

В.Т. ПАЛЬЧУН^{1,2}, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, А.В. ГУРОВ^{1,2}, д.м.н., профессор, Л.М. МИХАЛЕВА³, д.м.н., профессор, М.В. ГОРДИЕНКО¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

² Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского Департамента здравоохранения г. Москвы

³ Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЗАЦИИ ВОСПАЛЕНИЯ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ СРЕДНЕГО УХА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Цель. Определение клинико-морфологических критериев формирования хронического воспаления в слизистой оболочке среднего уха и изучение местного иммунитета.

Материал и методы. Обследовано 67 пациентов в возрасте от 19 до 67 лет (мужчин – 28, женщин – 39) с жалобами на боль, заложенность в ухе, постоянно или периодически возникающие слизисто-гнойные выделения из уха, а также снижение слуха. Длительность заболевания составляла от 3 сут до 20 лет и более. Нами была исследована слизистая оболочка патологически измененных участков из барабанной полости. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином, а также трехцветной окраской по Маллори. Для проведения иммуногистохимического исследования использовали моноклональные антитела к Т-лимфоцитам (CD4 Т-лимфоциты-хелперы, CD8 Т-лимфоциты-супрессоры), В-лимфоцитам (CD20). Подсчет иммуногистохимической реакции проводили при стандартном увеличении 40 в 12 полях зрения.

Выводы. На 3-й нед. заболевания происходит явный дисбаланс в местной иммунной защите, являющийся переломным моментом в течении заболевания. На сроке начиная с 6 мес. и более выявлено подавление иммунного ответа. Таким образом, считаем, что в условиях гнойного воспалительного процесса начало процесса хронизации воспаления (развитие грануляционной ткани) в слизистой оболочке среднего уха происходит на 3-й нед. от начала заболевания, что в 2–2,5 раза позже, чем в асептических условиях.

Ключевые слова: хроническое воспаление, среднее ухо, хронизация воспаления.

V.T. PALCHUN^{1,2}, Corresponding Member of RAS, MD, Prof., A.V. GUROV^{1,2}, MD, Prof., L.M. MIKHALEVA³, MD, Prof., M.V. GORDIENKO¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

² Sverzhovsky Scientific and Research Clinical Institute of Otorhinoparyngology of the Moscow Healthcare Department

³ Scientific and Research Institute of Human Morphology

CLINIC-MORPHOLOGICAL FEATURES OF SYNCHRONIZATION OF INFLAMMATION IN A MUCOUS MEMBRANE OF A MIDDLE EAR IN MODERN CONDITIONS

Objective. To determine the clinical and morphological criteria of chronic inflammation development in the middle ear mucosa and the study of local immunity.

Material and methods. 67 patients aged from 19 to 67 years (men-28, women-39) with complaints of pain, congestion in the ear, constant or intermittent mucopurulent discharge from the ear, and hearing loss were examined. The disease duration ranged from 3 days to 20 years or more. We have investigated the mucosa of the pathologically changed parts of the tympanic cavity. The sections were stained with hematoxylin and eosin, and trichromatic color by Mallory. For the immunohistochemical study monoclonal antibodies to T lymphocytes (CD4 T-lymphocytes-helper cells, CD8 T-lymphocytes-suppressors), B-lymphocytes (CD20) were used. The calculation of the immunohistochemical reaction was performed with a standard increase of 40 in 12 fields of view.

Conclusions. On Week 3 of the disease is a clear imbalance in the local immune defense occurs, which is a turning point in the course of the disease. In the period since 6 months and suppression of the immune response was detected. Thus, we believe that in conditions of a purulent inflammatory process the beginning of the process of chronic inflammation (development of granulation tissue) in the mucous membrane of the middle ear occurs on Week 3 from the onset of the disease, which is by 2–2.5 times later than in aseptic conditions.

Keywords: chronic inflammation, middle ear, inflammation synchronization.

