

*Ю.В. ДЄЄВА, О.М. НАУМЕНКО, М.В. ТАРАСЕНКО*

## **СУЧАСНІ АСПЕКТИ ІМУННОГО ЗАХИСТУ СЕРЕДНЬОГО ВУХА В ПАТОГЕНЕЗІ ГОСТРОГО СЕРЕДНЬОГО ОТИТУ ТА ДЕЯКИХ ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ**

*Каф. отоларингології (зав. – проф. Ю.В. Дєєва)  
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця  
(ректор – чл.-кор. НАМН України, проф. Ю.Л. Кучин)*

Як зазначено в «Клінічній настанові, заснованій на доказах (гострий середній отит» (2021) [20], проблема гострих запальних захворювань верхніх дихальних шляхів і гострого середнього отиту (ГСО), зокрема, є однією з найактуальніших у сучасній клінічній медицині. Лікарі у всьому світі одноставно вважають, що ГСО є перш за все дитячою інфекцією, оскільки він набагато частіше зустрічається у дітей, ніж у дорослих, залишаючись найпоширенішою педіатричною інфекцією, для лікування якої призначають антибіотики.

На теперішній час остаточно визнано, що гострий середній отит є мультифакторним захворюванням [95], виникненню якого сприяють: дисфункція євстахієвої труби, алергія, вірусна та бактеріальна інвазія, зниження циліарної функції слизової оболонки середнього вуха, вплив диму, шлунково-стравохідний рефлюкс, аутоімунні, ендокринні (цукровий діабет) та інші соматичні захворювання [3, 16, 31, 48, 55, 63, 70, 110, 112]. За даними літератури визначено, що фактором ризику також можуть бути: молодий вік [108], чоловіча стать [64], генетичні фактори та сімейний анамнез середнього отиту [124], наявність черепно-лицевої аномалії [2, 65], атопія [124], імунодефіцит [115], особливості мікробіоти [6, 22].

Гострий середній отит, в першу чергу, є інфекційним запальним захворюванням, тому значенню збудника приділялась пильна увага протягом всього часу дослідження проблеми [26, 59, 84, 111]. Досить довго в

цьому плані домінувала думка про розвиток ГСО як ускладнення дитячих інфекцій (кір, скарлатина, дифтерія). Патогномонічним для них були бурхливий перебіг та гнійно-деструктивний характер запалення на тлі колонізації слизової оболонки високо вірулентним *Streptococcus pyogenes* [98, 101].

З удосконаленням та впровадженням в клінічну практику сучасних методів дослідження, в тому числі мікробіоти вмісту барабанної порожнини, переконливо встановлено, що певну роль в особливостях перебігу ГСО відіграє як тип отопатогену, так і фактори імунного захисту [29].

З цього приводу цікавим є дослідження останніх років (М.В. Гордієнко, 2019) [29], в якому встановлено стійку корелятивну залежність характеру клінічного перебігу середнього отиту від виду отопатогену: *Str. pneumoniae* в 71% випадків викликає ексудацію, *H. influenzae* – катаральні зміни, *S. aureus* в 33,8% випадків супроводжує формування холестеатоми, *Ps. aeruginosa* у 24,6% пацієнтів – токсичне пригнічення нейрорецепторного апарату завитки, а ентеробактерії і нейссерії в 62% супроводжують виразні явища мукозиту. Крім того, в дослідженні доведено якісно-кількісну зміну отопатогенів в залежності від тривалості ГСО: поступове домінування *H. influenzae* (з 32% до 53% протягом перших двох тижнів), з характерним прямим циліотоксичним впливом на структури миготливого епітелію, внаслідок якої виникають стійкі морфо-функціональні перетворення його структури, що, в свою чергу, сприяє вторинному

бактеріальному суперінфікуванню з переважанням *S. aureus*, а пізніше – ентеробактерій і *Ps. aurogenosa*, пристосованих через свої біологічні властивості до тривалого існування в умовах хронічного запального процесу в слизовій оболонці середнього вуха з можливістю призводити до кістково-деструктивних наслідків.

В той же час, на сучасному етапі дослідженнями В.Н. Гінькут (2007) констатована відсутність росту мікрофлори у 61,1% випадків гнійного ГСО, а в 39,9% неможливість ідентифікувати мікрофлору, яка вважалась патогномонічною для етіології ГСО (пневмококк, гемофільная паличка и моракселла) [27]. М.І. Безега (2018) в 67% випадків ускладненого мастоїдитом перебігу ГСО верифікував вірусну етіологію запалення [5]. За даними Laulajainen Hongisto A. та співавторів (2016), у дорослих пацієнтів із важким перебігом ГСО майже 50% зразків були негативними при культуральному дослідженні, стрептококк групи А мав місце у 15%, *Str. pneumoniae* – у 10%, *Ps. aurogenosae* – у 8%, *S. aureus* – у 5% [54].

**Мета повідомлення** – на основі огляду сучасної літератури висвітлити роль факторів імунного захисту середнього вуха в патогенезі ГСО та деяких його ускладнень.

Відомо, що вроджена імунна відповідь реалізується єдиною біологічною системою середнього вуха (слизова оболонка з підслизовим шаром, підслизова основа слухової труби), яка здійснює функціональний та імунний захист. Вона виявляє мікробну інфекцію, використовуючи рецептори розпізнавання патернів, пов'язаних з патогенами [19, 60, 122]. Вроджена імунна система забезпечує неспецифічний захисний механізм першої лінії, не потребує сенсibilізації, як при адаптивному імунному процесі, і здатна стимулювати та моделювати адаптивні імунні відповіді.

Функціонування ключового захисного механізму слизової оболонки середнього вуха – мукоциліарного апарату – залежить від переважного компоненту поверхневої рідини слизових оболонок дихальних шляхів людини – молекули SPLUNC 1. Вона зменшує здатність утворення біоплівки *Pseudomonas aeruginosa*, залучає нейтрофіли і макрофаги до осередку запалення як хемо-

атрактант [13, 24, 62], має властивості і може функціонувати як поверхнево активна речовина для зменшення натягу на межі повітря-рідина, включаючи слухову трубу, і діяти як датчик об'єму рідини у верхніх дихальних шляхах [69, 94]. Хоча прямої мікробіцидної дії SPLUNC 1 не встановлено, вона має важливе значення для підтримки тиску в середньому вусі та ефективного мукоциліарного кліренсу.

Доведено, що основними захисними молекулами вродженого імунітету епітеліальних клітин середнього вуха є бета-дифензини – катіонні білки з антимікробною функцією до широкого спектру вірусів, бактерій, грибів і найпростіших за рахунок утворення пор у мікробній мембрані. Але слід зауважити [118], що попри свою антимікробну дію, деякі дифензини здатні сприяти розвитку запалення через стимуляцію прозапальних цитокінів і діяти як хемоатрактанти для нейтрофілів та тучних клітин. Так, I.D. Shin зі співавторами (2006) довів, що людський бета-дифензин посилено продукується в середньому вусі як реакція на *Haemophilus influenzae* і IL-1 [40]. Його продукція значно підсилюється під дією ФНП- $\alpha$  і ліпополісахариду [71]. Біоплівки значно пригнічують функцію людського бета-дифензину-3, якому притаманна вирішальна роль в елімінації нетипової гемофільної палички [41].

Місцевий вроджений імунітет реалізується також за рахунок вироблення епітеліальними клітинами середнього вуха лізоциму, який руйнує пептидоглікани бактеріальної клітинної стінки. В експерименті була доведена більша сприйнятливість до інфекцій стрептокока пневмонія у випадках дефіциту лізоциму [57, 99].

На поверхні означених епітеліальних клітин розташовані важливі в реакції імунного захисту від отопатогенів TOLL-подібні рецептори, яких налічується щонайменше 10 тисяч. Ці рецептори розпізнають отопатогени і забезпечують подальшу мобілізацію відповідного імунного захисту [43, 50]. Крім того, активізація рецепторів призводить до подальшого сигнального каскаду з поширенням активації імунної відповіді [105]. Різні типи рецепторів розпізнають різні сполуки: ліпополісахариди, РНК, бактеріальний ліпополісахарид,

ДНК бактерій і вірусів, внутрішньоклітинних речовин. Є навіть рецептори лектину С-типу, які сприймають домени розпізнавання вуглеводів.

Основному отопатогену середнього отиту – нетиповій гемофільній паличці при-таманні кілька молекулярних структур, на які реагують TOLL-подібні рецептори: пептидоглікани клітинної поверхні та білок зовнішньої мембрани [109]. Доведено, що поліморфізм гена, який кодує один з цих рецепторів, пов'язаний з рецидивуючим гострим середнім отитом [17].

Крім того, в експериментальних дослідженнях показано, що миші із дефектом цього рецептора мали низьку імунну відповідь щодо слизових (Ig A), системних (Ig G) і Th1 клітин [34]. А у пацієнтів із хронічним отитом рівень трьох типів TOLL-подібних рецепторів виявився нижчим, ніж в контрольній групі [30, 102]. Тому зниження експресії TOLL-подібних рецепторів під час гнійного ГСО може призвести до неефективного захисту з формуванням рецидивуючих або стійких гнійних запалень.

Якщо або коли патогени обходять пов'язані з мембраною TOLL-подібні рецептори, вони стикаються з цитоплазматичними рецепторами розпізнавання патернів аналогічної дії [14, 86]. Означені рецептори експресують макрофаги, дендритні та епітеліальні клітини середнього вуха [79] і здатні ініціювати та підтримувати надійну імунну відповідь шляхом активізації транскрипційного ядерного фактору NF- $\kappa$ B. Знижені рівні експресії цитоплазматичних рецепторів встановлені у пацієнтів із рецидивуючим перебігом середнього отиту.

