

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГНОЙНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА С ХОЛЕСТЕАТОМОЙ



Лутфуллаев У.Л.¹, Кобилова Ш.Ш.¹, Мадаминава Н.Э.², Жалолов О.А.³, Хонкелдиев У.Э.¹

1 - Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд;

2 - Андижанский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Андижан;

3 - Термезский филиал Ташкентской медицинской академии, Республика Узбекистан, г. Термез

СУРУНКАЛИ ЙИРИНГЛИ ЎРТА ОТИТ ВА ХОЛЕСТЕАТОМАНИНГ ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ

Лутфуллаев У.Л.¹, Кобилова Ш.Ш.¹, Мадаминава Н.Э.², Жалолов О.А.³, Хонкелдиев У.Э.¹

1 - Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.;

2 – Андижон давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Андижон ш.;

3 – Тошкент тиббиёт академияси Термиз филиали, Ўзбекистон Республикаси, Термиз ш.

IMMUNOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC SUPPURATIVE OTITIS MEDIA WITH CHOLESTEATOMA

Lutfullaev U.L.¹, Kobilova Sh.Sh.¹, Madaminova N.E.², Jalolov O.A.³, Khonkeldiev U.E.¹

1 - Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand;

2 - Andijan State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Andijan;

3 - Termez branch of Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Termez

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Ушбу тадқиқотда сурункали йирингли ўрта отит (СЙЎ) ва холестеатома таъхиси қўйилган беморларда IL-1α, IL-6 ва IL-8 яллиғланиши цитокинлари даражалари ўрганилди. Натижалар шуни кўрсатадики, СЙЎ ва холестеатома билан оғриган беморларда ушбу цитокинларнинг даражалари соғлом контроль гуруҳи билан солиштирганда сезиларли даражада ошган. Бу ҳолат уларнинг патогенездаги потенциал роли ҳақидаги фикрларни шакллантириши мумкин. Тадқиқотларда IL-1α яллиғланиши ва тўқима йўқолишини келтириб чиқариши, IL-6 ва IL-8 эса иммун жавобини фаоллаштиради, бу уларнинг СЙЎ ва холестеатома патологиясидаги муҳим ролига ишора қилмоқда. Шунингдек, цитокинларнинг даражалари билан гипертензия ва қандли диабет каби коморбид ҳолатлар орасидаги боғланишлар таҳлил қилинди, бу касаллик клиник кечилишига салбий таъсир кўрсатиши мумкин. Ушбу натижалар СЙЎ ва холестеатомани даволашда янги терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқишга ёрдам бериши мумкин.

Калит сўзлар: оғир гнойли ўтит, холестеатома, IL-1α, IL-6, IL-8.

Abstract: This study investigates the levels of inflammatory cytokines IL-1α, IL-6, and IL-8 in patients with chronic suppurative otitis media and cholesteatoma. The findings indicate significantly elevated levels of these cytokines in patients compared to healthy controls, suggesting their potential involvement in the pathogenesis of these conditions. Research has shown that IL-1α contributes to inflammation and tissue destruction, while IL-6 and IL-8 activate immune responses, underscoring their critical roles in ear pathology. Additionally, the relationship between cytokine levels and comorbidities such as hypertension and diabetes, which may exacerbate patient conditions, is explored. These findings may contribute to the development of new therapeutic strategies for managing chronic ear diseases and improving clinical outcomes.

Keywords: chronic suppurative otitis media, cholesteatoma, IL-1α, IL-6, IL-8.

Введение: Хронический гнойный средний отит (ХГСО) является распространенной патологией уха, характеризующейся воспалением и инфекцией среднего уха. Это состояние может вызывать значительные осложнения, включая потерю слуха и развитие холестеатомы, которая представляет собой аномальное образование в полости среднего уха, способное приводить к деструктивным изменениям в окружающих тканях. Увеличение заболеваемости ХГСО и холестеато-

мы в последние десятилетия требует углубленного изучения их патогенеза и взаимосвязи с воспалительными процессами [3, 7].

Воспалительные цитокины, такие как IL-1α, IL-6 и IL-8, играют важную роль в патогенезе ХГСО. Они участвуют в регуляции воспалительных реакций и могут служить маркерами, указывающими на тяжесть заболевания. Исследования показывают, что повышенные уровни этих цитокинов коррелируют с состоянием

среднего уха и выраженностью симптомов, таких как боль и дискомфорт [1,2,6]. Цитокины также могут способствовать активации иммунного ответа, что имеет значение для понимания процессов, происходящих при ХГСО и холестеатоме.

