 49. – № 6. – P. 956–963.
61. Comparison of Acquired Cholesteatoma Between Pediatric and Adult Patients / Cristina de Carvalho Dornelles, Sady Selaimen da Costa, Luíse Meurer [et al.] // *European Archives of Oto-rhino-laryngology*. – 2009. – Vol. 266. – № 10. – P. 1553–1561.
62. Computed Tomography and Magnetic Resonance Fusion Imaging in Cholesteatoma Preoperative Assessment / Agustín Campos, Federico Mata, Rosa Reboll [et al.] // *European Archives of Oto-rhino-laryngology*. – 2017. – Vol. 274. – № 3. – P. 1405–1411.
63. Congenital Cholesteatoma Assessment Based on Staging and Classification Criteria for Middle Ear Cholesteatoma Proposed by the Japan Otological Society / Masahiro Miura, Yutaka Yamamoto, Masahiro Takahashi [et al.] // *Auris Nasus Larynx*. – 2021. – Vol. 48. – № 2. – P. 201–206.
64. Congenital Cholesteatoma: 20 Years' Experience at The Children's Hospital of Philadelphia / William P. Potts, S. Bruce Korman, Daniel S. Samadi, Ralph F. Wetmore // *Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. – 2002. – Vol. 126. – № 4. – P. 409–414.
65. Congenital Cholesteatoma: Classification, Management, and Outcome / Marc Nelson, Gilles Roger, Peter J. Koltai [et al.] // *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. – 2002. – Vol. 128. – № 7. – P. 810–814.

66. Congenital Mastoid Cholesteatoma: Case Series, Definition, Surgical Key Points, and Literature Review / Anna Lisa Giannuzzi, Paul Merkus, Abdelkader Taibah, Maurizio Falcioni // *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*. – 2011. – Vol. 120. – № 11. – P. 700–706.

67. Cost Analysis and Outcomes of a Second-look Tympanoplasty-mastoidectomy Strategy for Cholesteatoma / Matthew G. Crowson, Vaibhav H. Ramprasad, Nikita Chapurin [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2016. – Vol. 126. – № 11. – P. 2574–2579.

68. Cost-comparison Analysis of Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging (DWMRI) versus Second Look Surgery for the Detection of Residual and Recurrent Cholesteatoma / David L. Choi, Michael K. Gupta, Ryan Rebello, Jason D. Archibald // *Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. – 2019. – Vol. 48. – № 1. – P. 58.

69. Dambergs, K. Morphopathogenesis of Adult Acquired Cholesteatoma / Kristaps Dambergs, Gunta Sumeraga, Māra Pilmane // *Medicina (Kaunas)*. – 2023. – Vol. 59. – № 2. – P. 306.

70. Derundere, Ü. Diagnostic Value of HRCT in Patients with Chronic Otitis Media with Cholesteatoma / Ümit Derundere, Abdullah Yüksel Barut // *International Anatolia Academic Online Journal*. – 2023. – Vol. 9. – № 3. – P. 12–31.

71. Detection of Postoperative Relapsing/Residual Cholesteatomas with Diffusion-weighted Echo-planar Magnetic Resonance Imaging / Alessandro Stasolla, Giuseppe Magliulo, Donato Parrotto [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2004. – Vol. 25. – № 6. – P. 879–884.

72. Detection of Postoperative Residual Cholesteatoma with Delayed Contrast-enhanced MR Imaging: Initial Findings / Marc T. Williams, Denis Ayache, Corinne Alberti [et al.] // *European Radiology*. – 2003. – Vol. 13. – № 1. – P. 169–174.

73. Detection of Postoperative Residual Cholesteatoma with Non-echo-planar Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging / Bert De Foer, Jean-Philippe Vercruyse, Anja Bernaerts [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2008. – Vol. 29. – № 4. – P. 513–517.

74. Diffusion Weighted Imaging: a Comprehensive Evaluation of a Fast Spin Echo DWI Sequence with BLADE (PROPELLER) K-space Sampling at 3 T, Using a 32-channel Head Coil in Acute Brain Ischemia / Ulrike I. Attenberger, Val M. Runge, Alto Stemmer [et al.] // *Investigative Radiology*. – 2009. – Vol. 44. – № 10. – P. 656–661.

75. Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging for Residual and Recurrent Cholesteatoma: a Systematic Review and Meta-analysis / J. Muzaffar, C. Metcalfe, S. Colley, C. Coulson // *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. – 2017. – Vol. 42. – № 3. – P. 536–543.

76. Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Residual and Recurrent Cholesteatoma in Children: a Systematic Review and Meta-analysis / Khalil Bazzi, Eugene Wong, Nicholas Jufas, Nirmal Patel // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2019. – № 118. – P. 90–96.

77. Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging with Echo-planar and Non-echo-planar (PROPELLER) Techniques in the Clinical Evaluation of Cholesteatoma / Moreno-Ramos, Miguel Olivencia Pérez, Ibáñez Rodríguez [et al.] // *Archives of Otolaryngology and Rhinology – Head & Neck Surgery*. – 2019. – Vol. 5. – № 1. – P. 14–19.

78. Diffusion-weighted MR Imaging of Cholesteatoma in Pediatric and Adult Patients who Have Undergone Middle Ear Surgery / P. Aikele, T. Kittner, C. Offergeld [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2003. – Vol. 181. – № 1. – P. 261–265.

79. Diffusion-weighted MR Imaging Sequence in the Detection of Postoperative Recurrent Cholesteatoma / Frederique Dubrulle, Raphaele Souillard, David Chechin [et al.] // *Radiology*. – 2006. – Vol. 238. – № 2. – P. 604–610.

80. Does Diffusion-weighted MR Imaging Change the Follow-up Strategy in Cases with Residual Cholesteatoma? / Yusuf Dündar, Fatih Alper Akcan, Alper Dilli [et al.] // *Journal of International Advanced Otolaryngology*. – 2015. – Vol. 11. – № 1. – P. 58–62.

81. Duverney, J. G. *Traité de l'Organe de l'Ouïe: Contenant La Structure, Les Usages & Les Maladies de Toutes Les Parties de l'Oreille* / J. G. Duverney. – Leide: J. A. Langerak, 1731. – 248 p. – Text: direct.

82. EAONO/JOS Joint Consensus Statements on the Definitions, Classification and Staging of Middle Ear Cholesteatoma / Matthew Yung, Tetsuya Tono, Ewa Olszewska [et al.] // *The Journal of International Advanced Otolaryngology*. – 2017. – Vol. 13. – № 1. – P. 1–8.

83. Endoscopic versus Microscopic Surgery for Treatment of Middle Ear Cholesteatoma: a Systematic Review and Meta-analysis / Bo Li, Lingyun Zhou, Miaowei Wang [et al.] // *American Journal of Otolaryngology*. – 2021. – Vol. 42. – № 2. – P. 102451.

84. Etiopathogenesis of Cholesteatoma / Ewa Olszewska, Mathias Wagner, Manuel Bernal-Sprekelsen [et al.] // *European Archives of Oto-rhino-laryngology*. – 2004. – № 261. – P. 6–24.

85. Evaluating the Utility of Non-echo-planar Diffusion-weighted Imaging in the Preoperative Evaluation of Cholesteatoma: a Meta-analysis / Peter M. M. C. Li, Eleni Linos, Richard K. Gurgel [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2013. – Vol. 123. – № 5. – P. 1247–1250.

86. Fusion of Computed Tomography and PROPELLER Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging for the Detection and Localization of Middle Ear Cholesteatoma / Garrett D. Locketz, Peter M. M. C. Li, Nancy J. Fischbein [et al.] // *JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. – 2016. – Vol. 142. – № 10. – P. 947–953.

87. Hardcastle, B. X-ray Diagnosis of Cholesteatoma / B. Hardcastle // *Clinical Pediatrics*. – 1959. – Vol. 24. – № 5. – P. 296.

88. HASTE Diffusion-weighted MRI for the Reliable Detection of Cholesteatoma / A. Turan Ilıca, Yusuf Hıdır, Nail Bulakbaşı [et al.] // *Diagnostic and Interventional Radiology*. – 2012. – Vol. 18. – № 2. – P. 153–158.

89. High Resolution Computed Tomography Imaging Findings in Chronic Otitis Media with and without Cholesteatoma / Melahat Kul, Sezer Nil Yilmazer Zorlu, Funda Seher Özalp Ateşb, Sena Ünal // *Journal of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery*. – 2023. – Vol. 31. – № 3. – P. 162–169.

