



<https://doi.org/10.34883/PL.2022.11.3.006>
УДК 616.284-002.2-074\078:[616-002+577.125]



Юревич В.В.¹✉, Шестакова Е.В.¹, Муравейник Н.П.²

¹ Республиканский научно-практический центр оториноларингологии,
Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Клиническая и патогенетическая информативность сочетанного исследования лабораторных показателей воспаления и состояния липидного обмена у пациентов с хроническим эпителиально- антральным гнойным средним отитом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: обзор литературы, подбор и анализ данных – Юревич В.В.; концепция и дизайн исследования – Юревич В.В., Шестакова Е.В., Муравейник Н.П.

Подана: 23.06.2022

Принята: 05.09.2022

Контакты: fender2ele@gmail.com

Резюме

Цель. Установить характер сочетанных изменений показателей биомаркеров воспаления и липидного (липопротеинового) спектра сыворотки крови как одного из потенциально возможных механизмов формирования хронического эпителиально-антрального гнойного среднего отита (Н66.2, МКБ-10).

Материалы и методы. Для установления показателей лабораторных тестов, отражающих синдром воспаления и состояние липидного (липопротеинового) спектра сыворотки крови, проведено одномоментное когортное исследование контингента пациентов из 56 человек, включающего в себя 42 пациентов с диагнозом «хронический эпителиально-антральный гнойный средний отит» (с холестеатомой и без) и 14 практически здоровых человек, составивших контрольную группу, которая по возрастно-половому составу соответствовала группе пациентов, страдающих гнойным отитом.

Результаты. У всех пациентов выполнено количественное определение содержания в сыворотке крови интерлейкина-6, С-реактивного белка, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности, триацилглицеринов, апоБелка-А, апоБелка-В, липопротеина (а). Установлено, что показатели концентрации интерлейкина-6, липопротеина (а), апоБелка-В и липопротеинов низкой плотности достоверно увеличены у пациентов с хроническим эпителиально-антральным гнойным средним отитом с холестеатомой по сравнению с аналогичными значениями представителей контрольной группы пациентов ($p < 0,05$).

Выводы. Сочетанное исследование факторов воспаления и липидного спектра сыворотки крови показало увеличение ее атерогенного потенциала на фоне усугубления выраженности метаболических проявлений воспалительного процесса,

что может являться важным патогенетическим звеном формирования холестеатомы и ее рецидивирования. Полученные данные являются основанием к проведению дальнейших исследований на предмет установления лабораторно-диагностической и прогностической значимости выявленных метаболических нарушений.

Ключевые слова: хронический эпитимпано-антральный гнойный средний отит, холестеатома, интерлейкин-6, С-реактивный белок, холестерин, триацилглицерины, липопротеиновое распределение холестерина, липопротеин (а), апобелок-В

Yurevich V.¹✉, Shestakova E.¹, Muraveinik N.²

¹ Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

Clinical and Pathogenetic Information Value of a Combined Study of Laboratory Indicators of Inflammatory and the State of Lipid Metabolism in Patients with Chronic Suppurative Otitis Media Involving Epitympanum

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: literature review, selection of analytical data and analysis – Yurevich V.; concept and design of the study – Yurevich V., Shestakova E., Muraveinik N.

Submitted: 23.06.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: fender2ele@gmail.com

Abstract

Purpose. Determine the concentration levels of inflammation indicators (interleukin-6, C-reactive protein) and lipid spectrum of blood serum in patients with chronic suppurative otitis media involving epitympanum, both with and without cholesteatoma, who underwent surgical treatment at the Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology from August to December 2021.

Materials and methods. To establish the indicators of laboratory tests reflecting the inflammation syndrome and the state of the lipid (lipoprotein) spectrum of the blood serum, a one-stage cohort study of a contingent of patients of 56 people, including 42 patients with a diagnosis of "Chronic suppurative otitis media involving epitympanum" (with and without cholesteatoma) was carried out and 14 practically healthy people who made up the control group, which in terms of age and sex composition corresponded to the group of patients suffering from suppurative otitis media.

Results. All patients underwent quantitative determination of serum levels of interleukin-6, C-reactive protein, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triacylglycerols, apoprotein-A, apoprotein-B, lipoprotein (a). It was established that the concentrations of interleukin-6, lipoprotein (a), apoprotein-B and low-density lipoproteins were significantly increased in patients with chronic suppurative



otitis media involving epitympanum with cholesteatoma compared with similar values in the control group of patients ($p < 0.05$).