Кроме того, исследование коморбидностей, таких как гипертония и диабет, у пациентов с ХГСО и холестеатомой может пролить свет на факторы, способствующие развитию этих состояний. Эпидемиологические данные показывают, что наличие сопутствующих заболеваний может усугублять воспалительные процессы и ухудшать клинические исходы [6-8,9]. Таким образом, комплексный подход к лечению и профилактике заболеваний уха требует учета как воспалительных маркеров, так и сопутствующих состояний здоровья.

В данной работе представлены результаты исследования уровней IL-1 α , IL-6 и IL-8 у пациентов с ХГСО и холестеатомой, а также их связь с клиническими характеристиками и коморбидностями [4,5,11]. Полученные данные могут способствовать более глубокому пониманию патофизиологии этих состояний и помочь в разработке новых стратегий лечения. В связи с этим, настоящая работа ставит перед собой исследовательский вопрос: каковы взаимосвязи между уровнями воспалительных цитокинов и клиническими характеристиками у пациентов с ХГСО и холестеатомой.

Материал и методы: В данном исследовании было проведено ретроспективное исследование на кафедре отоларингологии Самаркандского государственного медицинского университета. В исследование были включены данные 50 пациентов с хроническим гнойным средним отитом (ХГСО) и 35 пациентов с ХГСО и холестеатомой. Контрольная группа состояла из 75 здоровых лиц, соответствующих по возрасту и полу. Подбор пациентов производился в период с января 2014 года по декабрь 2022 года.

Клинические и демографические характеристики пациентов были собраны с использованием стандартизированных форм, которые включали информацию о возрасте, поле, истории заболеваний, а также наличии коморбидностей. Для оценки коморбидностей использовались стандартизированные анкеты, заполняемые во время первичного осмотра, что позволило получить подробные сведения о сопутствующих заболеваниях, таких как гипертония, диабет, гиперхолестеринемия, аллергический ринит и другие.

Уровни цитокинов IL-1 α , IL-6 и IL-8 определялись с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Для этого у всех участников забиралась венозная кровь, которая обрабатывалась в лабораторных условиях с использованием соответствующих реактивов и стандартов, что позволяло получить точные значения для каждого цитокина.

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием пакета программ для статистического анализа. Для сравнения непрерывных переменных применялся критерий Манна-Уитни, а для категориальных данных использовался критерий хи-квадрат и Фишера. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Результаты были представлены в виде средних значений с соответствующим стандартным отклонением для непрерывных переменных, а также в виде частот и процентов для категориальных переменных.

Этические аспекты исследования были тщательно рассмотрены. Исследование получило одобрение этического комитета Самаркандского государственного медицинского университета, и все участники подписали информированное согласие, подтверждающее их осведомленность о целях и методах исследования.

Данные, полученные в ходе исследования, были проанализированы для выявления возможных взаимосвязей между уровнями цитокинов и клиническими характеристиками пациентов, что позволило оценить потенциальные прогностические факторы, влияющие на исход лечения и состояние здоровья пациентов с ХГСО и холестеатомой.

Результаты и их обсуждение: Таблица 1. предоставляет всесторонний обзор демографических и клинических характеристик трех различных групп: пациентов, диагностированных с ХГСО, пациентов с ХГСО и холестеатомой, а также контрольной группы, состоящей из здоровых людей. Критический анализ среднего возраста показывает, что средний возраст пациентов с ХГСО составляет $44,3 \pm 10,4$ года, в то время как у пациенты с ХГСО и холестеатомой демонстрирует немного более высокий средний возраст — $46,2 \pm 12,1$ года. В сравнении контрольная группа имеет средний возраст $44,6 \pm 11,3$ года. Относительно схожие возрастные распределения в группах указывают на то, что возраст не является значительным дифференцирующим фактором в распространенности этих состояний.