90. Horn, K. L. Intracranial Extension of Acquired Aural Cholesteatoma / K. L. Horn // *The Laryngoscope*. – 2000. – Vol. 110. – № 5, pt. 1. – P. 761–772.
91. Identification of Residual-recurrent Cholesteatoma in Operated Ears: Diagnostic Accuracy of Dual-energy CT and MRI / Giovanni Foti, Alberto Beltramello, Giorgio Minerva [et al.] // *La Radiologia Medica*. – 2019. – Vol. 124. – № 6. – P. 478–486.
92. Importance of Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging at Differentiation of Cholesteatoma and Granulation Tissue in Patients with Chronic Suppurative Otitis Media / Göksel Tuzcu, Aytül Hande Yardımcı, Önder Turna [et al.] // *Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi*. – 2015. – Vol. 25. – № 5. – P. 255–265.
93. Inferior Retrotympanum Revisited: an Endoscopic Anatomic Study / Daniele Marchioni, Matteo Alicandri-Ciufelli, Alessia Piccinini [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2010. – Vol. 120. – № 9. – P. 1880–1886.
94. Intakt Kulak Zari Arkasında Gelişen Kolesteatom / D. Aktaş, F. Tosun, A. Özünlü, A. DüNDAR // *KBB Baş ve Boyun Cerrahisi Dergisi*. – 1995. – № 3. – P. 262–266.
95. Kalle, T. Non-echoplanar Diffusion-weighted MRI in Children and Adolescents with Cholesteatoma: Reliability and Pitfalls in Comparison to Middle Ear Surgery / Thekla von Kalle, Peter Amrhein, Assen Koitschev // *Pediatric Radiology*. – 2015. – Vol. 45. – № 7. – P. 1031–1038.
96. Keskin, S. Kronik İnflamatuvar Orta Kulak Patolojilerinin Komplikasyonları: the Complications of Chronic İnflamatuvar Middle Ear Pathologies / Suat Keskin, Zeynep Keskin, Sinan Tan // *Selçuk ÜnivTıp Dergisi*. – 2011. – Vol. 27. – № 3. – P. 179–181.
97. Khalid-Raja, M. Cholesteatoma: a Disease of the Poor (Socially Deprived)? / Mamoona Khalid-Raja, Theofano Tikka, Chris Coulson // *European Archives of Oto-rhino-laryngology*. – 2015. – Vol. 272. – № 10. – P. 2799–2805.
98. Kolesteatomlu Hastalarda Bilgisayarlı Tomografinin Duyarlılığı, Özgüllüğü ve Doğruluğu / E. Aksoy, Ö. Erdur, E. Hocaoğlu [et al.] // *Praxis of Otorhinolaryngology*. – 2013. – Vol. 1. – № 2. – P. 64–68.

99. Kuczkowski, J. Why Does the Acquired Cholesteatoma Trigger Resorption of the Temporal Bone? / Jerzy Kuczkowski, Tomasz K. Nowicki, Anna Starzyńska // *European Archives of Oto-rhino-laryngology*. – 2017. – Vol. 274. – № 12. – P. 4251–4252.
100. Laeeq, S. Modeling the Cholesteatoma Microenvironment: Coculture of HaCaT Keratinocytes with WS1 Fibroblasts Induces MMP-2 Activation, Invasive Phenotype, and Proteolysis of the Extracellular Matrix / Sabahat Laeeq, Russell Faust // *The Laryngoscope*. – 2007. – Vol. 117. – № 2. – P. 313–318.
101. Lee, S. T. Cholesteatoma in an Asian Population / S. T. Lee. // *Acta Otolaryngologica*. – 1991. – Vol. 111. – № 3. – P. 536–541.
102. Louw, L. Acquired Cholesteatoma: Summary of the Cascade of Molecular Events / L. Louw // *The Journal of Laryngology and Otology*. – 2013. – Vol. 127. – № 6. – P. 542–549.
103. Management of Complex Cases of Petrous Bone Cholesteatoma / Yash Pandya, Enrico Piccirillo, Fernando Mancini, Mario Sanna // *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*. – 2010. – Vol. 119. – № 8. – P. 514–525.
104. McHugh, T. P. Intracranial Cholesteatoma: a Case Report and Review / Terrance P. McHugh // *The Journal of Emergency Medicine*. – 2007. – Vol. 32. – № 4. – P. 375–379.
105. Michaels, L. An Epidermoid Formation in the Developing Middle Ear: Possible Source of Cholesteatoma / L. Michaels // *The Journal of Otolaryngology*. – 1986. – Vol. 15. – № 3. – P. 169–174.
106. Michaels, L. Origin of Congenital Cholesteatoma from a Normally Occurring Epidermoid Rest in the Developing Middle Ear / L. Michaels // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 1988. – Vol. 15. – № 1. – P. 51–65.
107. Middle Ear Cholesteatoma Treated with a Mastoidectomy: a Systematic Review of the Measures Used / Niv Mor, Dina A. Finkel, Matthew B. Hanson, Richard M. Rosenfeld // *Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. – 2014. – Vol. 151. – № 6. – P. 923–929.