Conclusions. It remains relevant to conduct further studies to establish the levels of interleukins and lipid spectrum indicators in order to identify markers-predictors of cholesteatoma recurrence in patients with chronic suppurative otitis media involving epitympanum.

Keywords: chronic suppurative otitis media involving epitympanum, cholesteatoma, interleukin-6, C-reactive protein, cholesterol, triacylglycerols, lipoprotein distribution of cholesterol, lipoprotein (a), apoprotein-B

■ ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема рецидивирования холестеатомы у пациентов с хроническим эпитимпано-антральным гнойным средним отитом продолжает оставаться актуальной: у 24–63% из них формируется холестеатома [1, с. 5]. К сожалению, предикторы развития холестеатомы практически не установлены. По данным Азнауряна А.М., у ряда пациентов с хроническим эпитимпано-антральным гнойным средним отитом обнаруживается нарушение липидного обмена, способное содействовать формированию холестеатомы [2, с. 4].

Медиаторы воспаления, в том числе интерлейкин-6 (ИЛ-6), играют центральную роль в патогенезе хронического эпитимпано-антрального гнойного среднего отита и холестеатомы, поддерживая системный и местный воспалительный ответ [3]. Наряду с этим ИЛ-6 является одним из наиболее значимых цитокинов в развитии нарушений липидного обмена [4, с. 467; 5, с. 14]. Известно также, что ИЛ-6 может играть важную роль в механизмах эпителиальной гиперпролиферации, ответственных за холестеатому. Жировая ткань является вторым по значимости источником ИЛ-6 в состоянии покоя после клеток иммунной системы [6, с. 105; 7, с. 41].

Наиболее часто встречающимися агентами, вызывающими повреждение эндотелия, являются различные вирусы или бактерии. Повреждение эндотелия (при атеросклерозе, например) в свою очередь обеспечивает проникновение в этот слой липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). В результате накопления ХС-ЛПНП в эндотелии к местам повреждения мигрируют макрофаги, захватывающие частицы ХС-ЛПНП и накапливающие их внутри собственных клеток, что приводит к формированию бляшек в стенке сосудов [8, с. 378].

Известно, что все апопротеины способствуют формированию липидно-белковых комплексов (липопротеинов). Апобелок-А (апо-А) составляет около 70% белка липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), и его компонент апо-А1 активирует фермент лецитинхолестеролацилтрансферазу (ЛХАТ), который способствует образованию эфирсвязанного холестерина из свободной его формы. Таким образом, апо-А-1 обладает антиатерогенными свойствами. При уменьшении содержания ХС-ЛПВП и апо-А соответственно снижается их важная функция – осуществление обратного транспорта холестерина в печень, противовоспалительные и регенеративные свойства в отношении эндотелиальных клеток [6, с. 106; 9, с. 118].

Апобелок-В (апо-В) является функциональным апопротеином липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), увеличение содержания которых связано с развитием коронарного, каротидного и периферического атеросклероза. ХС-ЛПНП могут модифицироваться вследствие перекисного окисления содержащихся в них липидов и белков, образования аутоиммунных комплексов липопротеин – антитело и прочих процессов. В результате этого нарушается их взаимодействие с рецепторами печени и они становятся хемоаттрактантами для моноцитов. Моноциты, в свою очередь, превращаются в макрофаги и пенистые клетки, наполненные эфирами холестерина, которые высвобождают различные факторы роста, провоспалительные цитокины (в частности ИЛ-6), молекулы адгезии. Таким образом, апо-В характеризуется атерогенными свойствами и входит в состав хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности, липопротеинов промежуточной плотности и ХС-ЛПНП.

Липопротеин (а) (ЛП (а)) – атерогенная липопротеиновая частица, напоминающая ХС-ЛПНП и содержащая в составе молекулу апо-(А), ковалентно связанную с молекулой апо-В-100 с помощью дисульфидной связи. Уровень ЛП (а) генетически детерминирован и рассматривается как независимый биохимический маркер – предиктор атеросклероза [9].

Сходство строения ЛП (а) и белков острой фазы позволяет рассматривать его как специфический белок острой фазы при деструктивных процессах в сосудистой стенке. Уровень ЛП (а) в крови генетически детерминирован [8].