Распределение по полу также является важной характеристикой, подлежащей анализу в данном исследовании. В Группе I 30 мужчин составляют 60% когорты, тогда как в Группе II 23 мужчины, что составляет 65% пациентов. Контрольная группа включает 38 мужчин, что составляет 50% от общего числа. Более высокий процент мужчин в Группе II по сравнению с Группой I и контрольной группой указывает на заметную тенденцию к преобладанию мужчин среди пациентов, предъявляющих жалобы на сочетание ХГСО и холестеатомы, причем p -значение указывает на статистическую значимость в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов в исследуемых группах

Характеристика	Группа I (ХГСО), n=50	Группа II (ХГСО + Холестеатома), n=35	Контрольная группа, n=75
Средний возраст (лет)	44.3 \pm 10.4	46.2 \pm 12.1	44.6 \pm 11.3
Пол (мужчины %)	30 (60%)	23 (65%)*	38 (50%)
Частота ОРИ (%)	7 (14%)*	6 (17%)*	4 (5%)
Курение	12 (24%)*	9 (26%)*	4 (5%)

Примечание: сравнение по отношению с контрольной группой. *- $p < 0,05$, **- $p < 0,01$, ***- $p < 0,001$. Для сравнения использовалась критерий Манн Уитни и Фишера.

Таблица 2. Данные о коморбидностях среди трех групп: пациентов с ХГСО, пациентов с ХГСО и холестеатомой, а также контрольной группы здоровых людей

Коморбидность	ХГСО, n=50	ХГСО + Холестеатом, n=35	Контрольная группа, n=75
Гипертония	15 (30%)**	10 (29%)**	5 (7%)
Диабет	10 (20%)**	8 (23%)**	3 (4%)
Гиперхолестеринемия	8 (16%)*	6 (17%)*	2 (3%)
Курение	12 (24%)*	9 (26%)*	4 (5%)
Аллергический ринит	6 (12%)*	5 (14%)*	2 (3%)
Хронические заболевания дыхательных путей	5 (10%)	4 (11%)*	1 (1%)
Сердечно-сосудистые заболевания	3 (6%)	2 (6%)	1 (1%)

Примечание: сравнение по отношению с контрольной группой. *- $p < 0.05$, **- $p < 0.01$, ***- $p < 0.001$. Для сравнения использовалась критерий Манн Уитни и Фишера.

Таблица 3. Уровни цитокинов IL-1 α , IL-6 и IL-8 у пациентов в исследуемых группах

Цитокин	Группа I (ХГСО) n=50	Группа II (ХГСО + Холестеатома)	Группа I (ХГСО) n=50
IL-1 α (пг/мл)	159.2 \pm 37.4***	305.9 \pm 56.1***	12.8 \pm 3.1
IL-6 (пг/мл)	25.5 \pm 10.2**	45.7 \pm 11.8***	5.4 \pm 1.2
IL-8 (пг/мл)	12.4 \pm 4.5*	22.9 \pm 5.3***	3.2 \pm 0.7

Примечание: сравнение по отношению с контрольной группой. *- $p < 0.05$, **- $p < 0.01$, ***- $p < 0.001$. Для сравнения использовалась критерий Манн Уитни.

