

***Анарбаев Абдисамин Анарбаевич***

канд. мед. наук, доцент, директор

Ошская межобластная

детская клиническая больница

г. Ош, Кыргызстан

***Маткасымова Айжан Ташболотовна***

преподаватель

Ошский государственный университет

г. Ош, Кыргызстан

***Калматов Романбек Калматович***

канд. мед. наук, декан

Ошский государственный университет

г. Ош, Кыргызстан

## **ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭКССУДАТА СРЕДНЕГО УХА ПРИ ОТИТЕ**

*Аннотация:* развитие патологического процесса в слизистой верхних дыхательных путей и среднего уха связано с нарушениями мукоцилиарного транспорта и измененным локальным иммунным статусом. У больных с экссудативным средним отитом следует обращать особое внимание на состояние глоточного устья слуховых труб и пограничные с этой областью анатомические структуры, так как именно их патологические изменения чаще всего ведут к развитию заболевания.

***Ключевые слова:*** иммунитет, отит, дыхательные пути.

*Введение.* Заболевания верхних дыхательных путей и уха способствуют развитию и персистенции ряда патологических процессов в других органах и системах организма, значительно снижая качество жизни больных, приводят к развитию стойкой нетрудоспособности и существенным экономическим затратам здравоохранения. Общеизвестно, что факторы местного иммунитета носо-

глотки играет ключевую роль в подавлении и предотвращении локальной воспалительной активности при таких заболеваниях, как, например, острый средний отит, синусит, пневмония, а также препятствует системной бактериальной инвазии патогенной флоры [1; 10; 24; 27; 30; 37].

В настоящее время в качестве важнейшего механизма развития стойкой дисфункции слуховой трубы рассматривают нарушение путей выведения патологического отделяемого из околоносовых пазух и постоянное раздражение бактериальной флорой глоточного устья слуховой трубы, что способствует поддержанию в ней воспалительного процесса. Исследователи полагают, что важным объективным критерием течения воспалительного процесса в среднем ухе при экссудативном отите является изменение в течение заболевания качественного состава экссудата барабанной полости [1; 4–6; 10].

Среди большого количества публикаций, посвященных изучению экссудативного среднего отита, преобладает мнение авторов о том, что основой заболевания является вялотекущее катаральное воспаление слизистой оболочки среднего уха с выраженной лимфоидно-плазмоцитарной инфильтрацией. При этом развивается гиперплазия секреторных элементов, происходит накопление экссудата в барабанной полости [2; 3; 17; 18; 29].

Известно, что колонизация носоглотки патогенными для дыхательной системы бактериями вызывает как местный, так и системный иммунный ответ [20–22; 38]. В связи с этим весьма перспективным представляется изучение как общего, так и локального иммунного статуса больных с отитом. Многие исследователи в настоящее время полагают, что ведущим звеном патогенеза этого заболевания являются нарушения общего и локального иммунитета [3; 7–9].

*Цель работы* – анализ литературных данных об иммунологических показателях экссудата среднего уха при отите.

Экссудат является продукт воспалительной реакции слизистой оболочки среднего уха. Характер содержимого барабанной полости при экссудативном среднем отите зависит от стадии заболевания [5; 6; 10]. В начальном периоде

жидкость в барабанной полости имеет характер транссудата, то есть представляет собой выпот, накапливающийся при воспалении во внесосудистом пространстве в результате увеличения проницаемости сосудов. При длительном течении болезни в выпоте присутствуют продукты бокаловидных и слизистых желез и продукты распада тканей, экссудат становится слизистым, затем – вязким, приобретает мукозный характер.

Экссудат среднего уха состоит из различных компонентов, при этом растворимые компоненты аналогичны таковым в сыворотке крови, нерастворимые представляют собой гликопротеиды, определяющие вязкость экссудата. Также в экссудате содержатся окислительные и гидролитические ферменты, биологически активные вещества (гистамин, простагландины, кинины), иммуноглобулины, комплемент и иммунные комплексы [25; 26]. Большое значение, по мнению ряда исследователей, может иметь оценка активности в экссудате больных отитом окислительных и гидролитических ферментов, поскольку она позволяет составить представление о выраженности воспаления в среднем ухе [2; 8; 12; 17]. Установлено, что активность лактат-, малатдегидрогеназы, щелочной и кислой фосфатазы, а также лейцинпептидазы в различных типах экссудатов среднего уха выше по сравнению с соответствующими показателями сыворотки крови, что связано, по мнению Juhn S. et al. (1980; 1982) с локальной, усиливающейся при воспалении, продукцией этих ферментов клетками слизистой среднего уха [19].