Роль рецепторів лектину С-типу полягає у зв'язуванні вуглеводів або у функції рецепторів розпізнавання патернів, здатності індукувати внутрішньоклітинні сигнальні шляхи регуляції імунної відповіді [123], можливо – через ендцитоз та презентацію антигену [119]. На них експресується тригерний рецептор, при посиленні якого бактеріальним ліпополісахаридом відбувається активізація нейтрофілів і моноцитів, стимулюється продукція цитокінів і хемокинів, активуються молекули адгезії [1, 7]. Вищі рівні рецептору або молекул-адапторів рецептору були досліджені у випоті середньо-

го вуха пацієнтів із ексудативним отитом, а його підвищену експресію встановлено у пацієнтів з хронічним середнім отитом і холестеатомою [46, 58].

Нейтрофіли (NET) в патогенезі гнійного ГСО є найпоширенішими агентами, які утворюють першу лінію захисту від вторгнення патогенів. Але виявлено, що нейтрофіли здатні утворювати в середньому вусі так звані позаклітинні пастки нейтрофілів. Виконуючи функцію пасток для бактеріальних агентів, вони здатні створювати нішу в середньому вусі і не сприяють ефективному очищенню від отопатогенів, а навпаки – створенню стабільних бактеріальних спільнот. Це підтверджено в експерименті позитивною кореляцією NET із вищим навантаженням у гнійній рідині середнього вуха [36]. Крім того, не виключено, що бактерії, заплутані в ланцюгах NET, можуть підвищувати в'язкість випоту і бути чинником недостатнього проникнення антибіотиків в осередок запалення.

В експерименті доведено, що для реалізації функції бактеріального очищення нейтрофілами необхідна також адекватна функція TOLL-подібних рецепторів, зниження функції яких супроводжується порушенням процесу дозрівання фагосом нейтрофілів [34].

Макрофаги, як важливі клітинні компоненти випоту середнього вуха, відіграють центральну роль у вродженому імунитеті, але, в той же час, вони продукують супресивні фактори, які сприяють зниженню чутливості лімфоцитів до кількох мітогенів [75], наслідком чого стає зниження ефективності елімінації бактерій і хронізація процесу. Оскільки встановлено, що отопатогени відрізняються за типами в межах одного виду, деякі типи виявляються більш стійкими до фагоцитозу, а це призводить до формування внутрішньоклітинної ниші в макроорганізмі і клінічно підтвердженій частоті рецидивуючої інфекції [10].

Визначальна роль в патогенезі середнього отиту належить і фібробластам – «вартовим клітинам» сполучної тканини, які синтезують позаклітинний матрикс – колаген і імуномодулятори (фактори росту, хемокіни, цитокіни, медіатори запалення) [70]. Показано [23, 82], що при гнійному

ГСО фібробласти значною мірою визначають архітектурні зміни, а саме – гіперплазію слизової оболонки і субепітеліальної сполучної тканини.

Відомо [106], що під час запалення в середньому вусі слизова оболонка проліферує в псевдобагатошаровий миготливий секреторний стовпчастий епітелій. Одночасна значна неоваскуляризація збільшує товщину слизової оболонки і лейкоцитарну інфільтрацію [37]. Встановлено також, що посилення регуляції фібробластів і факторів росту ендотелію судин посилює ангиогенез, що підвищує їх проникність і, як наслідок, збільшує кількість рідини в середньому вусі [37].

М. Hernandez та співавтори (2015) довели, що запалення при гнійному ГСО опосередковано і формується на тлі змін продукції цитокінів [33].

Слід зазначити, що за даними експериментальних досліджень М. Hernandez та співавторів (2015), експресія генів, як і запалення, відбуваються у такі етапи (або фази) [33]. Першою є фаза ранньої індукції, під час якої відбувається активація отопатогенами TOLL-подібних рецепторів, наслідком чого є індукція цільових генів, зокрема ядерного фактору NF- $\kappa$ -B, який впливає на ген імунної відповіді CREB і який контролює апоптоз. Непрямим підтвердженням ролі CREB є вітчизняне дослідження достовірного підвищення апоптозу лімфоцитів середнього вуха при ускладненому сенсоневральною приглухуватістю перебігу гострого середнього отиту [45]. З індукції означених генів починається запальна відповідь при розвитку вірусних захворювань [18]. Експресія цільових генів призводить до підвищення рівня прозапальних цитокінів і активації цитокінового каскаду. Зокрема, рівень IL-6 в фазу ранньої індукції підвищується майже в 500 разів.

В подальшому (мікробіоцидна фаза та фаза дозволу) відбуваються різні моделі змін, під час яких цитокіни, хемокіни та фактори росту керують антимікробною реакцією та ремоделюванням слизової оболонки. Пікові значення IL-6 знижуються і через 24 години після інокуляції відбувається зміна цитокінового профілю: підвищення IL-1 в 60 разів і ФНП- $\alpha$  – в 130 разів. Відбува-

ється активація епідермального фактору росту HBSEGF, що стимулює перехід епітелію до мезенхімального фенотипу із наступною гіперплазією слизової оболонки. Хемоатрактанти приваблюють нейтрофіли, а гранулоцитарний коло-

нієстимулюючий фактор сприяє їх виживанню, проліферації і диференціюванню, що призводить до появи інфільтрованих нейтрофілів в гістологічних препаратах уже через 6 годин. Нейтрофільні маркери максімально індукуються з 24-ї години, що збігається з максімальною кількістю нейтрофілів за гістологією. Через 24-72 години з'являються макрофаги, маркери яких (хемокіни) сягають максимуму через 24 години. В цей же час (між 24 та 72 годинами) значно підвищуються гени, які відповідають за фагоцитоз. Через 5-7 діб (фаза дозволу) після інокуляції відбувається зміна профілю генів на пов'язані з ремоделюванням тканин, на тлі яких слизова оболонка повертається до початкового вигляду, а клітини, що беруть участь в процесі запалення, зникають із середнього вуха, незважаючи на виражені морфологічні зміни запального характеру в порожнинах останнього.

Важливими з практичної точки зору є отримані М. Hernandez та співавторами (2015) дані про те, що навіть за відсутності інфекції ін'єкційна травма і введення в середнє вуха фізіологічного розчину в групі фіктивного контролю вивільняла аналогічні ендогенні сигнали небезпеки, які виявлялись рецепторами слизової оболонки барабанної порожнини і її резидентними лейкоцитами, які працювали для відновлення проколотої слизової оболонки та гемостазу. Цей факт свідчить про можливе існування спільного механізму визначення небезпеки в слизовій оболонці середнього вуха і про те, що будь-який чинник впливу на неї, а не тільки отопатогени, може бути тригером запалення та змін в середньому вусі. Клінічним підтвердженням цього висновку може бути патогенез утворення холестеринової гранульоми: при значному підвищенні вмісту холестерину крові останній в підвищеній кількості потрапляє до ексудату. В свою чергу внаслідок перенасичення ексудату ліпідами численні кристали холестерину випадають в осад і стають для середнього

вуха сторонніми тілами. Як наслідкова реакція навколо них виникає скупчення фібробластів і макрофагів із численними лізосомами в них, що свідчить про виконання клітинами фагоцитарної функції. Утворюються грануляції, які легко кровоточать, і в стромі яких багато судин і волокон. В основі грануляцій розташовані кристали холестерину, а навколо них концентруються клітини сторонніх тіл, гігантські клітини, численні макрофаги і гістіоцити із інтенсивною фагоцитарною активністю. Така гістологічна картина грануляційної тканини є еквівалентом холестеринової гранульоми [52, 81]. Тобто ліпиди сироватки крові за певних умов можуть бути тригером запалення середнього вуха [8].

Враховуючи, що єдність пошкодження бар'єрних функцій слизових оболонок проявляється стереотипністю морфологічних змін, М.В. Гордієнко зі співавторами (2019) провела поглиблене морфофункціональне дослідження особливостей та етапності реагування імунної системи на зовнішній подразник і морфофункціональні зміни в середньому вусі в залежності від тривалості запалення в середньому вусі [29].

На першому тижні відбувалось формування тенденції до зростання Тсупр. (CD 8) і В-лімфоцитів (CD 20) при незмінному рівні Тхелп. (CD 4), що було розцінено як маркер адекватної реакції місцевого імунітету на чужорідний агент. На другому тижні кількість макрофагів збільшувалась до пікового значення на тлі зростання пулу експресованих плазматичних клітин (CD 138) і зменшення рівня експресованих лейкоцитів (CD 45). В цей період наближення відношення Тхелп./Тсупр. до 1 вказувало на важкий перебіг запального процесу. Патоморфологічні зміни полягали в появі одиничних фібробластів. Загалом на 2-му тижні середнього отиту мали місце явні ознаки активної боротьби макроорганізму з чужорідним агентом. На третьому тижні слизова оболонка середнього вуха відрізнялась від попередніх змін: візуалізувались скупчення фібробластів, з'являлась молода грануляційна тканина із кровоносними судинами по типу капілярів як маркер початку хронізації запального процесу. В ці строки

зростав рівень експресованих нейтрофілів (CD 45) і зменшувались макрофаги (CD 48), що, на думку авторів [29], було пов'язано зі зміною складу мікрофлори – суперінфікуванням. На четвертому тижні морфологічно визначались великі поля достигаючої грануляційної тканини з великою кількістю кровоносних судин та різким зростанням всіх пулів імунних клітин (CD 4, CD 8, CD 20).

Продовження запалення більше 6 місяців патоморфологічно характеризувалось великими полями колагенових волокон – маркером формування зрілої сполучної тканини в умовах тривалого хронічного запалення на тлі пригніченої імунної відповіді.