Несмотря на очевидные достижения современной медицины, число больных, страдающих от хронической очаговой инфекции ЛОР-органов, за последние десятилетия не уменьшается, что делает проблему хронизации воспаления в структурах слизистой оболочки верхних дыхательных путей и уха крайне актуальной. При этом необходимо отметить, что в настоящее время в структуре ЛОР-патологии заболевания уха занимают 31,5%, а на долю хронического гнойного среднего отита (ХГСО) приходится 27,2% [1]. Распространенность данного заболевания составляет от 2,6 до 39,2 случая на 1000 взрослого населения, а в различных возрастных группах – от 15,3 до

52,0 соответственно, или 0,8–4% среди всего населения [2–4]. Стоит также подчеркнуть, что среди всех хронических заболеваний ЛОР-органов ХГСО является наиболее частой патологией (до 48,8%) [5]. ХГСО имеет важное значение не только для оториноларингологов, но и для смежных медицинских специальностей, что определяется прежде всего сложностью лечения на амбулаторно-поликлиническом этапе, тяжестью возможных осложнений и необходимостью сохранения социальной адаптации пациентов в случае возникновения у них стойкой тугоухости и глухоты [6].

Между тем особенности течения патологического процесса в среднем ухе, а также биологические свойства

возбудителей, персистирующих в полостях среднего уха, зачастую приводят не только к временным потерям трудоспособности, но и к хронизации воспалительного процесса. Переход острого воспаления среднего уха в хроническое возникает в большинстве случаев в результате неадекватного, несвоевременно начатого или незавершенного лечения острого процесса [7]. Также это связано с действием ряда неблагоприятных факторов: вирулентностью возбудителя, устойчивого к воздействию применяемых антибактериальных препаратов; снижением резистентности организма (при хронических инфекциях, нарушении иммунитета, заболеваниях крови, сахарном диабете и др.). Помимо этого, существенную роль в хронизации воспалительного процесса в среднем ухе играет патологическое состояние верхних дыхательных путей, например аденоиды, искривление перегородки носа, хронический синусит, гипертрофический ринит [8].

Хронизация острого воспаления слизистой оболочки начинается с момента появления острого воспаления во всех слоях слизистой оболочки, при этом постепенно формируется патологическая ткань с пониженным или отсутствующим противодействием микрофлоре [7].

Стоит также отметить, что слизистая оболочка среднего уха, в отличие от других слизистых оболочек, не подвергается постоянному воздействию многочисленных микробных агентов и чужеродных макромолекул [9–11]. Но подобно другим слизистым оболочкам, защита слизистой среднего уха осуществляется неспецифическими и иммунными защитными механизмами [12–17]. Поэтому крайне важным аспектом является изучение местного иммунитета для оценки процесса хронизации воспаления в слизистой оболочке среднего уха.

ЦЕЛЬ

Определение клинко-морфологических критериев формирования хронического воспаления в слизистой оболочке среднего уха и изучение местного иммунитета.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 67 пациентов в возрасте от 19 до 67 лет (мужчин – 28, женщин – 39), обратившихся в Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского и ЛОР-отделение ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова с жалобами на боль, заложенность в ухе, постоянно или периодически возникающие слизисто-гнойные выделения из уха, а также снижение слуха. Из анамнеза известно, что длительность заболевания составляла от 3 сут до 20 лет и более. Была исследована слизистая оболочка патологи-

чески измененных участков из барабанной полости у пациентов с острым и хроническим гнойным средним отитом на разных сроках от начала заболевания. Для проведения патоморфологического исследования операционный материал фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина. Затем после гистологической проводки материал заливали в парафин. Срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином (ГЭ), а также трехцветной окраской по Маллори. С помощью данной методики можно проследить этапность процесса хронизации за счет окрашивания коллагеновых волокон в темно-синий цвет. Для проведения иммуногистохимического исследования использовали иммуностейнер Leica Bond и моноклональные антитела к Т-лимфоцитам (CD4 Т-лимфоциты-хелперы, CD8 Т-лимфоциты-супрессоры), В-лимфоцитам (CD20). Подсчет иммуногистохимической реакции проводили при стандартном увеличении 40 в 12 полях зрения. Нами был проведен статистический подсчет каждого маркера во все сроки заболевания, которыми мы на сегодняшний день располагаем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты в зависимости от срока заболевания были распределены на следующие группы: 1) 1-я нед. заболевания; 2) 2-я нед.; 3) 3-я нед.; 4) 4-я нед.; 5) заболевание длительностью от 6 мес. до 3 лет; 6) от 3 до 12 лет и более.