Следует отметить, что сообщения об исследованиях у больных с отитом гуморального и клеточного состава экссудата немногочисленны. Исследователи не отмечают особенностей в зависимости от стадии заболевания.

Из клеточных элементов экссудата авторы отмечают лимфоциты, макрофаги, плазмоциты и нейтрофильные лейкоциты. Н.А. Преображенский, И.И. Гольдман (1987) показали прямую зависимость между количеством макрофагов и вязкостью экссудата [10].

В ряде работ было показано наличие в экссудате иммуноглобулинов и лизоцима [7; 14; 35]. Большинство авторов отмечают, что содержание иммуноглобулинов А, G и M в экссудате выше, чем в сыворотке крови [14; 15; 35], при течении заболевания концентрации Ig ниже, чем при острой форме отита [8]. Показано, для экссудата из среднего уха характерно бактериостатическое и противовирусное действие, которое обусловлено наличием Ig A и лизоцима [7; 8; 15; 23].

В литературе нередко встречаются указания на увеличение концентрации иммуноглобулинов в секретах слизистых оболочек при воспалении. Однако, «нормативов» содержания иммуноглобулинов в экссудате среднего уха при различных типах воспаления, а также в разные возрастные периоды не существует, уровни Ig в воспалительном экссудате выпотах слизистых оболочек находится в очень широких пределах.

Хотя в норме слизистая оболочка среднего уха не содержит ни иммунокомпетентных лимфоцитов, ни ассоциированной лимфоидной ткани, по некоторым данным при воспалении в экссудате в полости среднего уха был обнаружен секреторный IgA (sIgA), а в слизистой оболочке – IgA плазматические клетки, что свидетельствует о возможности локального иммунного ответа и позволяет судить о его роли в разрешении инфекционного процесса [16; 26]. Однако, это положение до настоящего времени является дискуссионным. Показано, что концентрация IgG в воспалительном экссудате в полости среднего уха в несколько раз превосходит концентрацию IgA, что, по мнению некоторых авторов, свидетельствует о том, что значительная часть антител попадает в полость среднего уха в результате трансудации из крови [34].

В семидесятых годах XX в. было опубликовано два исследования, в которых были представлены данные, позволяющие предположить локальную продукцию специфичных антител в полости среднего уха у детей с острым средним отитом [14; 31]. В то же время в работах Kaur R. et al. (2011, 2012) было оценено взаимоотношение концентраций IgA и IgG в крови, полости носоглотки и экссудате среднего уха (ЭСУ), у детей с острым средним отитом; концентрации sIgA в образцах ЭСУ и образцах отделяемого из носоглотки; а также показателей

электрофореза спектра IgA из ЭСУ и отделяемого из носоглотки для определения того, попадают ли антитела в ЭСУ первично из крови, или же в результате рефлюкса из носоглотки по евстахиевой трубе [21; 22]. Kaur R. et al. (2012) приводят доказательства того, что антитела, обнаруживаемые в полости среднего уха во время острого среднего отита попадают туда преимущественно из крови и за счет рефлюкса секрета слизистой полости носа, при этом данных, свидетельствующих о локальном синтезе антител, получено не было [22].

В экспериментах на лабораторных мышах было показано, что слизистая оболочка среднего уха в норме имеет в своем составе только небольшое количество иммунокомпетентных клеток, однако как острый, так и хронический воспалительный процесс приводят к значимому увеличению числа Т-клеток, В-клеток, макрофагов, дендритных клеток и NK-клеток [15; 16]. Kodama S. et al. (2000) обнаружили Т-клетки в слизистой оболочке среднего уха мыши после интраназальной иммунизации прототипом вакцины, белком Р6 *Haemophilus influenza* [23].