108. Middle Ear Cholesteatoma: Compared Diagnostic Performances of Two Incremental MRI Protocols Including Non-echo Planar Diffusion-weighted Imaging Acquired on 3T and 1.5T Scanners / J. Lincot, F. Veillon, S. Riehm [et al.] // *Journal of Neuroradiology*. – 2015. – Vol. 42. – № 4. – P. 193–201.

109. Middle Ear Cholesteatoma: Non-echo-planar Diffusion-weighted MR Imaging versus Delayed Gadolinium-enhanced T1-weighted MR Imaging – Value in Detection / Bert De Foer, Jean-Philippe Vercruyse, Anja Bernaerts [et al.] // *Radiology*. – 2010. – Vol. 255. – № 3. – P. 866–872.

110. Middle Ear Congenital Cholesteatoma: Systematic Review, Meta-analysis and Insights on Its Pathogenesis / Nelson Gilberto, Sara Custódio, Tiago Colaço [et al.] // *European Archives of Oto-rhino-laryngology*. – 2020. – Vol. 277. – № 4. – P. 987–998.

111. Middle Ear Diseases: Advances in Diagnosis and Management / Salah Mansour, Jacques Magnan, Karen Nicolas, Hassan Haidar. – 1st ed. – New York: Springer, 2018. – 883 p. – ISBN 978-3-31972-961-9. – Text: direct.

112. Molecular Control of Bone Resorption in Chronic Otitis Media with Cholesteatoma / Jerzy Kuczkowski, Grazyna Kobierska-Gulida, Ewa Izycka-Swieszewska [et al.] // *Otolaryngologia Polska*. – 2010. – Vol. 64. – № 4. – P. 219–224.

113. MRI as an Alternative to Second Look Mastoid Surgery / Magdy Gouda, Wail Fayez Nasr, Mohammad El-Sayed Abd Elbary, Magdy M. A. Razek // *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. – 2018. – Vol. 70. – № 3. – P. 410–414.

114. MRI for the Diagnosis of Recurrent Middle Ear Cholesteatoma in Children – Can we Optimize the Technique? Preliminary Study / Anne Geoffray, Myriam Guesmi, Jean François Nebbia [et al.] // *Pediatric Radiology*. – 2013. – Vol. 43. – № 4. – P. 464–473.

115. Müller, J. P. Ueber den feinern Bau und die Formen der krankhaften Geschwülste / Johannes Peter Müller. – Berlin: G. Reimer, 1838. – 60 p. – Text: direct.

116. Non Echo Planar, Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging (Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction

Sequence) Compared with Echo Planar Imaging for the Detection of Middle-ear Cholesteatoma / A. V. Kasbekar, D. J. Scoffings, B. Kenway [et al.] // *The Journal of Laryngology and Otology*. – 2011. – Vol. 125. – № 4. – P. 376–380.

117. Non-echo Planar Diffusion-Weighted Imaging in the Detection of Recurrent or Residual Cholesteatoma: a Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Studies / Hosam Amoodi, Abdelelah Mofti, Nawaf H. Fatani [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – № 12. – P. e32127.

118. Northrop, C. Histological Observations of Amniotic Fluid Cellular Content in the Ear of Neonates and Infants / C. Northrop, J. Piza, R. D. Eavey // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 1986. – Vol. 11. – № 2. – C. 113–127.