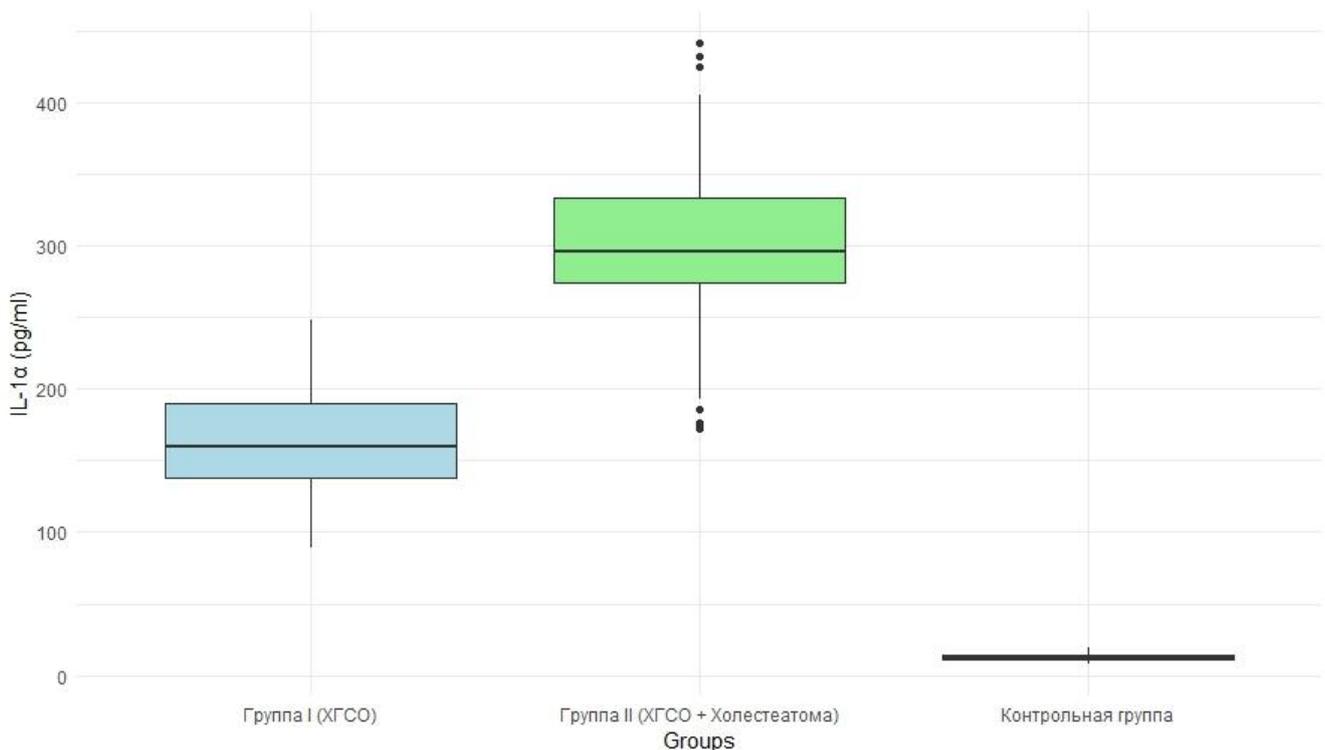


Рис. 1. Уровни IL-1 α у пациентов с хроническим гнойным средним отитом (ХГСО), ХГСО с холестеатомой и здоровых лиц

Частота инфекций верхних дыхательных путей (ИВДП) является еще одной значимой находкой. В Группе I 7 пациентов (14%) сообщили о наличии истории ИВДП, в то время как Группа II показала несколько более высокую распространенность с 6 пациентами (17%). В контрольной группе только 4 пациента (5%) сообщили о подобных инфекциях. Повышенная частота ИВДП среди обеих групп пациентов по сравнению с контрольной группой предполагает возможную связь между инфекциями верхних дыхательных путей и изучаемыми заболеваниями ушей, подчеркивая, что лица с ХГСО и ХГСО с холестеатомой могут демонстриро-

вать повышенную восприимчивость к таким инфекциям ($p < 0,05$).

Анализ коморбидных заболеваний позволяет выявить различия в здоровье и состояниях, сопутствующих основным патологиям.

В группе с ХГСО, гипертония была зарегистрирована у 15 пациентов (30%). В группе II, состоящей из 35 пациентов с ХГСО и холестеатомой, гипертония наблюдалась у 10 пациентов (29%). В контрольной группе только 5 пациентов (7%) сообщили о гипертонии. Эти данные свидетельствуют о значительно более высокой частоте гипертонии среди пациентов с ХГСО

и ХГСО с холестеатомой по сравнению с контрольной группой ($p < 0.01$). Диабет был выявлен у 8 пациентов (16%) в группе I и у 8 пациентов (23%) в группе II, в то время как в контрольной группе только 2 пациента (3%) имели данное заболевание. Разница в частоте диабета между пациентами и контрольной группой является статистически значимой ($p < 0.05$), что указывает на возможную связь между диабетом и хроническими ушными инфекциями. Гиперхолестеринемия была зарегистрирована у 8 (16%) пациентов с ХГСО и у 6 (17%) пациентов с ХГСО и холестеатомой, тогда как в контрольной группе — у 2 (3%). Это также указывает на значительное преобладание гиперхолестеринемии в обеих группах пациентов ($p < 0.05$). Среди других коморбидных состояний, аллергический ринит был обнаружен у 6 пациентов (12%) в группе I и у 5 пациентов (14%) в группе II, с тем же значением для контрольной группы — 2 (3%). Это подтверждает статистически значимую связь между аллергическим ринитом и наличием ХГСО ($p < 0.05$). Хронические заболевания дыхательных путей наблюдались у 5 пациентов (10%) в группе I и у 4 пациентов (11%) в группе II, тогда как только 1 пациент (1%) в контрольной группе имел подобное состояние. Разница между группами I и II по сравнению с контрольной группой также является значимой ($p < 0.05$). Сердечно-сосудистые заболевания были зарегистрированы у 3 (6%) пациентов в группе I и у 2 (6%) пациентов в группе II, в то время как в контрольной группе — у 1 (1%). Несмотря на наличие различий, статистической значимости в этом случае не наблюдается.