Хронический эпителиально-антральный гнойный средний отит является мультифакториальным заболеванием, немаловажную роль в патогенезе которого играют микроорганизмы. По данным ряда авторов, одним из наиболее распространенных микроорганизмов, определяющих развитие хронического гнойного отита, является *S. aureus* [10, 11]. В исследовании Rahul Mittal et al. показано, что отопатогенный *S. aureus* использует холестеринзависимый путь для колонизации эпителиальные клетки среднего уха человека. *S. aureus* может использовать жирные кислоты, присутствующие в липопротеинах низкой плотности пациента, чтобы обойти химическое и генетическое ингибирование бактериального синтеза жирных кислот. Это свидетельствует о решающей роли холестерина в реализации бактериальной вирулентности и клеточной инвазии [12].

По данным ряда авторов, у взрослого населения в возрасте 40–65 лет средние значения концентрации общего холестерина – 5,6 ммоль/л; средние значения концентрации триацилглицеринов у женщин – 1,2 ммоль/л, у мужчин – 1,7 ммоль/л; средние значения концентрации ХС-ЛПНП у женщин – 3,2 ммоль/л, у мужчин – 3,4 ммоль/л; средние значения концентрации ХС-ЛПВП у женщин – 1,7 ммоль/л, у мужчин – 1,3 ммоль/л; средние значения концентрации апо-В у женщин – 1,00 г/л, у мужчин – 1,16 г/л; средние значения концентрации ЛП (а) у женщин – 9,8 мг/дл, у мужчин – 8,9 мг/дл.

Средняя концентрация С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови здоровых людей – 1,5 мг/л [13, 14].

Концентрация ИЛ-6 у молодых здоровых людей составляет в среднем 2,2 пг/мл; у людей в возрасте 70±10 лет – 3,7 пг/мл [15].



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установить характер сочетанных изменений показателей биомаркеров воспаления и липидного (липопротеинового) спектра сыворотки крови как одного из потенциально возможных механизмов формирования хронического эпитимпано-антрального гнойного среднего отита (H66.2, МКБ-10).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для определения ИЛ-6, СРБ и липидного спектра сыворотки крови проведено одномоментное когортное исследование, охват которого составил 56 человек. Из них:

- 24 пациента с хроническим эпитимпано-антральным гнойным средним отитом без холестеатомы, средний возраст пациентов составил 43,8 года, среди пациентов было 12 мужчин (50%), 12 женщин (50%);
- 18 пациентов с хроническим эпитимпано-антральным гнойным средним отитом с холестеатомой, средний возраст пациентов составил 34 года, среди пациентов было 12 мужчин (66%), 6 женщин (34%);
- 14 практически здоровых людей (контрольная группа пациентов), средний возраст которых составил 39,6 года, среди пациентов было 6 мужчин (50%), 8 женщин (50%).

Критериями включения пациентов в исследования явились:

- наличие хронического эпитимпано-антрального гнойного среднего отита как с холестеатомой, так и без нее;
- возраст пациентов 18–60 лет.

Критерии исключения пациентов из исследования следующие:

- патология со стороны сердечно-сосудистой системы;
- патология со стороны эндокринной системы;
- патология со стороны иммунной системы;
- наличие онкологического заболевания.

Взятие материала осуществлялось в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр оториноларингологии». Определение концентраций ИЛ-6, СРБ и показателей липидного спектра проводилось в государственном

Таблица 1
Референсные значения исследуемых показателей крови
Table 1

Reference values of the studied blood parameters

Исследуемые показатели	Мужчины	Женщины
Общий холестерин, ммоль/л	3,8–5,2	
ТГ, ммоль/л	0–1,69	
Апо-А, г/л	0,95–1,86	1,01–2,23
Апо-В, г/л	0,49–1,71	0,53–1,82
ЛП (а), мг/дл	0–30	
ХС-ЛПВП, ммоль/л	2,59–4,11	
ХС-ЛПНП, ммоль/л	Не менее 1,55	
СРБ, мг/л	0–5	
ИЛ-6, нг/л	0–7	

учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

У всех пациентов выполнено исследование концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови на автоматическом иммунохимическом анализаторе Access-2 (Beckman Coulter, США), СРБ, общего холестерина, триацилглицеринов, апо-А, апо-В, ЛП (а) на автоматическом биохимическом анализаторе Architect plus C 4000 (Abbott, США). Референсные значения для исследуемых показателей крови согласно данным производителя реагентов (Beckman Coulter, Abbott; США) приведены в табл. 1.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием параметрических методов исследования, в том числе – оценки достоверности (критерий Стьюдента). Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: m – средняя величина, δ – стандартное отклонение, p – достигнутый уровень статистической значимости. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5%. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft, Inc., США, лицензия № AXXR012E839529FA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Определены показатели концентрации ИЛ-6, СРБ и показателей липидного спектра в сыворотке крови пациентов с хроническим эпитимпано-антральным гнойным

Таблица 2
Показатели концентрации ИЛ-6, СРБ и липидного спектра крови
Table 2
Average concentrations of IL-6, CRP and lipid spectrum parameters

Исследуемый показатель	Пациенты с хроническим эпитимпано-антральным гнойным средним отитом без холестеатомы, n=24	Пациенты с хроническим эпитимпано-антральным гнойным средним отитом с холестеатомой, n=12	Контрольная группа пациентов, n=14	Статистическая значимость различий
	m±δ*	m±δ*	m±δ*	
Холестерин общий, ммоль/л	4,55±0,50	4,85±0,44	4,50±0,46	p>0,05
Триацилглицерины, ммоль/л	1,10±0,36	1,06±0,27	1,05±0,25	p>0,05
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,73±0,40	3,30±0,33**	2,70±0,35	p<0,05
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,78±0,21	1,58±0,15	1,77±0,17	p>0,05
Апо-А, г/л	1,35±0,29	1,30±0,21	1,66±0,23	p>0,05
Апо-В, г/л	0,83±0,30	1,25±0,24**	0,80±0,20	p<0,05
ЛП (а), мг/дл	5,3±1,44	17,6±5,21**	5,2±1,50	p<0,05
ИЛ-6, нг/л	1,8±0,84	6,26±2,45**	1,3±0,61	p<0,05
СРБ, мг/л	1,6±0,33	1,8±0,25	1,5±0,20	p>0,05

Примечания:
* n – количество пациентов; m – среднее значение; δ – стандартное отклонение;
** статистически значимые различия с группой здоровых пациентов.



отитом, проходивших хирургическое лечение в РНПЦ оториноларингологии в период с августа по декабрь 2021 года. Данные исследуемых показателей приведены в табл. 2.

Из приведенных в табл. 2 сведений следует, что средние значения содержания общего холестерина, ХС-ЛПВП, ТГ, апо-А и СРБ достоверно не различаются и находятся в пределах референсных величин во всех исследуемых группах ($p > 0,05$).

Концентрация ХС-ЛПНП у пациентов с хроническим эпителимпано-антральным гнойным средним отитом с холестеатомой достоверно увеличена (3,30 ммоль/л) по сравнению со значениями показателей лабораторных тестов у пациентов контрольной группы (2,70 ммоль/л, $p < 0,05$), что может свидетельствовать о нарушении липидного обмена при рецидивировании холестеатомы.

Концентрация ЛП (а) у пациентов с хроническим эпителимпано-антральным гнойным средним отитом с холестеатомой достоверно увеличена (17,6 мг/дл) по сравнению с аналогичными значениями у представителей контрольной группы (5,2 мг/дл, $p < 0,05$). Поскольку уровень ЛП (а) предопределяется генетически, можно предположить, что развитие холестеатомы также определяется на молекулярно-генетическом уровне.

Концентрация апо-В у пациентов с хроническим эпителимпано-антральным гнойным средним отитом с холестеатомой достоверно увеличена (1,25 г/л) по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы (0,80 г/л, $p < 0,05$). Апо-В является функциональным апопротеином ХС-ЛПНП и характеризуется атерогенными свойствами.

Концентрация ИЛ-6 у пациентов с хроническим эпителимпано-антральным гнойным средним отитом с холестеатомой достоверно увеличена (6,26 пг/мл) по сравнению с контрольной группой здоровых пациентов (1,3 пг/мл, $p < 0,05$). ИЛ-6 является провоспалительным цитокином, который поддерживает системный и местный воспалительный процесс, с одной стороны, и участвует в нарушении липидного обмена – с другой.