На 1-й нед. заболевания при окрашивании ГЭ (рис. 1) были выявлены воспалительный отек, массивная инфильтрация сегментоядерными и эозинофильными нейтрофилами, макрофагами; обширные поля кровоизлияний,

Рисунок 1. Средний отит на разных сроках от начала заболевания:

а–г (острое воспаление – а–б, хроническое воспаление – в–г), окраска гематоксилином и эозином – а, в, окраска по Маллори – б, г, увеличение 360 а–г

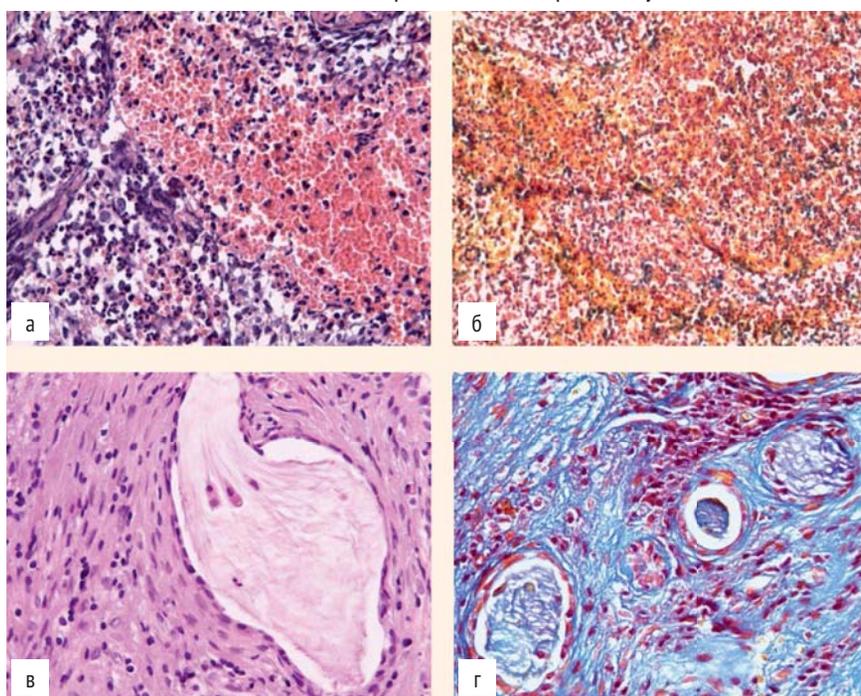
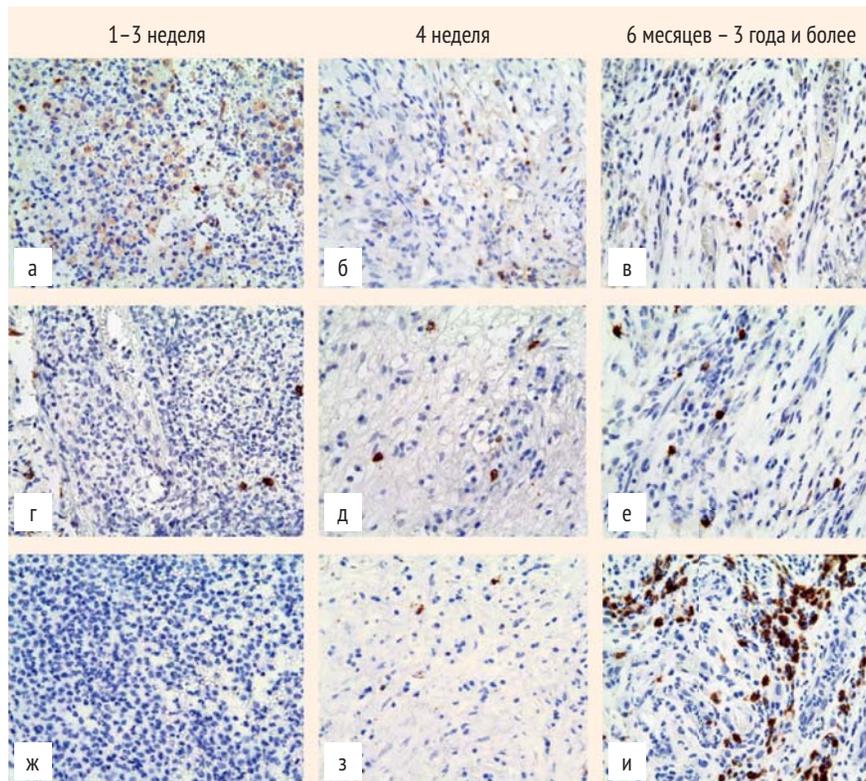