За даними літератури та вищенаведеними результатами експериментальних досліджень показано роль цитокінів в регуляції імунної відповіді і розвитку запалення в середньому вусі [33, 103, 114]. Значення дисбалансу різних пулів (про- та протизапальних) цитокінів, стимульованих імунними клітинами, може навіть проявлятися у прискоренні диференціювання, активації остеокластів, прискоренні ремоделювання і запалення за рахунок підсилення взаємодії між рецептором – активатором внутрішньоклітинного ядерного фактору  $\kappa$ -B (NF- $\kappa$ -B) і його розчинним лігандом на клітинах – попередниках остеобластів, що, на думку багатьох авторів [9, 28, 97, 113] викликає запальні зміни і сприяє їх розвитку в кістковій тканині, зокрема, при первинно-хронічному остеомієліті.

Ряд авторів виявили навіть потенційний патофізіологічний взаємозв'язок змін мікробіома (зокрема шкіри) і асептичного запалення кісток як прояв дисбалансу експресії про- та протизапальних цитокінів [35, 96].

З великої кількості цитокінів найбільш дослідженими є ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$ . ФНП- $\alpha$  продукується переважно стимульованими макрофагами. Але його здатні індукувати і фіброласти та лімфоцити. Вплив ФНП- $\alpha$  проявляється в здатності активувати поліморфоядерні нейтрофіли, стимулювати проліферацію фібробластів, пригнічувати проліферацію ендотелію судин та В-лімфоцитів і, що важливо, стимулювати резорбцію хряща та кістки [125]. В той же

час рівень ФНП- $\alpha$  має вирішальне значення для обміну клітин при здорових станах та хворобі. Так, дефіцит ФНП- $\alpha$  пригнічує здатність слизової оболонки середнього вуха повертатись до початкового стану [72]. ФНП- $\alpha$  здатен викликати середній отит із випотом незалежно від інфекційного стану [66, 104], а підвищення його експресії пов'язане із зростанням частоти і тривалості середнього отиту [67, 74]. Крім того, ФНП- $\alpha$  стимулює метаболізм арахідонової кислоти із відповідними клінічними проявами, активує цитокіновий каскад (продукцію ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-2) [68, 78]. В експериментальних моделях середнього отиту пневмококової етіології встановлено значне підвищення рівня ФНП- $\alpha$  на ранніх стадіях [4, 80]. В дослідженнях деяких авторів [56,61,104] встановлено, що вища експресія ФНП- $\alpha$  в середньому вусі людини сприяє вищому ризику наступних епізодів середнього отиту, більш тривалому його перебігу і хронізації процесу. Введення ФНП- $\alpha$  в середнє вухо в експерименті призводило до надмірної метаболізації слизових клітин, що супроводжувалось великою кількістю муцину або муциноподібного глікопротеїну [73]. Встановлено також відмінність наявності ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 у випотах із середнього вуха у дорослих порівняно до дітей, що свідчить про нижчу експресію цитокінів ранньої відповіді у дорослих при середньому отиті.

Питома вага вмісту ФНП- $\alpha$  у виділеннях із вуха при хронічному ексудативному отиті у дітей були підвищеними порівняно із ГСО майже в 14 разів [104]. Оскільки рівень ФНП- $\alpha$  корелює з пролонгацією запального процесу в середньому вусі, досліджувалась також можливість за рівнем цитокіну в ексудаті визначати фазу переходу СО в хронічну стадію [39].

ІЛ-6 є глікопротеїном, який продукують макрофаги, нейтрофіли, епітеліальні клітини, тучні клітини, фібробласти і Т-хелпери. Основною функцією цитокіну є регуляція реакції гострої фази імунної відповіді та кровотворення [91, 107]. Він стимулює диференціювання В-клітин і часто активується після інфекції [32]. В реакції гострої фази ІЛ-6 є ключовим в індукції С-реактивного білка – маркера бактеріальної інфекції [47]. Однак використання С-

реактивного білка як скринінгового тесту на бактеріальний ГСО, за даними деяких авторів [89], обмежено його недостатньою чутливістю та негативною прогностичною цінністю.

За результатами досліджень деяких авторів [44, 120], показники ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$  у випоті середнього вуха у дітей із ГСО сильно корелювали між собою із значним співвідношенням рівня ІЛ-6 та ступеня втрати слуху. Залежно від концентрації та стадії запалення ІЛ-6 здатен впливати на секрецію муцину епітеліальними клітинами. Цікаво, що рівень ІЛ-6 в сироватці крові пацієнтів із ГСО пневмококової етіології був значно вищим, ніж за інших отопаатогенів або при відсутності бактерій [121]. Крім того, інокуляція грам-негативними бактеріями викликає більш швидку відповідь ІЛ-6, ніж грам-позитивними патогенами, що навіть пропонувалось використовувати для диференційної діагностики особливостей мікробних отопаатогенів [21]. Встановлено також, що чим коротший період перебігу СО, тим вища концентрація ІЛ-6 у випоті [117]. Хоча існує визнаний розподіл цитокінів за основними функціями (про- та проти-запальні властивості), дані літератури свідчать про те, що якості кожного з них за певних умов можуть мати протилежну спрямованість. Прикладом може бути різноспрямована дія ІЛ-4, який є глікозилітованим поліпептидом – протизапальним цитокіном, що продукується Т-хелперами, тучними клітинами та базофілами. Означений цитокін підтримує продукцію антитіл в гуморальній імунній відповіді, контролює численні молекулярні процеси дезактивації запальних макрофагів і пригнічення запалення, а також продукцію прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-8) [104]. Однак є дослідження М.Г. Smirnova та співавторів (2002) про можливість індукції ІЛ-4 переходу від гострого запалення до хронічного через його здатність регулювати експресію рецептора маннози на активованих макрофагах, внаслідок чого активується злиття макрофагів в гігантські багатоядерні клітини, що створює клітинний фон для хронічного запалення [104]. Така ж розбіжність функцій притаманна і ФНП- $\alpha$  – з одного боку підтримувати запалення і індукцію прозапаль-

них цитокінів, а з іншого боку – здатність позитивно впливати на процес ремоделювання тканин.

Дані літератури свідчать про значну роль цитокінів як в патогенезі багатьох хвороб, зокрема ГСО, так і в здатності суттєво впливати на варіабельність симптоматики захворювання [25, 42, 53, 76, 77].

Вміст і вплив цитокінів при середньому отиті досліджувались переважно у випадку середнього вуха у дітей, що обмежувало використання даних у дорослих і за відмови пацієнта від тимпанопункції при перфоративному отиті. Вміст цитокінів (IL-1, IL-6 та IL-8) в сироватці крові дорослих пацієнтів із середнім отитом був значно вищим, ніж у здорових осіб, за даними T.M. Wine та співавторів (2012) [116]. Вищу у 18 разів концентрацію IL-12, в 44 рази – IL-1 та в 4 рази – ФНП-α визначали при хронічному середньому отиті з підвищенням їх експресії у внутрішньому вусі порівняно до гострого середнього отиту [11]. Пряма експресія генів цитокінів мала місце і в тканинах завитки при гострому середньому отиті, яку визначили S. Cuceoglu та співавтори (2005), що також підтверджується клінічно дослідженнями O.I. Хоружого (2018) про розвиток сенсоневральної приглухуватості при ГСО [45].

Зв'язок між цитокинами та ступенем руйнування кістки при хронічному отиті з холестеатоною досліджували J. Kuczkowski та співавтори (2011) [49]. Ними було встановлено, що IL-10 значно більше містився в грануляційній тканині, ніж у нормальній шкірі та холестеатоми (в 5,6 та 2,6 разів, відповідно) за наявності сильної кореляції між рівнем IL-10 та руйнуванням кістки і негативної – з рівнями ФНП-α та IL-6. В свою чергу, рівні ФНП-α, IL-1 та IL-6 збільшувались пропорційно до ступеня руйнування та інвазії кістки.

Наведені літературні дані свідчать про суттєві сучасні досягнення в дослідженні особливостей етіології і патогенезу ГСО. На цьому тлі, здається, повинні були б знизитись показники захворюваності на середній отит, соціальний тягар захворювань середнього вуха і його ускладнень. Однак деякі дослідники вважають, що загальноприйняте переконання про неактуальність внутріш-

ньочерепних ускладнень гострого середнього отиту в розвинених країнах і поширеність останніх в країнах, що розвиваються, є помилковим [85]. В ретроспективному когортному дослідженні, проведеному з 2015 по 2020 рр., наявність ускладнень гострого середнього отиту була виявлена в 0,78% випадків [15]. У розвинених країнах внутрішньочерепні ускладнення середнього отиту були поширеними в межах 0,04%, а екстракраніальні зустрічались в 0,13% випадків [83, 93]. На цьому тлі висловлюється навіть думка про те, що низькі показники ускладнень в розвинутих країнах певною мірою обмежують досвід отологів [50]. В структурі ускладненого перебігу переважали хронічні отити (5,6%), частота ускладнень гострого середнього отиту становила 0,5%. В структурі ускладнень 80% складали екстракраніальні ускладнення, 11% – внутрішньочерепні ускладнення і 9% – поєднання попередніх або множинні ускладнення, переважно на тлі коморбідної патології – цукрового діабету [15]. Переважною більшістю екстракраніальних ускладнень був мастоїдит (23,2%) із субперіостальним абсцесом (25,8%), соскоподібною норницею (9%), внутрішньочерепних – менінгіт (29,6%). Хоча частота ускладнень гострого середнього отиту була меншою, ніж хронічного, і усі ускладнення гострого середнього отиту були екстракраніальними, більша частота менінгіту мала місце внаслідок саме гострого середнього отиту. Автори наголошують, що у певної частки хворих із мастоїдитом (від 6 до 17%) можуть розвинути внутрішньочерепні ускладнення [50]. Тому раннє лікування ускладнень, пов'язаних із соскоподібним відростком, є актуальним.