119. Open vs Closed Type Congenital Cholesteatoma of the Middle Ear: two Distinct Entities or Two Aspects of the Same Phenomenon? / Andrea Bacciu, Filippo Di Lella, Enrico Pasanisi [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2014. – Vol. 78. – № 12. – P. 2205–2209.

120. Optimal Duration of MRI Follow-up to Safely Identify Middle Ear Residual Cholesteatoma / A.-L. Fourez, M. Akkari, G. Gascou [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2021. – Vol. 42. – № 7. – P. 1313–1319.

121. Oysu, A. S. The Role of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging Using PROPELLER Sequence in Diagnosis of Postoperative Cholesteatoma / Aslihan Semiz Oysu // *Praxis of Otorhinolaryngology*. – 2019. – Vol. 7. – № 2. – P. 85–89.

122. Petrous Bone Cholesteatoma: Classification, Management and Review of the Literature / Mario Sanna, Yash Pandya, Fernando Mancini [et al.] // *Audiology & Neuro-otology*. – 2011. – Vol. 16. – № 2. – P. 124–136.

123. Petrous Bone Cholesteatoma: Management and Outcomes / Ahmed Omran, Giuseppe De Denato, Enrico Piccirillo [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2006. – Vol. 116. – № 4. – P. 619–626.

124. Preciado, D. A. Biology of Cholesteatoma: Special Considerations in Pediatric Patients / Diego A. Preciado // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2012. – Vol. 76. – № 3. – P. 319–321.

125. Preoperative Prediction by Artificial Intelligence for Mastoid Extension in Pars Flaccida Cholesteatoma Using Temporal Bone High-resolution Computed Tomography: a Retrospective Study / Masahiro Takahashi, Katsuhiko Noda, Kaname Yoshida [et al.] // *PloS One*. – 2022. – Vol. 17. – № 10. – P. e0273915.

126. PROPELLER Diffusion Weighted Imaging for Diagnosis of Cholesteatoma in Comparison with Surgical and Histopathological Results: Emphasis on False Positivity and False Negativity / Aslihan Semiz-Oysu, Cagatay Oysu, Fatma Kulali, Yasar Bukte // *European Archives of Oto-rhino-laryngology*. – 2023. – Vol. 280. – № 11. – P. 4845–4850.

127. Readout-segmented Echo-planar Diffusion-weighted Imaging in the Assessment of Orbital Tumors: Comparison with Conventional Single-shot Echo-planar Imaging in Image Quality and Diagnostic Performance / Xiaoquan Xu, Yanjun Wang, Hao Hu [et al.] // *Acta Radiologica*. – 2017. – Vol. 58. – № 12. – P. 1457–1467.

128. Readout-segmented Echo-planar Imaging in the Evaluation of Sinonasal Lesions: a Comprehensive Comparison of Image Quality in Single-shot Echo-planar Imaging / Menglong Zhao, Zhuang Liu, Yan Sha [et al.] // *Magnetic Resonance Imaging*. – 2016. – Vol. 34. – № 2. – P. 166–172.

129. Recidivism after Endoscopic Treatment of Cholesteatoma / Daniel E. Killeen, Anthony M. Tolisano, Yann Fuu Kou [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2019. – Vol. 40. – № 10. – P. 1313–1321.

130. Recidivous Cholesteatoma: DWI MR after Canal Wall up and Canal Wall Down Mastoidectomy / T. Bakaj, L. Bakaj Zbrozkova, R. Salzman [et al.] // *Bratislavske Lekarske Listy*. – 2016. – Vol. 117. – № 9. – P. 515–520.

131. Regulation of the Angiogenesis of Acquired Middle Ear Cholesteatomas by Inhibitor of DNA Binding Transcription Factor / Shinji Fukudome, Chuan Wang, Yuki Hamajima [et al.] // *JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. – 2013. – Vol. 139. – № 3. – P. 273–278.

132. Residual Cholesteatoma: Incidence and Localization in Canal Wall Down Tympanoplasty with Soft-wall Reconstruction / Shin-ichi Haginomori, Atsuko

Takamaki, Ryuzaburo Nonaka, Hiroshi Takenaka // Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery. – 2008. – Vol. 134. – № 6. – P. 652–657.