Рисунок 2. Иммуногистохимическое исследование с антителами к CD4 Т-лимфоцитам-хелперам – а, б, в, CD8 Т-лимфоцитам-супрессорам – г, д, е, В-лимфоцитам (CD20) – ж, з, и, увеличение 360 а–и



некрозов, что в свою очередь соответствует патоморфологической картине острого воспаления. При окраске по Маллори не выявлено каких-либо морфологических признаков хронизации процесса.

На 2-й нед. заболевания при окрашивании ГЭ выявлены отек, кровоизлияния, меняется клеточный состав воспаления (смена нейтрофилов на лимфоциты и плазмocyты; появление единичных фибробластов). Появление фибробластов имеет для нас весомое значение, т. к. фибробласты – ведущие клетки соединительной ткани, синтезирующие и секретирующие белки и гликозаминогликаны, идущие на формирование компонентов межклеточного вещества соединительной ткани. При окраске по Маллори морфологических критериев хронизации у данной группы не было выявлено.

На 3-й нед. заболевания при окраске ГЭ: клеточный состав воспаления – преимущественно лимфоциты и плазмocyты с примесью нейтрофилов, очаговое скопление фибробластов и появление молодой грануляционной ткани с наличием кровеносных сосудов по типу капилляров, что хорошо верифицируется при окраске по Маллори: появляются участки молодой грануляционной ткани с наличием мелких кровеносных сосудов (светло-синий цвет), свидетельствующие о начале хронизации воспалительного процесса.

На 4-й нед. заболевания при окраске ГЭ: клеточный состав воспаления – преимущественно лимфоциты и плазмocyты с примесью нейтрофилов, очаговое скопле-

ние фибробластов. При окраске по Маллори визуализируются обширные поля созревающей грануляционной ткани с большим числом кровеносных сосудов.

На сроке 6 мес. – 3 года и более при окраске ГЭ выявлены обширные поля зрелой соединительной ткани, с наличием мелких кистозных образований, в клеточном составе определяются лимфоциты и плазмocyты. При окраске по Маллори хорошо видны обширные поля ткани, окрашенной в темно-синий цвет – коллагеновые волокна, свидетельствующие о выраженном длительно существующем хроническом процессе.

Что касается оценки уровня местного иммунитета (рис. 2, 3), то к концу 1-й нед. заболевания отмечена тенденция к незначительному росту показателей CD4 Т-лимфоцитов-хелперов при одновременно неизменных показателях CD8 Т-лимфоцитов-супрессоров и В-лимфоцитов (CD20), что связано с адекватной реакцией местного иммунитета.

К концу 2-й нед. показатели CD4 Т-лимфоцитов-хелперов остаются на том же уровне, что и неделю назад,

при одновременном значительном росте показателей CD8 Т-лимфоцитов-супрессоров. В-лимфоциты (CD20) имеют тенденцию к умеренному росту по сравнению с предыдущим сроком заболевания. В этот период соотношение показателей CD4 Т-лимфоцитов-хелперов к CD8 Т-лимфоцитам-супрессорам (рис. 4) стремится к 1, что свидетельствует о тяжелом течении воспалительного процесса.