Слід зауважити, що більшість авторів вважають, що ускладнення частіше спостерігаються у дітей [92]. Але також повідомляють про існування другої «хвилі» ускладненого перебігу середнього отиту в геріатричній популяції, що потребує додаткового дослідження.

Ускладнення щодо соскоподібного відростка, за даними K. Dongol та співавторів (2020), можуть варіювати від ексудативної стадії мастоїдиту до проліферативної з формуванням коалесцентного мастоїдиту з субперіостальним абсцесом або норницею

[15]. У вищезначеному дослідженні коалесцентний мастоїдит діагностовано у пацієнтів з хронічним середнім отитом та холестеатою, а ускладненням саме гострого середнього отиту найчастіше був мастоїдит в ексудативній стадії.

Таким чином, наведені в огляді літератури дані свідчать про неабиякий інтерес до проблеми діагностики і лікування середнього (зокрема, гострого) отиту. Проведена значна кількість досліджень в експерименті та *in vivo* висвітлюють начебто досконалий багаторівневий і багатофакторний імунний захист середнього вуха від отопатогенів та чужорідних факторів. Крім того, досліджені і визначені численні патогенетично і етіологічно вагомі фактори схильності, розвитку, особливостей перебігу і одужання після середнього отиту. З огляду на означену мультифакторність від індивідуальних особливостей і комбінації факторів виникає безліч варіантів патогенетично різних ендотипів ГСО, тому проблема лікування ГСО може бути названа рівнянням із багатьма змінними (в рутинній практиці – з багатьма невідомими). Підвищення ефективності діагностики і лікування ГСО в кожному випадку потребує приділення уваги більш ніж одному фактору і, по можливості, виділення (визначення) основних патогенетичних ланок. Певним недоліком по проблемі є недостатня кількість поглибленого дослідження особливостей патогенезу і перебігу ГСО у дорослих. Хоча можливість поширення рекомендацій і підходів до діагностики і лікування ГСО у дітей та дорослих є загально визнаною, але існуючі відмінності у них імунної системи, наявність у дорослих супутніх захворювань з можливістю суттєво впливати на реактивність організму і перебіг запалення свідчать на користь актуальності вивчення питань ГСО у дорослих. Це положення закріплене і в «Клінічній настанові...» [20]: «... за наявності у пацієнта супутньої патології враховують взаємно обтяжливий вплив патологічних процесів і, відповідно, планують тактику ведення пацієнта». В якості значимої для ГСО коморбідної патології у дорослих за даними літератури визнають цукровий діабет 2 типу, оскільки він визнається одним із факторів ризику розвитку середнього отиту [95], є другим за частотою поєднаним діаг-

нозом при ГСО у дорослих з питомою вагою 5,7-4,5% і серед ускладнень ГСО часто визначаються пацієнти із цукровим діабетом 2 типу [100].

Відмінною сучасною рисою плинущо багатьох захворювань є зміни клінічного перебігу на користь збільшення нетиповості, стертості і неповноти класичних симптомом-комплексів, зокрема у відсутності явних проявів запалення, що було показано Т.В. Почуєвою (2003) на прикладі відсутності явного гнійного запалення в ЛОР-органах (зокрема у вусі) при явних виражених ознаках нагноєння в мозкових оболонках та головному мозку [87]. Нею був зроблений висновок про те, що відсутність на перший погляд гнійного запалення в барабанній порожнині (отоскопічно і при тимпанопункції) не виключає можливості отогенного внутрішньочерепного ускладнення внаслідок латентних форм мастоїдиту з невираженою клінічною симптоматикою та атипичним перебігом. Слід зазначити, що більшість пацієнтів були особи, старші за 50 років.

В літературних джерелах використаних баз даних були знайдені кілька клінічних повідомлень атипичного перебігу середнього отиту, ускладненого латентним мастоїдитом [12, 38, 87, 100]. В цих дослідженнях був показаний зв'язок клінічної картини і перебігу атипичного мастоїдиту з віком (середній вік складав 57 років) і загальною реактивністю організму хворих на тлі коморбідних захворювань: в усіх повідомленнях у більшості хворих (3 із 5 випадків) мав місце цукровий діабет 2 типу (встановлений або вперше виявлений).

Більш детально особливості перебігу ГСО на тлі гіперглікемії у пацієнтів із внутрішньочерепними ускладненнями досліджували Т.В. Почуєва та співавтори (2022) [88]. Визначеними у них особливостями клінічного перебігу були: розбіжність клініко-анамнестичних і об'єктивних даних та результатів інструментального (КТ, ЯМРТ) обстеження, зокрема нетривалий анамнез, невираженість або відсутність «вушних» скарг. Нетипова отоскопічна картина не корелювала із важкістю загального стану та змінами в структурах соскоподібного відростка, що було розцінено на користь форму-



вання на тлі гіперглікемії атипичного первинно-хронічного латентного мастоїдиту. Висновок про первинно-хронічний характер мастоїдиту базувався на інтраопераційних знахідках під час антромастоїдотомії: у всіх пацієнтів комірочки соскоподібного відростка і антрум були вповнені кровоточивими грануляціями, а кістка була розм'якшеною. Наявність грануляцій, які, відповідно до досліджень М.В. Гордієнко (2019), з'являються на 3-му тижні захворювання, не відповідали ані строкам хвороби за анамнезом, ані стану слизової оболонки барабанної порожнини [29]. В літературних джерелах відмінність патоморфологічного субстрату первинного мастоїдиту на прикладі рецидивуючого посттравматичного мастоїдиту показана і досліджена Л.Б. Денисовою та співавторами (2008) [12]: встановлена можливість резорбції кісткових балочок не тільки остеобластами, а під впливом неспецифічних клітинних елементів – грануляцій. Вона нагадує один із видів аутолітичного розсмоктування кісткової речовини, а саме – гладку резорбцію. Така резорбція є ознакою атрофії кісткової речовини, яка перебігає мляво, на відміну від остеокластичної резорбції із швидким темпом перебігу [12]. При такому латентному запаленні продуктивний процес переважає деструктивний, тому запалення не має змоги прорватися через бар'єр новоутвореної сполучної і кісткової тканини і наблизитись до окістя, викликаючи там запалення із відповідними клінічними симптомами мастоїдиту. Автори вважають, що відсутність симптомів при латентному перебігу мастоїдиту зумовлена

переважанням процесів проліферації над ексудативними процесами.

В загальному підсумку дані літературних джерел свідчать про актуальність на теперішній час проблеми діагностики і лікування гострого середнього отиту, яка визначається як переважна проблема дитячого віку зі сталими показниками захворюваності і можливістю розвитку ускладнень. При тому, що вроджений імунітет теоретично забезпечує захист середнього вуха від отопатогенів практично на всіх рівнях, включаючи молекулярний, мультифакторний характер етіопатогенезу і багаторівневість імунного захисту сприяють формуванню безлічі клінічних варіантів перебігу, що знижує ефективність застосування уніфікованих підходів. Недоліком дослідження по проблемі слід визнати недостатню увагу визначенню особливостей перебігу ГСО у дорослих і впливу у них коморбідної патології. Крім того, як свідчать літературні дані, успішний імунний захист в свою чергу залежить від вчасного і достатньо сильного включення певного механізму або фактору. Це тим більш важливо, що самі отопатогени використовують означені механізми від імунного захисту хазяїна, і невчасна або неадекватна за силою імунна ланка здатна викликати або підтримувати протилежний прозапальний ефект.

Тому за відсутності «золотого стандарту» діагностики ГСО і інтересу до розробки численних діагностичних шкал [20] дослідження перебігу ГСО і його ускладнень у дорослих на тлі цукрового діабету 2 типу є актуальним.

## Література

1. Arts RJ, Joosten LA, van der Meer JW, Netea MG. TREM-1: intracellular signaling pathways and interaction with pattern recognition receptors. *J Leukoc Biol.* 2013 Feb;93(2):209-15. doi: 10.1189/jlb.0312145.
2. Austeng ME, Akre H, Øverland B, Abdelnoor M, Falkenberg ES, Kværner KJ. Otitis media with effusion in children with in Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013 Aug;77(8):1329-32. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.05.027.
3. Avetisyan N, Lautermann J. Ohrerkrankungen und Diabetes mellitus [Ear diseases and diabetes mellitus]. *HNO.* 2014 Nov;62(11):823-32. doi: 10.1007/s00106-014-2902-9. [Article in German].
4. Ball SS, Prazma J, Dais CG, Triana RJ, Pillsbury HC. Role of tumor necrosis factor and interleukin-1 in endotoxin-induced middle ear effusions. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997 Aug;106(8):633-9. doi: 10.1177/000348949710600803.
5. Bezeha MI. [Improving the efficiency of treatment of patients with acute otitis media complicated mastoiditis using modified conservative and surgical techniques] [dissertation]. Kiev: State Institution «O.S. Kolomiychenko Institute of otolaryngology of