133. Residual Cholesteatoma: Prevalence and Location. Follow-up Strategy in Adults / L. Gaillardin, E. Lescanne, S. Morinière [et al.] // European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases. – 2012. – Vol. 129. – № 3. – P. 136–140.

134. Results of Endoscopic Middle Ear Surgery for Cholesteatoma Treatment: a Systematic Review / L. Presutti, F. M. Gioacchini, M. Alicandri-Ciufelli [et al.] // Acta Otorhinolaryngologica Italica. – 2014. – Vol. 34. – № 3. – P. 153–157.

135. Role of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Clinically Suspected Cholesteatoma Cases / Nazreen Abbass Ayyaril, Sandya Chirukandath Jayasankaran, Unnikrishnan Menon, Srikanth Moorthy // Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. – 2022. – Vol. 74. – № 1. – P. 719–723.

136. Role of Diffusion-weighted Propeller Magnetic Resonance Imaging in Cholesteatoma Diagnosis / Gehan G. Ali, Leila R. El-Dieb, Enas A. Ibrahim, Sherif Kamal // The Medical Journal of Cairo University. – 2019. – № 87. – P. 2477–2484.

137. Sachidananda, R. Utility of Non-EPI DWI MRI Imaging in Cholesteatoma: the Indian Perspective / Ravi Sachidananda, Anita Nagadi // Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. – 2022. – Vol. 74. – № 3. – P. 3919–3926.

138. Saleh, H. A. Classification and Staging of Cholesteatoma / H. A. Saleh, R. P. Mills // Clinical Otolaryngology and Allied Sciences. – 1999. – Vol. 24. – № 4. – P. 355–359.

139. Sensorineural Damage in Chronic Suppurative Otitis Media with and without Cholesteatoma: a Comparative Study / Yiyang Tang, Bing Lian, Mingyan Zhang [et al.] // Annals of Translational Medicine. – 2022. – Vol. 10. – № 14. – P. 778.

140. Single-Shot, Turbo Spin-echo, Diffusion-weighted Imaging versus Spin-echo-planar, Diffusion-weighted Imaging in the Detection of Acquired Middle Ear Cholesteatoma / B. De Foer, J.-P. Vercruyse, B. Pilet [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2006. – Vol. 27. – № 7. – P. 1480–1482.

141. Soldati, D. Knowledge about Cholesteatoma, from the First Description to the Modern Histopathology / D. Soldati, A. Mudry // *Otology & Neurotology*. – 2001. – Vol. 22. – № 6. – P. 723–730.
142. Sudhoff, H. Pathogenesis of Attic Cholesteatoma: Clinical and Immunohistochemical Support for Combination of Retraction Theory and Proliferation Theory / H. Sudhoff, M. Tos // *The American Journal of Otology*. – 2000. – Vol. 21. – № 6. – P. 786–792.
143. Surgical Technique and Recurrence in Cholesteatoma: a Meta-analysis / Julia Tomlin, David Chang, Brandon McCutcheon, Jeffrey Harris // *Audiology & Neuro-otology*. – 2013. – Vol. 18. – № 3. – P. 135–142.
144. The Complications of Otitis Media: Retrospective Assessment of 51 Cases / E. Keles, I. Kaygusuz, T. Karlidag [et al.] // *Türk Otolarengoloji Arşivi*. – 2004. – Vol. 42. – № 4. – P. 215–219.
145. The Diagnostic Accuracy of Non-echo-planar Diffusion-weighted Imaging in the Detection of Residual and/or Recurrent Cholesteatoma of the Temporal Bone / M. H. G. Dremmen, P. A. M. Hofman, J. R. Hof [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2012. – Vol. 33. – № 3. – P. 439–444.
146. The Disease Recurrence Rate after the Canal Wall Up or Canal Wall Down Technique in Adults / Kelly G. P. Kerckhoffs, Maarten B. J. Kommer, Thom H. L. van Strien [et al.] // *The Laryngoscope*. – 2016. – Vol. 126. – № 4. – P. 980–987.
147. The Role of Bone Resorption in the Etiopathogenesis of Acquired Middle Ear Cholesteatoma / Shumin Xie, Xiaoli Wang, Jihao Ren, Wei Liu // *European Archives of Oto-rhino-laryngology*. – 2017. – Vol. 274. – № 5. – P. 2071–2078.
148. The Role of Inhibitor of DNA-binding (Id1) in Hyperproliferation of Keratinocytes: the Pathological Basis for Middle Ear Cholesteatoma from Chronic Otitis Media / Y. Hamajima, M. Komori, D. A. Preciado [et al.] // *Cell Proliferation*. – 2010. – Vol. 43. – № 5. – P. 457–463.
149. The Role of Non-echoplanar Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging in Diagnosis of Primary Cholesteatoma and Cholesteatoma Recidivism as an Adjunct to Clinical Evaluation / Roman D. Laske, Thomas N. Roth, Krisztina Baráth [et