Таблица 3 представляет уровни цитокинов IL-1 α , IL-6 и IL-8 в исследуемых группах. Анализ показывает значительные различия в уровнях цитокинов между группами пациентов и контрольной группой, что подчеркивает потенциальные воспалительные реакции, связанные с этими состояниями. В частности, в первой группе средний уровень IL-1 α составляет 159,2 \pm 37,4 пг/мл. Это значение значительно повышено по сравнению с контрольной группой, где наблюдается значительно более низкий средний уровень в 12,8 \pm 3,1 пг/мл. Повышенные уровни IL-1 α у пациентов с ХГСО могут отражать текущие воспалительные процессы, связанные с данным состоянием ($p < 0,001$) (рис. 1).

Во второй группе, включающей пациентов с ХГСО и холестеатомой, средний уровень IL-1 α еще выше — 305,9 \pm 56,1 пг/мл, что дополнительно указывает на усиленную воспалительную реакцию в этой подгруппе по сравнению как с пациентами с ХГСО, так и с контрольной группой ($p < 0,001$). Уровни IL-6 в первой группе составляют 25,5 \pm 10,2 пг/мл, что также значительно выше, чем в контрольной группе, где средний уровень составляет 5,4 \pm 1,2 пг/мл, что свидетельствует о том, что повышенный уровень IL-6 может играть роль в патогенезе воспалительных процессов ($p < 0,01$).

Анализ уровней цитокинов у пациентов с хроническим гнойным средним отитом (ХГСО) и холестеатомой показывает, что наблюдаются значительно повышенные уровни IL-1 α , IL-6 и IL-8. Например, уровень IL-1 α у пациентов с холестеатомой составляет 305,9 пг/мл ($p < 0,001$), что подтверждает его роль в воспалительных процессах и патофизиологии ХГСО [3,7,12].

Повышенные уровни IL-6 также наблюдаются у пациентов с ХГСО, что связано с воспалительным состоянием среднего уха [13]. Уровни IL-8, выступающего в роли хемотактического фактора, также увеличены, что может указывать на активный воспалительный процесс [14,15]. Высокие уровни IL-1 α , IL-6 и IL-8 подчеркивают значимость воспалительных процессов при ХГСО и холестеатоме, что открывает возможности для целевых терапевтических подходов. Необходимы дальнейшие исследования для оценки клинической полезности этих цитокинов как биомаркеров для диагностики и прогноза заболеваний уха.

Заключение: Результаты исследования показывают, что пациенты с хроническим гнойным средним отитом и холестеатомой имеют значительно повышенные уровни воспалительных цитокинов по сравнению с здоровыми людьми. Сопутствующие заболевания, такие как гипертония и диабет, а также история инфекций верхних дыхательных путей, выявленные у значительной части пациентов, указывают на необходимость комплексного подхода в диагностике и лечении данных состояний. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение роли воспалительных маркеров и сопутствующих заболеваний в патогенезе ХГСО, а также на разработку более эффективных стратегий лечения для данной категории пациентов.

Литература:

1. Wahyudiono AD, Winartoyo S, Wardhani V, Handoko E. The role of cholesteatoma on the bone conduction threshold in chronic suppurative otitis media. *Cholesteatoma and Ear Surgery Amsterdam*: Kugler Publication. 2013;321–3.
2. Rizaev J. A., Maeda H., Khranova N. V. Plastic surgery for the defects in maxillofacial region after surgical resection of benign tumors // *Annals of Cancer Research and Therapy*. – 2019. – Т. 27. – №. 1. – С. 22-23.
3. Rizaev J. A., Khazratov A. I., Iordanishvili A. K. Morphofunctional characteristics of the mucous membrane of the masticatory apparatus in experimental carcinogenesis // *Russian Journal of Dentistry*. – 2021. – Т. 25. – №. 3. – С. 225-231.
4. Rizaev J. A. et al. The need of patients with systemic vasculitis and coronavirus infection in the treatment of periodontal diseases // *Applied Information Aspects of Medicine (Prikladnye informacionnye aspekty mediciny)*. – 2022. – Т. 25. – №. 4. – С. 40-45.
5. Hura N, Choo D, Santa Maria PL. Complications of Cholesteatoma. *Otolaryngologic Clinics of North America* [Internet]. [cited 2024 Oct 25]; Available from: [https://www.oto.theclinics.com/article/S0030-6665\(24\)00154-3/abstract](https://www.oto.theclinics.com/article/S0030-6665(24)00154-3/abstract)
6. Cantone E, Di Nola C, De Corso E, Cavaliere M, Grimaldi G, Fetoni AR, et al. Endotyping of Cholesteatoma: Which Molecular Biomarkers? A Systematic Review. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(8):1347.
7. Serban R, Filip C, Radulescu L, Badescu M, Badescu M, Diaconescu B, et al. IL-1 α , IL-6 and IL-8 serum values in patients with chronic suppurative otitis media. *Exp Ther Med*. 2021 Aug 27;22(5):1226.
8. Marino-Silva JA, Espinosa-Rey IA. Comparison of interleukin expression (interleukin-2 and interleukin-9) in