- National academy of medical sciences of Ukraine»; 2018. 186 p. Available from: [http://www.iol.com.ua/article/bezega\\_dis.pdf](http://www.iol.com.ua/article/bezega_dis.pdf). [In Ukrainian].
6. Bogomilsky MR, Kulmakov SA, Soldatsky YL, Polunin MM, Minasyan VS, Edgem SR, Ivanenko AM, Zhilina SV. [Features of bacterial microbiota in acute purulent otitis media in children]. *Vestn Otorinolaringol.* 2021;86(3):4-8. doi: 10.17116/otorino2021860314. [Article in Russian].
  7. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol.* 2000;164(10):4991-5. doi: 10.4049/jimmunol.164.10.4991.
  8. Cao L, Jiang B, Liao Y. [Analysis of clinical characteristics and risk factors in patients with benign paroxysmal positional vertigo]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2021 Oct;35(10):905-9. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993. 2021.10.009. [Article in Chinese].
  9. Cox AJ, Zhao Y, Ferguson PJ. Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis and Related Diseases-Update on Pathogenesis. *Curr Rheumatol Rep.* 2017 Apr;19(4):18. doi: 10.1007/s11926-017-0645-9.
  10. Craig JE, Cliffe A, Garnett K, High NJ. Survival of nontypeable *Haemophilus influenzae* in macrophages. *FEMS Microbiol Lett.* 2001 Sep 11;203(1): 55-61. doi: 10.1111/j.1574-6968.2001.tb10820.x.
  11. Cureoglu S, Schachern PA, Rinaldo A, Tsuprun V, Ferlito A, Paparella MM. Round window membrane and labyrinthine pathological changes: an overview. *Acta Otolaryngol.* 2005 Jan;125(1):9-15. doi: 10.1080/00016480410022534.
  12. Denisova LB, Fedorina TA, Stratieva OV. Morphology of the mucosa and bone tissue of the mastoid mass after mastoid fracture with and without damage to the membrane. *Otolaryngology.* 2008; 37(6):31-40.
  13. Di YP. Functional roles of SPLUNC1 in the innate immune response against Gram-negative bacteria. *Biochem Soc Trans.* 2011 Aug;39(4):1051-5. doi: 10.1042/BST0391051.
  14. Dixit E, Kagan JC. Intracellular pathogen detection by RIG-I-like receptors. *Adv Immunol.* 2013;117: 99-125. doi: 10.1016/B978-0-12-410524-9.00004-9.
  15. Dongol K, Rayamajhi P, Gurung U. Complications of Acute and Chronic Otitis Media in a Tertiary Referral Center in Nepal. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2020;58(4):234-40. doi: 10.5152/tao.2020.5761.
  16. Elbeltagy R, Abdelhafeez M. Outcome of Gastroesophageal Reflux Therapy in Children with Persistent Otitis Media with Effusion. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2021 Mar 29;26(1):e058-e062. doi: 10.1055/s-0040-1718958.
  17. Emonts M, Veenhoven RH, Wiertsema SP, Houwing-Duistermaat JJ, Walraven V, de Groot R, Hermans PW, Sanders EA. Genetic polymorphisms in immunoresponse genes TNFA, IL6, IL10, and TLR4 are associated with recurrent acute otitis media. *Pediatrics.* 2007;120(4):814-23. doi: 10.1542/peds.2007-0524.
  18. Emonts M, Wiertsema SP, Veenhoven RH, Houwing-Duistermaat JJ, Walraven V, de Groot R, Hermans PW, Sanders EA. The 4G/4G plasminogen activator inhibitor-1 genotype is associated with frequent recurrence of acute otitis media. *Pediatrics.* 2007;120(2):e317-23. doi: 10.1542/peds.2006-1390.
  19. Espahbodi M, Samuels TL, McCormick C, Kham-pang P, Yan K, Marshall S, McCormick ME, Chun RH, Harvey SA, Friedland DR, Johnston N, Kerschner JE. Analysis of Inflammatory Signaling in Human Middle Ear Cell Culture Models of Pediatric Otitis Media. *Laryngoscope.* 2021;131(2):410-6. doi: 10.1002/lary.28687.
  20. [Clinical practice guideline. Acute otitis media, 2021]. Ukrainian Scientific Association of Otolaryngologists; Association of Pediatricians of Ukraine: 94 p. Available from: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021\\_688\\_kn\\_gso.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_688_kn_gso.pdf). [In Ukrainian].
  21. Foglé-Ansson M, White P, Hermansson A, Melhus A. Otomicroscopic findings and systemic interleukin-6 levels in relation to etiologic agent during experimental acute otitis media. *APMIS.* 2006;114(4): 285-91. doi: 10.1111/j.1600-0463.2006.apm\_297.x.
  22. Folino F, Ruggiero L, Capaccio P, Coro I, Aliberti S, Drago L, Marchisio P, Torretta S. Upper Respiratory Tract Microbiome and Otitis Media Intertalk: Lessons from the Literature. *J Clin Med.* 2020 Sep 2;9(9):2845. doi: 10.3390/jcm9092845.
  23. Furukawa M, Ebmeyer J, Pak K, Austin DA, Melhus A, Webster NJ, Ryan AF. Jun N-terminal protein kinase enhances middle ear mucosal proliferation during bacterial otitis media. *Infect Immun.* 2007;75(5):2562-71. doi: 10.1128/IAI.01656-06.
  24. Gakhar L, Bartlett JA, Penterman J, Mizrahi D, Singh PK, Mallampalli RK, Ramaswamy S, McCray PB Jr. PLUNC is a novel airway surfactant protein with anti-biofilm activity. *PLoS One.* 2010; 5(2):e9098. doi: 10.1371/journal.pone.0009098.
  25. Garofalo RP, Hintz KH, Hill V, Ogra PL, Welliver RC Sr. Production of interferon gamma in respiratory syncytial virus infection of humans is not associated with interleukins 12 and 18. *J Med Virol.* 2004 Jun;73(2):289-94. doi: 10.1002/jmv.20089.
  26. Getaneh A, Ayalew G, Belete D, Jemal M, Biset S. Bacterial Etiologies of Ear Infection and Their Antimicrobial Susceptibility Pattern at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Gondar, Northwest Ethiopia: A Six-Year Retrospective Study. *Infect Drug Resist.* 2021 Oct 20;14:4313-22. doi: 10.2147/IDR.S332348.

27. Ginkut VN. [Bacteriology of acute suppurative otitis media]. *Zhurnal ushnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej*. 2007;(5-c):23. [Article in Ukrainian].
28. Golla A, Jansson A, Ramser J, Hellebrand H, Zahn R, Meitinger T, Belohradsky BH, Meindl A. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO): evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21.3-18q22. *Eur J Hum Genet*. 2002;10(3):217-21. doi: 10.1038/sj.ejhg.5200789.
29. Gordienko MV. [Clinical and morphological features of chronic inflammatory process in the middle ear]. [Dissertation]. Moscow: 2019; 183 p. [In Russian].
30. Granath A, Cardell LO, Uddman R, Harder H. Altered Toll- and Nod-like receptor expression in human middle ear mucosa from patients with chronic middle ear disease. *J Infect*. 2011 Aug;63(2):174-6. doi: 10.1016/j.jinf.2011.06.006.
31. Harmes KM, Blackwood RA, Burrows HL, Cooke JM, Harrison RV, Passamani PP. Otitis media: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2013 Oct 1;88(7):435-40.
32. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990 Feb 1;265(3):621-36. doi: 10.1042/bj2650621.
33. Hernandez M, Leichtle A, Pak K, Webster NJ, Wasserman SI, Ryan AF. The transcriptome of a complete episode of acute otitis media. *BMC Genomics*. 2015 Apr 3;16(1):259. doi: 10.1186/s12864-015-1475-7.
34. Hirano T, Kodama S, Fujita K, Maeda K, Suzuki M. Role of Toll-like receptor 4 in innate immune responses in a mouse model of acute otitis media. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2007;49(1):75-83. doi: 10.1111/j.1574-695X.2006.00186.x.
35. Hofmann SR, Rösen-Wolff A, Tsokos GC, Hedrich CM. Biological properties and regulation of IL-10 related cytokines and their contribution to autoimmune disease and tissue injury. *Clin Immunol*. 2012;143(2):116-27. doi: 10.1016/j.clim.2012.02.005.
36. Hong W, Juneau RA, Pang B, Swords WE. Survival of bacterial biofilms within neutrophil extracellular traps promotes nontypeable *Haemophilus influenzae* persistence in the chinchilla model for otitis media. *J Innate Immun*. 2009;1(3):215-24. doi: 10.1159/000205937.
37. Husseman J, Palacios SD, Rivkin AZ, Oehl H, Ryan AF. The role of vascular endothelial growth factors and fibroblast growth factors in angiogenesis during otitis media. *Audiol Neurootol*. 2012;17(3):148-54. doi: 10.1159/000333805.
38. Ivanets IV, Magomedov MM, Amirov AM. [Modern features of the course of mastoiditis]. *Vestn Otorinolaringol*. 2007;(5):62-5. [Article in Russian].
39. Jankowska A, Pośpiech L, Jankowski A. [Role of cytokines in pathomechanism of otitis media]. *Otolaryngol Pol*. 2003;57(2):257-61. PMID: 12894433. [Article in Polish].
40. Jin Shin D, Gan-Undram S, Jin Kim S, Joon Jun Y, Jung Im G, Hyun Jung H. Expression of beta-defensins in the tubotympanum of experimental otitis media. *Acta Otolaryngol*. 2006 Oct;126(10):1040-5. doi: 10.1080/00016480600672626.
41. Jones EA, McGillivray G, Bakaletz LO. Extracellular DNA within a nontypeable *Haemophilus influenzae*-induced biofilm binds human beta defensin-3 and reduces its antimicrobial activity. *J Innate Immun*. 2013;5(1):24-38. doi: 10.1159/000339961.
42. Kaiser L, Fritz RS, Straus SE, Gubareva L, Hayden FG. Symptom pathogenesis during acute influenza: interleukin-6 and other cytokine responses. *J Med Virol*. 2001;64(3):262-8. doi: 10.1002/jmv.1045.
43. Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*. 2011 May 27;34(5):637-50. doi: 10.1016/j.immuni.2011.05.006.
44. Kerschner JE, Meyer TK, Yang C, Burrows A. Middle ear epithelial mucin production in response to interleukin-6 exposure in vitro. *Cytokine*. 2004 Apr 7;26(1):30-6. doi: 10.1016/j.cyto.2003.12.006.
45. Khoruziy IV. [Pathomorphological and clinical and biochemical assessment of treatment tactics for acute otitis media with sensorineural hearing loss] [dissertation]. State Institution «O.S. Kolomyichenko institute of otolaryngology of National Academy of medical sciences of Ukraine». Kyiv: 2015; 143 p. [In Ukrainian]. Available from: [http://www.iol.com.ua/article/khoruziy\\_ref.pdf](http://www.iol.com.ua/article/khoruziy_ref.pdf).
46. Kim MG, Park DC, Oh IH, Kim YI, Choi SA, Jung SY, Kang HM, Yeo SG. Increased expression of Dec-205, Bcl-10, Tim-3, and Trem-1 mRNA in chronic otitis media with cholesteatoma. *Acta Otolaryngol*. 2014;134(5):475-80. doi: 10.3109/00016489.2013.878474.
47. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood*. 1989 Jul;74(1):1-10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120773131?via%3Dihub>.
48. Koçyiğit M, Çakabay T, Örtekin SG, Akçay T, Özkaya G, Üstün Beşgin S, Yıldız M, Adalı MK. Association Between Endocrine Diseases and Serous Otitis Media in Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 Mar 1;9(1):48-51. doi: 10.4274/jcrpe.3585.
49. Kuczkowski J, Sakowicz-Burkiewicz M, Iżycka-Świeszewska E, Mikaszewski B, Pawełczyk T. Expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\alpha$ , interleukin-6 and interleukin-10 in chronic otitis media with bone osteolysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2011;73(2):93-9. doi: 10.1159/000323831.