al.] // *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. – 2018. – Vol. 127. – № 12. – P. 919–925.

150. The Utility of Diffusion-weighted Imaging for Cholesteatoma Evaluation / K. M. Schwartz, J. I. Lane, B. D. Bolster Jr., B. A. Neff // *American Journal of Neuroradiology*. – 2011. – Vol. 32. – № 3. – P. 430–436.

151. The Value of Diffusion-weighted MR Imaging in the Diagnosis of Primary Acquired and Residual Cholesteatoma: a Surgical Verified Study of 100 Patients / Jean-Philippe Vercruysse, Bert De Foer, Marc Pouillon [et al.] // *European Radiology*. – 2006. – Vol. 16. – № 7. – P. 1461–1467.

152. TNF-R2 Expression in Acquired Middle Ear Cholesteatoma / Rodrigo Faller Vitale, Celina Siqueira Barbosa Pereira, Adriana Leal Alves [et al.] // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. – 2011. – Vol. 77. – № 4. – P. 531–536.

153. Tos, M. A New Pathogenesis of Mesotympanic (Congenital) Cholesteatoma / M. Tos // *The Laryngoscope*. – 2000. – Vol. 110. – № 11. – P. 1890–1897.

154. Tos, M. *Manual of Middle Ear Surgery. Vol. 1. Approaches, Myringoplasty, Ossiculoplasty, and Tympanoplasty* / Mirko Tos. – New York: Georg Thieme Verlag, 1993. – 413 p. – Text: direct.

155. Türk Otorinolarengoloji Baş Boyun Cerrahisi Derneği Otooloji-Nörootoloji Çalışma Grubu 2005 Otitis Media Raporu. – Ankara, 2005. – 7 p. – Text: direct.

156. Usefulness of Delayed Postcontrast Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Residual Cholesteatoma after Canal Wall-up Tympanoplasty / D. Ayache, M. T. Williams, D. Lejeune, A. Corré // *The Laryngoscope*. – 2005. – Vol. 115. – № 4. – P. 607–610.

157. Verma, B. Role of Endoscopy in Surgical Management of Cholesteatoma: a Systematic Review / Bhavika Verma, Yogesh G. Dabholkar // *Journal of Otolaryngology*. – 2020. – Vol. 15. – № 4. – P. 166–170.

158. Vitale, R. F. The Role of Tumor Necrosis Factor – Alpha (TNF- $\alpha$ ) in Bone Resorption Present in Middle Ear Cholesteatoma / Rodrigo Faller Vitale, Fernando de

Andrade Quintanilha Ribeiro // *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. – 2007. – Vol. 73. – № 1. – P. 117–121.

159. Welin, S. The X-ray Diagnosis of Cholesteatoma in the Temporal Bone / S. Welin // *The British Journal of Radiology*. – 1947. – Vol. 20. – № 233. – P. 192–201.

160. Yilmazsoy, Y. Magnetic Resonance Imaging Findings of Two Cases Diagnosed with Petrous Apicitis / Yunus Yilmazsoy, Selmin Perihan Erkmén // *Anadolu Güncel Tıp Dergisi*. – 2019. – Vol. 1. – № 2. – P. 47–50.

161. Zinis, L. O. R. Single-stage Canal Wall-down Tympanoplasty: Long-term Results and Prognostic Factors / Luca Oscar Redaelli de Zinis, Daniela Tonni, Maria Grazia Barezzani // *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. – 2010. – Vol. 119. – № 5. – P. 304–312.