Третья неделя заболевания характеризуется тем, что все показатели, отвечающие за местный иммунитет, оказываются приблизительно на одном уровне. Показатели CD4 Т-лимфоцитов-хелперов и CD8 Т-лимфоцитов-супрессоров снижаются, а показатель В-лимфоцитов (CD20) продолжает умеренно возрастать. Таким образом, на данном сроке отмечается

Рисунок 3. Соотношение показателей Т- и В-лимфоцитов у пациентов с разным сроком заболевания

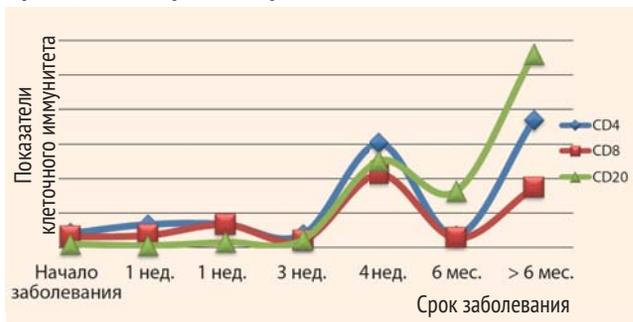
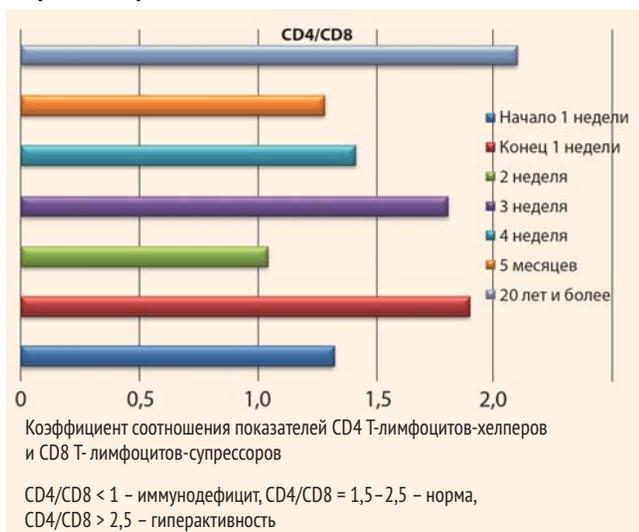


Рисунок 4. Соотношение показателей у пациентов с разным сроком заболевания



явный дисбаланс в местной иммунной защите. При анализе показателей соотношения CD4 Т-лимфоцитов-хелперов к CD8 Т-лимфоцитам-супрессорам выявлено резкое его повышение, почти соответствующее уровню этого показателя к концу 1-й нед. заболевания.

На 4-й нед. заболевания выявляется интересная тенденция к изменению всех показателей, отвечающих за местный иммунитет. Показатели как Т-лимфоцитов (CD4 Т-лимфоциты-хелперы, CD8 Т-лимфоциты-супрессоры), так и В-лимфоцитов (CD20) на этом сроке резко возрастают. При этом соотношение показателей CD4 Т-лимфоцитов-хелперов к CD8 Т-лимфоцитам-супрессорам вновь ниже нормального состояния местной иммунной защиты, что говорит о тяжелом течении воспалительного процесса, с одной стороны, а с другой стороны, – об имеющемся резерве в местном иммунитете.

Начиная с 6-го мес. и далее мы видим устойчивое доминирование показателей В-лимфоцитов (CD20) над

Т-лимфоцитами (CD4 Т-лимфоциты-хелперы, CD8 Т-лимфоциты-супрессоры), свидетельствующее, во-первых, об отсутствии нормализации воспалительного процесса. Во-вторых, можно рассматривать это как начало перестройки заболевания, развитие аутоиммунного процесса, что подтверждается приближением соотношения CD4 Т-лимфоцитов-хелперов к CD8 Т-лимфоцитам-супрессорам к показателю, соответствующему гиперактивности.

Выводы

- К концу 1-й нед. заболевания выявлена адекватная реакция местного иммунитета.
- К концу 2-й нед. выявленное изменение показателей местного иммунитета свидетельствует о тяжелом течении воспалительного процесса.
- Третья неделя заболевания характеризуется тем, что происходит явный дисбаланс в местной иммунной защите, свидетельствующий, скорее всего, о большой активности воспалительного процесса и являющийся переломным моментом в течении заболевания, с высокой долей вероятности трансформации в хронический процесс. Полагаем, что на данном сроке при адекватном лечении средний отит может быть вылечен без перехода в хронический воспалительный процесс.
- На сроке начиная с 6 мес. и более выявлено подавление иммунного ответа, свидетельствующее о том, что, несмотря на давность заболевания, воспалительный процесс не завершен и, скорее всего, заболевание приобретает аутоиммунный характер.