В исследовании Suegana S. et al. (2001) были изучены особенности лимфоцитов слизистой среднего уха мыши на клеточном уровне после интраназальной иммунизации. Было установлено, что слизистая оболочка среднего уха, как и слизистая оболочка полости носа, является эффекторным компонентом для ассоциированной с носоглоткой лимфоидной ткани. Показано, что локальная продукция антител в полости среднего уха возможна, однако ее вклад в местный иммунный ответ сравнительно мал (и не регистрируется при двухмерном геле электрофорезе) по сравнению с ролью рефлюкса секрета слизистой полости носа и уровнем трансудации факторов иммунного ответа из крови при развитии острого среднего отита [32].

Ряд исследователей полагают, что если слизистая оболочка среднего уха играет роль эффектора, то клональность IgA в среднем ухе должна отличаться от таковой, характерной для антител носоглотки. Проведенный Kaur R. et al. (2012) сравнительный анализ образцов содержимого носоглотки и отделяемого среднего уха методом изоэлектрического фокусирования показал, что IgA среднего уха имеют идентичные зоны локализации с идентичными значениями pI. Такой

результат свидетельствует в пользу того, что антитела, обнаруженные в ЭСУ, преимущественно попадают туда из крови в процессе трансудации и за счет рефлюкса носоглоточного секрета. Феномен рефлюкса носоглоточного секрета в среднее ухо обусловлен незрелостью евстахиевых труб и углом их расположения у детей и младенцев, а также длительным пребыванием младенцев в положении лежа на спине [22].

В настоящее время в качестве одного из видов тубарной дисфункции рассматривается патологический «рефлюкс» в глоточное устье слуховой трубы [4]. В результате аномального строения структур латеральной стенки носа, при воспалении глоточной и трубных миндалин, при повышенной вязкости секрета и увеличении его объема вследствие воспалительных и вазомоторных нарушений в слизистой оболочке носа и околоносовых пазух патологическое отделяемое отводится в носоглотку в три потока, основной поток смещается и проходит через устье слуховой трубы с патологической циркуляцией в нем секрета.

В ряде исследований было показано, что содержание желудочного пепсина и пепсиногена в полости среднего уха в несколько раз превышает таковое в сыворотке крови [13; 33]. Данный факт может служить подтверждением явления рефлюкса содержимого носоглотки (а в его составе и незначительных количеств желудочного сока) через евстахиеву трубу в полость среднего уха. Winther B. et al. (2005) продемонстрировали, что у взрослых людей рентгеноконтрастный материал, введенный в носоглотку, попадает в полость среднего уха в процессе актов зевания и глотания [36].

*Заключение.* В настоящее время отсутствует единый алгоритм лечения экссудативного среднего отита, что связано с полиэтиологичностью заболевания и различными патогенетическими механизмами образования экссудата. В настоящее время исследователи сходятся в том, что лечение отита должно быть дифференцированным, основываться на оценке длительности воспалительного процесса в среднем ухе и в носоглотке, учитывать состояние иммунной системы организма. Необходимой представляется и оценка состояния экссудата среднего

уха. В литературе экссудативный средний отит известен под названиями серозного, секреторного отита, туботимпанита, отосальпингита, экссудативного катарального отита, а в англоязычных сообщениях используется термин «glue ear» – «клейкое ухо», которым обозначают экссудативный отит с вязким, липким содержимым в барабанной полости.

Разнообразие названий заболевания объясняется различными взглядами авторов на его этиологию и патогенез. Из научной литературы известно, что у больных с экссудативным средним отитом следует обращать особое внимание на состояние глоточного устья слуховых труб и пограничные с этой областью анатомические структуры, так как именно их патологические изменения чаще всего ведут к развитию заболевания [1; 5; 6; 28].

По данным литературы, развитие патологического процесса в слизистой верхних дыхательных путей и среднего уха связано с нарушениями мукоцилиарного транспорта и измененным локальным иммунным статусом. Несмотря на то, что клиническое и аудиологическое обследование позволяет поставить диагноз экссудативного среднего отита с высокой вероятностью, состав экссудата может быть исследован только при выполнении тимпанопункции или тимпанотомии [5; 6; 11]. В настоящее время не выработаны критерии оценки цитологической картины экссудата в зависимости от этиологии и стадии заболевания, это, безусловно, затрудняет клинико-инструментальную диагностику особенностей экссудативного среднего отита и свидетельствует о необходимости проведения дальнейших углубленных исследований особенностей изменений иммунологических, цитологических и биохимических параметров экссудата при различных формах и стадиях заболеваний среднего уха.