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с хроническим эпителимпано-антральным гнойным средним отитом с холестеатомой достоверно увеличена концентрация ХС-ЛПНП (до 3,30 ммоль/л относительно 2,7 ммоль/л в контрольной группе, $p < 0,05$), апо-В (до 1,25 г/л относительно 0,80 г/л в контрольной группе, $p < 0,05$), ЛП (а) – до 17,6 мг/дл относительно 5,2 мг/дл в контрольной группе, $p < 0,05$).
2. Концентрация ИЛ-6 у пациентов с хроническим эпителимпано-антральным гнойным средним отитом с холестеатомой достоверно увеличена (6,26 нг/л) по сравнению с контрольной группой здоровых пациентов – 1,3 нг/л ($p < 0,05$).
3. Полученные данные отражают возможную тесную связь между процессами воспалительного характера и возрастанием атерогенного потенциала сыворотки крови – как одного из факторов, обуславливающих нарушения липидного характера, приводящих к формированию холестеатомы.
4. Полученные данные являются основанием к проведению дальнейших исследований на предмет установления лабораторно-диагностической и прогностической значимости выявленных метаболических нарушений.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Krukov A., Luchikhin L., Magomedov M. (2014) *Chronic purulent middle otitis. Clinical recommendations*. Moscow-St. Petersburg, 33 p. (in Russian)
2. Aznauryan A. (2007) *Modern methods of diagnostics of cholesteatoma of middle ear. Autoabstract diss. Ph.M.N.* St. Petersburg, 25 p. (in Russian)
3. Roxana Serban, Cristiana Filip, Luminita Mihaela Radulescu (2021) IL-1 α , IL-6 and IL-8 serum values in patients with chronic suppurative otitis media. *Experimental and therapeutic medicine*, 22 (5): 1226. doi: 10.3892/etm.2021.10660
4. Salikhanova A., Farkhutdinova L. (2013) Immunological features of obesity and their relationship with disorders of carbohydrate and lipid metabolism. *Medical immunology*, vol. 15, no 5, pp. 465–470. (in Russian)
5. Topolanskaya S. (2020) Role of interleukin 6 in aging and growing related diseases. *Clinicist*, vol. 14, pp. 14–21. doi: 10.17650/1818-8338-2020-14-3-4-K-633. (in Russian)
6. Chumakova G., Gritsenko O., Veselovskaya N. (2011) Clinical value of apolipoproteins A and B. *Cardiovascular therapy and prevention*, 10 (6), pp. 105–111. (in Russian)
7. Vasyukova O., Kasyanova Yu., Okorokov P. (2021) Miokines and Adipomyokins: Inflammation Mediators or Unique Molecules of Targeted Obesity Therapy? *Endocrinology problems*, 67 (4), pp. 36–45. (in Russian)
8. Kiskun A. (2019) *Clinical laboratory diagnostics. Training manual – 2nd edition, revised. and additional*. M. GEOTAR-Media, 1000 pp. (in Russian)
9. Kamyshnikov V. (2018) *Laboratory diagnostics in the clinical practice of the doctor. Educational manual*, Minsk, Education and upbringing, 632 pp. (in Russian)
10. Kryukov A., Ivoylov A., Garov E. (2014) Effects of microbial flora on the course of chronic purulent middle otitis. *Medical Council*, 3: 21. (in Russian)
11. Baïke E.V., Baïke E.E. (2014) Retrospective analysis of microflora of the middle ear in patients with chronic purulent mean otitis in the Trans-Baïke region. *Far Eastern Medical Journal*, 3, pp. 68–70. (in Russian)
12. Rahul Mittal, Luca H. Debs, Amit P. Patel (2019) Otopathogenic Staphylococcus aureus Invades Human Middle Ear Epithelial Cells Primarily through Cholesterol Dependent Pathway. *Scientific Reports*, 9: 10777. doi: 10.1038/s41598-019-47079-7
13. Raúl Arcusa, Juan Ángel Carrillo, Raquel Xandri-Martínez (2021) Effects of a Fruit and Vegetable-Based Nutraceutical on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Status in the Plasma of a Healthy Population: A Placebo-Controlled, Double-Blind, and Randomized Clinical Trial. *Molecules*, vol. 26 (12). doi: 10.3390/molecules26123604
14. Michel R. Langlois, Børge G. Nordestgaard, Anne Langsted (2019) Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58 (4), pp. 496–517. doi: 10.1515/cclm-2019-1253
15. Viviane Soares, Ivan Silveira de Avelar, Patrícia Espindola Mota Venâncio (2020) Acute Changes in Interleukin-6 Level During Four Days of Long-Distance Walking. *Journal of inflammation research*, 13, pp. 871–878. doi: 10.2147/JIR.S281113