50. Kumar A, Wiet R. Aural complications of otitis media. Glasscock-Chambeau's ear surgery; 6<sup>th</sup> ed. Connecticut: People's Publishing; 2010: 437-50.
51. Kumar S, Ingle H, Prasad DV, Kumar H. Recognition of bacterial infection by innate immune sensors. *Crit Rev Microbiol*. 2013 Aug;39(3):229-46. doi: 10.3109/1040841X.2012.706249.
52. Kuruma T, Tanigawa T, Uchida Y, Tetsuya O, Ueda H. Large Cholesterol Granuloma of the Middle Ear Eroding into the Middle Cranial Fossa. *Case Rep Otolaryngol*. 2017;2017:4793786. doi: 10.1155/2017/4793786.
53. Laham FR, Israele V, Casellas JM, Garcia AM, Lac Prugent CM, Hoffman SJ, Hauer D, Thumar B, Name MI, Pascual A, Taratutto N, Ishida MT, Balduzzi M, Maccarone M, Jackli S, Passarino R, Gaivironsky RA, Karron RA, Polack NR, Polack FP. Differential production of inflammatory cytokines in primary infection with human metapneumovirus and with other common respiratory viruses of infancy. *J Infect Dis*. 2004 Jun 1;189(11):2047-56. doi: 10.1086/383350.
54. Laulajainen Hongisto A, Jero J, Markkola A, Saat R, Aarnisalo AA. Severe Acute Otitis Media and Acute Mastoiditis in Adults. *J Int Adv Otol*. 2016 Dec;12(3):224-30. doi: 10.5152/iao.2016.2620.
55. Lechien JR, Hans S, Simon F, Horoi M, Calvo-Henriquez C, Chiesa-Estomba CM, Mayo-Yáñez M, Bartel R, Piersiala K, Nguyen Y, Saussez S. Association Between Laryngopharyngeal Reflux and Media Otitis: A Systematic Review. *Otol Neurotol*. 2021 Aug 1;42(7):e801-e814. doi: 10.1097/MAO.00000000000003123.
56. Lee DH, Park YS, Jung TT, Yeo SW, Choi YC, Jeon E. Effect of tumor necrosis factor-alpha on experimental otitis media with effusion. *Laryngoscope*. 2001 Apr;111(4 Pt 1):728-33. doi: 10.1097/00005537-200104000-00030.
57. Lee HY, Andalibi A, Webster P, Moon SK, Teufert K, Kang SH, Li JD, Nagura M, Ganz T, Lim DJ. Antimicrobial activity of innate immune molecules against *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and nontypeable *Haemophilus influenzae*. *BMC Infect Dis*. 2004 May 5;4:12. doi: 10.1186/1471-2334-4-12.
58. Lee JH, Park DC, Oh IW, Kim YI, Kim JB, Yeo SG. C-type lectin receptors mRNA expression in patients with otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013 Nov;77(11):1846-51. doi: 10.1016/j.ijporl.2013.08.025.
59. Leibovitz E, Serebro M, Givon-Lavi N, Greenberg D, Broides A, Leiberman A, Dagan R. Epidemiologic and microbiologic characteristics of culture-positive spontaneous otorrhea in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(5):381-4. doi: 10.1097/INF.0b013e318194e783.
60. Leichte A, Kurabi A, Leffers D, Därr M, Draf CS, Ryan AF, Bruchhage KL. Immunomodulation as a Protective Strategy in Chronic Otitis Media. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Mar 30;12:826192. doi: 10.3389/fcimb.2022.826192.
61. Lin G, Huang W, Jiang H, Wang J. [Nitric oxide and cytokines in otitis media with effusion]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2000 Feb;35(1):23-5. [Article in Chinese].
62. Liu Y, Di ME, Chu HW, Liu X, Wang L, Wenzel S, Di YP. Increased susceptibility to pulmonary *Pseudomonas* infection in Splunc1 knockout mice. *J Immunol*. 2013 Oct 15;191(8):4259-68. doi: 10.4049/jimmunol.1202340.
63. Luo W, Yi H, Taylor J, Li JD, Chi F, Todd NW, Lin X, Ren D, Chen P. Cilia distribution and polarity in the epithelial lining of the mouse middle ear cavity. *Sci Rep*. 2017 Mar 30;7:45870. doi: 10.1038/srep45870.
64. Macintyre EA, Karr CJ, Koehoorn M, Demers P, Tamburic L, Lencar C, Brauer M. Otitis media incidence and risk factors in a population-based birth cohort. *Paediatr Child Health*. 2010 Sep;15(7):437-42. doi: 10.1093/pch/15.7.437.
65. Marques LHS, Martins DV, Juarez GL, Lorenzetti FTM, Monsanto RDC. Otolgic manifestations of Larsen syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017 Oct;101:223-9. doi: 10.1016/j.ijporl.2017.08.020.
66. Maxwell K, Leonard G, Kreutzer DL. Cytokine expression in otitis media with effusion. Tumor necrosis factor soluble receptor. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997 Sep;123(9):984-8. doi: 10.1001/archotol.1997.01900090100015.
67. Maxwell KG, Millman JR. Applications of iPSC-derived beta cells from patients with diabetes. *Cell Rep Med*. 2021 Apr 20;2(4):100238. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100238.
68. Maxwell KS, Fitzgerald JE, Burlison JA, Leonard G, Carpenter R, Kreutzer DL. Interleukin-8 expression in otitis media. *Laryngoscope*. 1994 Aug;104(8 Pt 1):989-95. doi: 10.1288/00005537-199408000-00013.
69. McGillivary G, Bakaletz LO. The multifunctional host defense peptide SPLUNC1 is critical for homeostasis of the mammalian upper airway. *PLoS One*. 2010 Oct 7;5(10):e13224. doi: 10.1371/journal.pone.0013224.
70. Mittal R, Robalino G, Gerring R, Chan B, Yan D, Grati M, Liu XZ. Immunity genes and susceptibility to otitis media: a comprehensive review. *J Genet Genomics*. 2014 Nov 20;41(11):567-81. doi: 10.1016/j.jgg.2014.10.003.
71. Moon SK, Lee HY, Li JD, Nagura M, Kang SH, Chun YM, Linthicum FH, Ganz T, Andalibi A, Lim DJ. Activation of a Src-dependent Raf-MEK1/2-ERK signaling pathway is required for IL-1alpha-induced upregulation of beta-defensin 2 in human middle ear epithelial cells. *Biochim Biophys Acta*. 2002 Jun 12;1590(1-3):41-51. doi: 10.1016/s0167-4889(02)00196-9.