chronic otitis media with and without cholesteatoma. Revista médica del Hospital General de México. 2019;82(3):119–24.

9. Mahardika MR. The Correlation between Interleukin-1A and Bone Destruction on Chronic Suppurative Otitis Media with Cholesteatoma. Indian Journal of Public Health Research & Development [Internet]. 2019 [cited 2024 Oct 25];10(9). Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=e=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=09760245&AN=139734373&h=a5IFZw6fPdomNerc%2BqwCVRKW89WTgaxJDY3UeHP0zAiAeyPYe3esNWpM9rUFLoDiKvk9jeWkwkYGyJGSLWCdw%3D%3D&crl=c>

10. Kılıçkaya M, Aynali G, Tuz M, Bağcı Ö. Is There A Systemic Inflammatory Effect of Cholesteatoma? Int Arch Otorhinolaryngol. 2016 Jun 6;21(01):42–5.

11. Hidayat R. Pathophysiological to clinical aspects of chronic suppurative otitis media (csom): narrative literature review. Archives of The Medicine and Case Reports. 2022;3(2):246–55.

12. Edward Y, Munilson J, Rosalinda R, Ali H, İrfandy D, Swanda D. Expression of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6 in Chronic Suppurative Otitis Media. Turkish Journal of Immunology [Internet]. 2019 [cited 2024 Oct 25];7(1). Available from: https://jag.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=tji&plng=tur&un=TJI-70299

13. Chole RA, Nason R. Chronic otitis media and cholesteatoma. U: Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. 2009;17:217–27.

14. Bernardeschi D, Sterkers O. One-stage transcanal atticotomy for epitympanic and mesotympanic cholesteatoma in adults: surgical techniques, anatomical and functional results: Presenting Author: Daniele Bernardeschi. The Journal of Laryngology & Otology. 2016;130(S3):S112–3.

15. Artono, Surarto B, Purnami N, Hutahaen F, Mahardhika MR. The Association of IL-1 Alpha Level and TNF Alpha Expressions on Bone Destruction in Chronic Suppurative Otitis Media and Cholesteatoma. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2020 Mar;72(1):1–7.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО ГНОЙНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА С ХОЛЕСТЕАТОМОЙ

*Лутфуллаев У.Л., Кобилова Ш.Ш., Мадаминова Н.Э.,
Жалолов О.А., Хонкелдиев У.Э.*

Резюме. В данном исследовании изучаются уровни воспалительных цитокинов IL-1 α , IL-6 и IL-8 у пациентов с хроническим гнойным средним отитом и холестеатомой. Результаты показывают, что у пациентов с ХГСО и холестеатомой наблюдаются значительно повышенные уровни этих цитокинов по сравнению со здоровыми контрольными группами, что указывает на их возможную роль в патогенезе данных заболеваний. Исследования показывают, что IL-1 α способствует воспалению и разрушению тканей, тогда как IL-6 и IL-8 активируют иммунный ответ, что подтверждает их ключевую роль в патологии уха. Кроме того, рассматривается связь между уровнями цитокинов и коморбидными состояниями, такими как гипертония и диабет, которые могут ухудшать состояние пациентов. Данные результаты могут помочь в разработке новых терапевтических подходов к лечению хронических заболеваний уха и улучшению клинических исходов.

Ключевые слова: хронический гнойный средний отит, холестеатома, IL-1 α , IL-6, IL-8.