### *Список литературы*

1. Бурмистрова Т.В. Современные этиопатогенетические аспекты экссудативного среднего отита // Рос. оторинолар. – 2004. – №1. – С. 25–28.
2. Быкова В.П. Морфогистохимическая характеристика секреторного среднего отита – «мукозита» / В.П. Быкова, Л.С. Юзвинкевич // Воспалительные заболевания уха и верхних дыхательных путей. – М.: Медицина, 1983. – С. 105–110.

3. Володькина В.В. Состояние гуморального иммунитета у детей с рецидивирующим экссудативным средним / В.В. Володькина, Н.С. Дмитриев, Н.А. Милешина // Мат. 1-го нац. конгр. аудиологов. – М., 2004. – С. 47–48.

4. Гаращенко Т.И. Эндоскопическая хирургия слуховой трубы и среднего уха у детей с экссудативным отитом / Т.И. Гаращенко, Р.В. Котов, М.М. Полушин // Рос. оторинолар. – 2009. – №3. – С. 34–41.

5. Дмитриев Н.С. Хирургическое лечение больных с экссудативным средним отитом / Н.С. Дмитриев, Н.А. Милешина // Вестн. отоларинголар. – 2003. – №6. – С. 49–51.

6. Дмитриев Н.С. Экссудативный средний отит у детей (патогенетический подход к лечению): Метод. Рекомендации / Н.С. Дмитриев, Н.А. Милешина, Л.И. Колесова. – М., 1996. – 22 с.

7. Дроздова М.В. Иммунологические аспекты формирования экссудативного среднего отита у детей / М.В. Дроздова, Г.И. Тимофеева // Рос. оторинолар. – 2006. – №6 (25). – С. 45–48.

8. Книпенберг А.Э. Состояние местного и системного иммунитета у больных экссудативным средним отитом / А.Э. Книпенберг [и др.] // Мат. XVII съезда оторинолар. – СПб.: РИА-АМИ., 2006. – С. 108–110.

9. Портенко Г.М. Латентный аперфоративный средний отит современное течение острого среднего отита / Г.М. Портенко, Е.Г. Портенко, А.А. Локтева // Рос. оторинолар. – 2009. – №2 (39). – С. 139–143.

10. Преображенский Н.А. Экссудативный средний отит / Н.А. Преображенский, И.И. Гольдман. – М.: Медицина, 1987. – 192 с.

11. Сватко Л.Г. Морфологические особенности слизистой оболочки среднего уха и глоточной миндалины при экссудативном среднем отите / Л.Г. Сватко, Д.Э. Цыплаков, В.В. Рафаилов // Мат. XVI съезда оторинолар. – СПб.: РИА-АМИ, 2001. – С. 141–144.

12. Divert W, Glew R, Bluestone C Lysosomal hydrolases in middle ear effusions // Ann. Otol. – 1981. – Suppl. 90. – №1. – P. 148–153.



13. He Z, O'Reilly RC, Boiling L. et al. Detection of gastric pepsin in middle ear fluid of children with otitis media // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2007. – 137: 59–64.
14. Howie VM, Ploussard JH, Sloyer JL, Johnston RB. Immunoglobulins of the middle ear fluid in acute otitis media: relationship to serum immunoglobulin concentrations and bacterial cultures // *Infect. Immun.* – 1973. – 7: 589–593.
15. Ichimiya I, Kawauchi H, Mogi G. Analysis of immunocompetent cells in the middle ear mucosa // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 1990. – 116: 324–330.
16. Jecker P, Pabst R, Westermann J. Proliferating macrophages, dendritic cells, natural killer cells, T and B lymphocytes in the middle ear and Eustachian tube mucosa during experimental acute otitis media in the rat. *Clin. Exp. Immunol.* – 2001. – 126: 421–425.
17. Jshii T. Fluid and fibrosis in the human middle ear. *Amer. J. Otol.* – 1985. – 6 (3): 196–199.
18. Juhn S. Studies in middle ear effusions. Panel discussion: pathogenesis of otitis media // *J. Laryngoscope.* – 1982. – 92 (3): 287–291.
19. Jung T, Juhn S, Smith D, Gerrard D. Effect of prostaglandin on the composition of chinchilla middle ear effusion // *Ann. Otol.* – 1980. – Suppl. 89. – 3: 155–160.
20. Kaur R, Casey JR, Pichichero ME. Serum antibody response to three non-typeable *Haemophilus influenzae* outer membrane proteins during acute otitis media and nasopharyngeal colonization in otitis prone and non-otitis prone children // *Vaccine.* – 2011. – 29: 1023–1028.
21. Kaur R, Casey JR, Pichichero ME. Serum antibody response to five *Streptococcus pneumoniae* proteins during acute otitis media in otitis-prone and non-otitis-prone children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2011. – 30: 645–650.
22. Kaur R., Kim T., Casey R., Pichichero M. Antibody in Middle Ear Fluid of Children Originates Predominantly from Sera and Nasopharyngeal Secretions // *Clinical and Vaccine Immunology.* – 2012. – 19 (10): 1593–1596.