72. Nakamura Y, Komori M, Yamakawa K, Hamajima Y, Suzuki M, Kim Y, Lin J. Math1, retinoic acid, and TNF- $\alpha$  synergistically promote the differentiation of mucous cells in mouse middle ear epithelial cells in vitro. *Pediatr Res*. 2013 Sep;74(3):259-65. doi: 10.1038/pr.2013.103.
73. Nawroth PP, Bank I, Handley D, Cassimeris J, Chess L, Stern D. Tumor necrosis factor/cachectin interacts with endothelial cell receptors to induce release of interleukin 1. *J Exp Med*. 1986 Jun 1;163(6):1363-75. doi: 10.1084/jem.163.6.1363.
74. Nell MJ, Grote JJ. Endotoxin and tumor necrosis factor-alpha in middle ear effusions in relation to upper airway infection. *Laryngoscope*. 1999; 109(11):1815-9. doi: 10.1097/00005537-199911000-00017.
75. Ngo CC, Massa HM, Thornton RB, Cripps AW. Predominant Bacteria Detected from the Middle Ear Fluid of Children Experiencing Otitis Media: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016 Mar 8;11(3):e0150949. doi: 10.1371/journal.pone.0150949.
76. Noah TL, Henderson FW, Wortman IA, Devlin RB, Handy J, Koren HS, Becker S. Nasal cytokine production in viral acute upper respiratory infection of childhood. *J Infect Dis*. 1995 Mar; 171(3):584-92. doi: 10.1093/infdis/171.3.584.
77. Noah TL, Ivins SS, Murphy P, Kazachkova I, Moats-Staats B, Henderson FW. Chemokines and inflammation in the nasal passages of infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Clin Immunol*. 2002 Jul;104(1):86-95. doi: 10.1006/clim.2002.5248.
78. Norris JG, Tang LP, Sparacio SM, Benveniste EN. Signal transduction pathways mediating astrocyte IL-6 induction by IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *J Immunol*. 1994 Jan 15;152(2):841-50.
79. Olive C. Pattern recognition receptors: sentinels in innate immunity and targets of new vaccine adjuvants. *Expert Rev Vaccines*. 2012 Feb;11(2):237-56. doi: 10.1586/erv.11.189.
80. Ophir D, Hahn T, Schattner A, Wallach D, Aviel A. Tumor necrosis factor in middle ear effusions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988 Nov;114(11):1256-8. doi: 10.1001/archotol.1988.01860230050021.
81. Pace A, Iannella G, Riminucci M, Corsi A, Magliulo G. Tympano-Mastoid Cholesterol Granuloma: Case Report and Review of the Literature. *Clin Med Insights Case Rep*. 2020;13:1179547620958728. doi: 10.1177/1179547620958728.
82. Palacios SD, Pak K, Kayali AG, Rivkin AZ, Aletsee C, Melhus A, Webster NJ, Ryan AF. Participation of Ras and extracellular regulated kinase in the hyperplastic response of middle-ear mucosa during bacterial otitis media. *J Infect Dis*. 2002 Dec 15;186(12):1761-9. doi: 10.1086/345798.
83. Palva T, Virtanen H, Mäkinen J. Acute and latent mastoiditis in children. *J Laryngol Otol*. 1985; 99(2):127-36. doi: 10.1017/s0022215100096407.
84. Pelton SI. Acute otitis media in an era of increasing antimicrobial resistance and universal administration of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Jun;21(6):599-604; discussion 613-4. doi: 10.1097/00006454-200206000-00036.
85. Penido Nde O, Chandrasekhar SS, Borin A, Maranhão AS, Gurgel Testa JR. Complications of otitis media – a potentially lethal problem still present. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016 May-Jun;82(3):253-62. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.04.007.
86. Philpott DJ, Sorbara MT, Robertson SJ, Croitoru K, Girardin SE. NOD proteins: regulators of inflammation in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2014 Jan;14(1):9-23. doi: 10.1038/nri3565.
87. Pochueva TV. [Acute non-pulmonary middle otitis media and purulent meningitis – a combined or otogenic pathology?] *Zhurnal usnyh, nosovyh i gorlovyh boleznej*. 2006;(3):7-13. [Article in Ukrainian].
88. Pochuieva TV, Filatova GA, Filatova IV, Iyevleva VI. [Pathogenetic significance of hyperglycemia in the formation of the course peculiarities of acute otitis media and its complications]. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*. 2022;(4):71-9. [Article in Ukrainian].
89. Principi N, Marchisio P, Bigalli L, Massironi E. C-reactive protein in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis*. 1986 Sep-Oct;5(5):525-7. doi: 10.1097/00006454-198609000-00007.
90. Rea PA, Ronan N. Acute otitis media. In: Scott-Brown's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 8<sup>th</sup> edn. JC Watkinson, RW Clarke (eds). CRC Press, 2018. Vol. 2: 137-54.
91. Rose-John S. Interleukin-6 Family Cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10(2):a028415. doi: 10.1101/cshperspect.a028415.
92. Samuel J, Fernandes CM, Steinberg JL. Intracranial otogenic complications: a persisting problem. *Laryngoscope*. 1986 Mar;96(3):272-8. doi: 10.1288/00005537-198603000-00007.
93. Samuel J, Fernandes CM, Steinberg JL. Intracranial otogenic complications: a persisting problem. *Laryngoscope*. 1986 Mar;96(3):272-8. doi: 10.1288/00005537-198603000-00007.
94. Sayeed S, Nistico L, St Croix C, Di YP. Multifunctional role of human SPLUNC1 in *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Infect Immun*. 2013 Jan; 81(1):285-91. doi: 10.1128/IAI.00500-12.
95. Schilder AG, Chonmaitree T, Cripps AW, Rosenfeld RM, Casselbrant ML, Haggard MP, Venekamp RP. Otitis media. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Sep 8;2(1):16063. doi: 10.1038/nrdp.2016.63.
96. Schnabel A, Range U, Hahn G, Siepmann T, Berner R, Hedrich CM. Unexpectedly high incidences of chronic non-bacterial as compared to

- bacterial osteomyelitis in children. *Rheumatol Int.* 2016 Dec;36(12):1737-45. doi: 10.1007/s00296-016-3572-6.
97. Scianaro R, Insalaco A, Bracci Laudiero L. Deregulation of the IL-1 $\beta$  axis in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014;12:30. doi: 10.1186/1546-0096-12-30.
  98. Segal N, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Yagupsky P, Leiberman A, Dagan R. Acute otitis media caused by *Streptococcus pyogenes* in children. *Clin Infect Dis.* 2005 Jul 1;41(1):35-41. doi: 10.1086/430605.
  99. Shimada J, Moon SK, Lee HY, Takeshita T, Pan H, Woo JI, Gellibolian R, Yamanaka N, Lim DJ. Lysozyme M deficiency leads to an increased susceptibility to *Streptococcus pneumoniae*-induced otitis media. *BMC Infect Dis.* 2008 Oct 8;8:134. doi: 10.1186/1471-2334-8-134.
  100. Shpotin VP, Saidulaev VA, Aliev SM, Fernando DR. [Experience in Treating Patients with Atypical Mastoiditis]. *Trudnyj pacient.* 2017;15(4-5):36-9. [Article in Russian].
  101. Shulman ST, Tanz RR. Streptococcal otitis media: from epidemiology to pathogenesis. *Clin Infect Dis.* 2005;41(1):42-4. doi: 10.1086/430609.
  102. Shuto T, Imasato A, Jono H, Sakai A, Xu H, Watanabe T, Rixter DD, Kai H, Andalibi A, Linthicum F, Guan YL, Han J, Cato AC, Lim DJ, Akira S, Li JD. Glucocorticoids synergistically enhance nontypeable *Haemophilus influenzae*-induced Toll-like receptor 2 expression via a negative cross-talk with p38 MAP kinase. *J Biol Chem.* 2002 May 10;277(19):17263-70. doi: 10.1074/jbc.M112190200.
  103. Skotnicka B, Hassmann E. Proinflammatory and immunoregulatory cytokines in the middle ear effusions. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008 Jan;72(1):13-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2007.09.005.
  104. Smirnova MG, Kiselev SL, Gnuchev NV, Birchall JP, Pearson JP. Role of the proinflammatory cytokines tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 beta, interleukin-6 and interleukin-8 in the pathogenesis of the otitis media with effusion. *Eur Cytokine Netw.* 2002 Apr-Jun;13(2):161-72.
  105. Song DH, Lee JO. Sensing of microbial molecular patterns by Toll-like receptors. *Immunol Rev.* 2012 Nov;250(1):216-29. doi: 10.1111/j.1600-065X.2012.01167.x.
  106. Suzukawa K, Tomlin J, Pak K, Chavez E, Kurabi A, Baird A, Wasserman SI, Ryan AF. A mouse model of otitis media identifies HB-EGF as a mediator of inflammation-induced mucosal proliferation. *PLoS One.* 2014 Jul 17;9(7):e102739. doi: 10.1371/journal.pone.0102739.
  107. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018 Aug 1;10(8):a028456. doi: 10.1101/cshperspect.a028456.
  108. Todberg T, Koch A, Andersson M, Olsen SF, Lous J, Homøe P. Incidence of otitis media in a contemporary Danish National Birth Cohort. *PLoS One.* 2014 Dec 29;9(12):e111732. doi: 10.1371/journal.pone.0111732.
  109. Tong HH, Chen Y, James M, Van Deusen J, Welling DB, DeMaria TF. Expression of cytokine and chemokine genes by human middle ear epithelial cells induced by formalin-killed *Haemophilus influenzae* or its lipooligosaccharide htrB and rfaD mutants. *Infect Immun.* 2001 Jun;69(6):3678-84. doi: 10.1128/IAI.69.6.3678-3684.2001.
  110. Tysome JR, Sudhoff H. The Role of the Eustachian Tube in Middle Ear Disease. *Adv Otorhinolaryngol.* 2018;81:146-152. doi: 10.1159/000485581.
  111. Van Dyke MK, Pirçon JY, Cohen R, Madhi SA, Rosenblüt A, Macias Parra M, Al-Mazrou K, Grevers G, Lopez P, Naranjo L, Pumarola F, Sonsuwan N, Hausdorff WP. Etiology of Acute Otitis Media in Children Less Than 5 Years of Age: A Pooled Analysis of 10 Similarly Designed Observational Studies. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(3):274-281. doi: 10.1097/INF.0000000000001420.
  112. Vila PM, Thomas T, Liu C, Poe D, Shin JJ. The Burden and Epidemiology of Eustachian Tube Dysfunction in Adults. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;156(2):278-84. doi: 10.1177/0194599816683342.
  113. Whyte MP. Physiological role of alkaline phosphatase explored in hypophosphatasia. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1192:190-200. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05387.x.
  114. Wigand M, Hoffmann TK, Ryan AF, Wollenberg B, Leichtle A. [The role of innate immunity in otitis media]. *HNO.* 2018 Jun;66(6):464-471. doi: 10.1007/s00106-018-0501-x. [Article in German].
  115. Wilson NW, Hogan MB. Otitis media as a presenting complaint in childhood immunodeficiency diseases. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008 Nov;8(6):519-24. doi: 10.1007/s11882-008-0095-6.
  116. Samuel J, Jordanova I, Ilkov P, Velinov N, Gabrovsky N. A rare case of posttraumatic meningitis presenting with acute hydrocephalus. *Trauma Case Rep.* 2022 Oct 4;42:100707. doi: 10.1016/j.tcr.2022.100707.
  117. Xie M, Zhou L, Jin X. [Interleukin-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in middle ear effusions]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 1997 Oct;32(5):280-2. [Article in Chinese].
  118. Yang D, Liu ZH, Tewary P, Chen Q, de la Rosa G, Oppenheim JJ. Defensin participation in innate and adaptive immunity. *Curr Pharm Des.* 2007;13(30):3131-9. doi: 10.2174/138161207782110453.