Таким образом, анализируя полученные данные, приходится констатировать, что в условиях гнойного воспалительного процесса начало процесса хронизации воспаления (развитие грануляционной ткани) в слизистой оболочке среднего уха происходит на 3-й нед. от начала заболевания. Именно поэтому до этого срока требуется проведение комплексной терапии, направленной на санацию очага инфекции и недопущение развития хронического процесса.



ЛИТЕРАТУРА

1. Крюков А.И., Хамзалиева Р.Б., Захарова А.Ф., Изотова Г.Н. Показатели заболеваемости и качества оказания амбулаторной ЛОР-помощи больным с патологией уха и верхних дыхательных путей. *Российская оториноларингология*, 2008, S1: 117-119.
2. Пальчун В.Т., Крюков А.И. Оториноларингология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001.
3. Яковлев В.Н., Крюков А.И., Гаров Е.В., Кречетов Г.М., Захарова А.Ф. Заболеваемость хроническим гнойным средним отитом и лечение этой нозологии в Москве. *Вестник оториноларингологии*, 2010, 6: 31-33.
4. Маллин Д.А. Использование линейно-цепочного углеродного покрытия в тимпанопластике. *Вестник оториноларингологии*, 2006, S5: 110.
5. Тарасов Д.И., Кузнецов В.С., Морозов А.Б. Итоги развития оториноларингологии по РСФСР за IX пятилетку и очередные задачи по ее совершенствованию. М., 1977.
6. Еремина Н.В., Владимирова Т.Ю., Еремин С.А., Головинина К.С. Региональная распространенность воспалительных заболеваний уха и их течение с учетом чувствительности микрофлоры. *Медицинский альманах*. 2008, 3: 51-53.
7. Пальчун В.Т. Предупредить хронизацию и осложнения острого воспаления ЛОР-органов. *Вестник оториноларингологии*, 2009, 2: 4-6.
8. Пальчун В.Т., Крюков А.И., Магомедов М.М. Руководство по очаговой инфекции в оториноларингологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
9. Mogi G. Secretory immunoglobulin A in oral and respiratory passages in man. *Ann Otol. (St. Louis)*, 1975, 84(20): 3-22. doi.org/10.1177/00034894750840s301.
10. Park K, Lim DJ. Development of secretory elements in murine tubotympanum: lysozyme and lactoferrin immunohistochemistry. *Ann Otol. (St. Louis)*, 1993, 102(5): 385-395. //doi.org/10.1177/000348949310200512.
11. Pipkorn U, Karlsson G, Enerback L. The cellular response of the human allergic mucosa to allergen exposure. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 81: 172-178. doi.org/10.1016/0091-6749(88)90251-5.
12. Шварцман Я.С., Хазенсон Л.Б. Местный иммунитет. М.: Медицина, 1978.
13. Hanamura Y, Lim DJ. Normal distribution of lysozyme- and lactoferrin-secreting cells in the chinchilla tubotympanum. *Am. J. Otol.*, 1986, 7(6): 410-425. doi.org/10.1016/s0196-0709(86)80017-5.
14. Mogi G, Honjo S. Middle ear effusion analysis of protein components. *Ann Otol. (St. Louis)*, 1981, 81(1): 99-105. doi.org/10.1177/000348947208100111.
15. Mullol J, Raphael GD, Lundgren JD et al. Comparison of human nasal mucosal secretion in vivo and in vitro. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89(2): 584-592. doi.org/10.1016/0091-6749(92)90326-w.
16. Palva T, Taskinen E, Hayry P. Cell subpopulations in chronic secretory otitis media. *Oto-Immunology*, 1987: 63-67.
17. Piedra PA, Bernstein JM, Ogra PL. The mucosal defence system with emphasis on the middle ear. *Oto-Immunology*, 1987: 35-40.