23. Kodama S, Suenaga S, Hirano T, Suzuki M, Mogi G. Induction of specific immunoglobulin A and Th2 immune responses to P6 outer membrane protein of non-typeable *Haemophilus influenzae* in middle ear mucosa by intranasal immunization // *Infect. Immun.* – 2000. – 68: 2294–2300.

24. McCool TL, Cate TR, Tuomanen EI et al. Serum immunoglobulin G response to candidate vaccine antigens during experimental human pneumococcal colonization // *Infect. Immun.* – 2003. – 71: 5724–5732.

25. Mogi G, Honjo S, Maeda S, Yoshida T, Watanabe N. Secretory immunoglobulin A (sIgA) in middle ear effusions: a further report // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 1974. – 83: 92–101.

26. Mogi G. Mucosal immunity of the middle ear // *Acta Otolaryngol. (Stockh.)*. – 1989. – 414 p.

27. Ogra PL, Faden H, Welliver RC. Vaccination strategies for mucosal immune responses // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2001. – 14: 430–445.

28. Palva T, Makinen I, Rinne J. Middle ear mucosa in chronic effusions // *Otorinolaring. (Buc.)*. – 1980. – 43 (5): 241–247.

29. Pichichero ME, Kaur R, Casey J. et al. Antibody response to *Haemophilus influenzae* outer membrane protein D, P6, and OMP26 after nasopharyngeal colonization and acute otitis media in children // *Vaccine.* – 2010. – 28: 7184–7192.

30. Rapola S, Kilpi T, Lahdenkari M et al. Do antibodies to pneumococcal surface adhesin a prevent pneumococcal involvement in acute otitis media? // *J. Infect. Dis.* – 2001. – 184: 577–581.

31. Sloyer JL, Cate CC, Howie VM et al. The immune response to acute otitis media in children: serum and middle ear fluid antibody in otitis media due to *Haemophilus influenzae* // *J. Infect. Dis.* – 1975. – 132: 685–688.

32. Suenaga S, Kodama S, Ueyama S et al. Mucosal immunity of the middle ear: analysis at the single cell level // *Laryngoscope.* – 2001. – 111: 290–296.

33. Tasker A, Dettmar PW, Koufman JA et al. Is gastric reflux a cause of otitis media with effusion in children? // *Laryngoscope.* – 2002. – 112: 1930–1934.

34. Virolainen A, Jero J, Kayhty H et al. Antibodies to pneumolysin and pneumococcal capsular polysaccharides in middle ear fluid of children with acute otitis media // *Acta Otolaryngol.* – 1995. – 115: 796–803.

35. Veltry R, Sprinkle P. Serous otitis media. Immunoglobulin and lysozyme levels in middle ear fluids and serum // *Ann. Otol.* – 1973. – 82 (2): 297–301.

36. Winther B, Gwaltney JM, Phillips CD, Hendley JO. Radiopaque contrast dye in nasopharynx reaches the middle ear during swallowing and/or yawning // *Acta Otolaryngol.* – 2005. – 125: 625–628.

37. Wu HY, Nahm MH, Guo Y, Russell MW, Briles DE. Intranasal immunization of mice with PspA (pneumococcal surface protein A) can prevent intranasal carriage, pulmonary infection, and sepsis with *Streptococcus pneumoniae* // *J. Infect. Dis.* – 1997. – 175: 839–846.

38. Zhang Q, Choo S, Everard J, Jennings R, Finn A. Mucosal immune responses to meningococcal group C conjugate and group A and C polysaccharide vaccines in adolescents // *Infect. Immun.* – 2000. – 68: 2692–2697.