119. Yang P, An H, Liu X, Wen M, Zheng Y, Rui Y, Cao X. The cytosolic nucleic acid sensor LRRFIP1 mediates the production of type I interferon via a beta-catenin-dependent pathway. *Nat Immunol.* 2010 Jun;11(6):487-94. doi: 10.1038/ni.1876.
120. Yellon RF, Doyle WJ, Whiteside TL, Diven WF, March AR, Fireman P. Cytokines, immunoglobulins, and bacterial pathogens in middle ear effusions. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995 Aug;121(8):865-9. doi: 10.1001/archotol.1995.01890080033006.
121. Yellon RF, Stapleton AL, Egloff AM. Congenital cholesteatoma: predictors for residual disease and hearing outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Mar;138(3):280-5. doi: 10.1001/archoto.2011.1422.
122. Yu GH, Kim HB, Ko SH, Kim YW, Lim YS, Park SW, Cho CG, Park JH. Expression of surfactant Protein-A in the Haemophilus influenzae-induced otitis media in a rat model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Sep;112:61-6. doi: 10.1016/j.ijporl.2018.06.030.
123. Zelensky AN, Gready JE. The C-type lectin-like domain superfamily. *FEBS J.* 2005 Dec;272(24):6179-217. doi: 10.1111/j.1742-4658.2005.05031.x.
124. Zhang Y, Xu M, Zhang J, Zeng L, Wang Y, Zheng QY. Risk factors for chronic and recurrent otitis media-a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(1): e86397. doi: 10.1371/journal.pone.0086397.
125. Zhao B. Does TNF Promote or Restrain Osteoclastogenesis and Inflammatory Bone Resorption? *Crit Rev Immunol.* 2018;38(4):253-261. doi: 10.1615/CritRevImmunol.2018025874.

Надійшла до редакції 15.12.2022

© Ю.В. Дєєва, О.М. Науменко, М.В. Тарасенко, 2022

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ІМУННОГО ЗАХИСТУ СЕРЕДНЬОГО ВУХА В ПАТОГЕНЕЗІ ГОСТРОГО СЕРЕДНЬОГО ОТИТУ ТА ДЕЯКИХ ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ

*Дєєва ЮВ, Науменко ОМ, Тарасенко МВ*

*Кафедра отоларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця*

*Email: deyeva@bigmir.net*

### А н о т а ц і я

Актуальність дослідження зумовлена необхідністю проведення розширеного пошуку інформації щодо сучасного стану проблеми гострого середнього отиту у дорослих на основі досвіду вітчизняних та іноземних авторів.

**Мета дослідження:** провести аналіз світового досвіду по проблемі етіології, патогенезу та діагностики гострого середнього отиту у дорослих.

**Матеріали та методи дослідження:** 125 сучасних літературних джерел електронних баз даних PubMed, EMBASE, MEDLINE, U.S. National Library of Medicine Clinical Trials, Research Gate та Cochrane Library

**Вступ:** Проблема середнього отиту як складова проблеми запальних захворювань верхніх дихальних шляхів залишається актуальною в сучасній медицині, виходячи з показників його захворюваності і поширеності в структурі отоларингологічних хвороб. Незважаючи на досягнення сучасної медичної науки, означені показники залишаються стабільно суттєвими, що зумовлює актуальність подальших досліджень з метою удосконалення діагностики та лікування.

**Результати:** проведенням бібліографічного методу дослідження встановлено, що більшість наукових робіт присвячена проблемі гострого середнього отиту у дітей на тлі приділення недостатньої уваги даній проблемі у дорослого населення. Клінічними і дослідженнями в експерименті встановлено, що функція імунного захисту середнього вуха притаманна практично всім фізіологічним рівням від епітеліальних клітин до внутрішньоклітинного ядерного фактору. Означена функція реалізується через месенджери цитокінової мережі. Серед пулу цитокінів важливе значення для патогенезу гострого середнього отиту набувають ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП-α. Особливістю ефективності імунного захисту від патогенів є доведена в експерименті влучна в часі зміна стадій запалення із притаманними для кожної з них процесами. Показано, що кожна з ланок імунного захисту (включаючи цитокіни) здатна виявляти (в разі невідповідності в силі та в часі) негативний вплив з підтриманням або посиленням запалення. Наведені дані експериментального аналізу патоморфологічних змін в середньому вусі в залежності від терміну хвороби. Показано

також, що питання ускладненого перебігу (зокрема, мастоїдиту) все ще залишається актуальним. Встановлено роль гострого середнього отиту в розвитку внутрішньочерепних ускладнень (менінгіту). Доведено значення коморбідності для патогенезу гострого середнього отиту та роль цукрового діабету в структурі коморбідності. Переконаливо окреслені основні чинники зниження ефективності діагностики та лікування гострого середнього отиту: мультифакторний характер етіології, особливості імунного захисту і схильність отопаатогенів до ухилення від імунної відповіді хазяїна, а також значення супутньої патології у дорослих пацієнтів із означеною ЛОР-патологією. Певна кількість літературних джерел присвячена особливостям перебігу гострого середнього отиту на тлі цукрового діабету.

За результатами аналізу літературних джерел виявлено недолік: недостатня кількість досліджень присвячених особливостям клініки та діагностики гострого середнього отиту у дорослих, особливо на тлі коморбідної патології, а саме – цукрового діабету 2 типу свідчить про актуальність подальших досліджень по означеній проблемі.

**Ключові слова:** гострий середній отит, вплив гіперглікемії на перебіг середнього отиту, коморбідна патологія, діабет 2 типу, цитокіни, цитокіни та резорбція кістки, ускладнений перебіг середнього отиту, латентний мастоїдит, дорослі.

## MODERN ASPECTS OF IMMUNE PROTECTION OF THE MIDDLE EAR IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE OTITIS MEDIA AND ITS COMPLICATIONS

*Deyeva YV, Naumenko OM, Tarasenko MV*

*Department of otolaryngology, Bogomolets National Medical University*

*Email: deyeva@bigmir.net*

### *Abstract*

The relevance of the study is due to the need for an extended search for information on the current state of the problem of acute otitis media in adults based on the experience of Ukrainian and foreign authors.

**The aim of our research:** To analyze the world experience on the etiology, pathogenesis and diagnosis of acute otitis media in adults.

**Materials and methods:** 125 modern literature sources of electronic databases PubMed, EMBASE, MEDLINE, U.S. National Library of Medicine Clinical Trials, Research Gate and Cochrane Library.

**Introduction:** The problem of otitis media as a component of the problem of inflammatory diseases of the upper respiratory tract remains relevant in modern medicine, based on its incidence and prevalence in the structure of otolaryngological diseases. Despite the achievements of modern medical science, these indicators remain consistently substantial, which determines the relevance of further research to improve diagnosis and treatment.

**Results:** By conducting a bibliographic method of research it was found that most scientific articles are devoted to the problem of acute otitis media in children, while the problem of acute otitis media in adults is not sufficiently studied. Clinical and experimental studies have established that the function of immune protection of the middle ear is present at almost all physiological levels from epithelial cells to intracellular nuclear factor. This function is realized through the messengers of the cytokine network. Among the pool of cytokines, IL-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  are important for the pathogenesis of acute otitis media. One of the features of the immune defense is a clear succession of stages of inflammation with its own features at each stage. It is shown that each of the links of immune defense (including cytokines) is able to detect (in case of discrepancy in strength and time) a negative effect with the maintenance or intensification of inflammation. The data of experimental analysis of pathomorphological changes in the middle ear depending on the duration of the disease are presented. It is also shown that the issue of complicated course (in particular mastoiditis) is still relevant. The role of acute otitis media in the development of intracranial complications (meningitis) has been established. The significance of comorbidity for the pathogenesis of acute otitis media and the role of diabetes mellitus in the structure of comorbidity was proved. The main factors of reducing the effectiveness of diagnosis and treatment of acute otitis media are convincingly outlined: the multifactorial nature of the etiology, the peculiarities of immune protection and the tendency of otopathogens to evade the host's immune response, the importance of comorbid pathology in adult patients with ENT diseases. A certain number of literature sources are devoted to the features of the course of acute otitis media in diabetes mellitus.

The shortcoming identified by the results of the analysis of literature sources: the lack of research on the peculiarities of the clinic and diagnosis of acute otitis media in adults, especially in the setting of comorbid pathology, primarily type 2 diabetes mellitus, indicates the relevance of further research on this problem.

**Keywords:** acute otitis media, comorbid pathology, type 2 diabetes mellitus, complicated otitis media, cytokines, cytokines and bone resorption, latent mastoiditis, the influence of hyperglycemia on the course of otitis media, adults.