



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.2.006>



Юревич В.В.¹, Корнелюк О.А.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

Состояние гуморального иммунитета и статус витамина D у детей с экссудативным средним отитом на этапе их подготовки к хирургическому лечению

Конфликт интересов: не заявлен.

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

Подана: 04.10.2023

Принята: 18.03.2024

Контакты: tkachenkocat@mail.ru

Резюме

Введение. Существуют данные о том, что иммунный дисбаланс является одной из основных причин образования экссудата среднего уха. Известно, в частности, что определенную роль в развитии и рецидивировании среднего отита играет аллергия. Существенное влияние на иммунную систему оказывает витамин D. Показано, что дефицит кальциферола способен усилить проявления аллергической реакции, что в свою очередь может приводить к рецидивированию среднего отита с формированием экссудата.

Цель. Провести сопоставительное исследование показателей клинико-лабораторных тестов, отражающих состояние местного и общего иммунитета, аллергии, содержания витамина D сыворотки крови, с особенностями морфологической картины слизистой оболочки носа детей с экссудативным средним отитом на этапе подготовки их к хирургическому лечению.

Материалы и методы. Для установления показателей лабораторных тестов, отражающих состояние гуморального иммунитета и содержание витамина D сыворотки крови в период максимально выраженного проявления клинических симптомов заболевания – на этапе подготовки к хирургическому лечению, проведено одномоментное когортное исследование 50 пациентов детского возраста, среди которых было 30 пациентов с экссудативным средним отитом и 20 практически здоровых детей, составивших группу сравнения, по возрастно-половому составу соответствующую группе пациентов, страдающих экссудативным средним отитом.

Результаты. У всех пациентов выполнено определение концентрации в сыворотке крови иммуноглобулинов A, G, M, E и витамина D. Показано статистически значимое снижение среднего уровня витамина D ($27,15 \pm 3,54$ мкг/л), иммуноглобулинов A ($1,08 \pm 0,17$ г/л), G ($9,22 \pm 0,70$ г/л) и увеличение концентрации иммуноглобулина E ($85,01 \pm 20,57$ МЕ/мл) у детей с экссудативным средним отитом по сравнению с аналогичными данными, полученными у здоровых детей ($p < 0,05$). Проведено

исследование риноцитограмм. Установлено, что среднее процентное количество эозинофилов в окрашенных препаратах слизистой полости носа статистически значимо увеличено ($9,35 \pm 3,18\%$) у пациентов с экссудативным средним отитом по сравнению с аналогичными значениями у представителей группы сравнения ($2,87 \pm 1,15\%$; $p < 0,05$), что может указывать на участие аллергического фактора в этиологии экссудативного среднего отита у детей.

Заключение. У пациентов с экссудативным средним отитом наблюдалось нарушение состояния гуморального иммунитета, выражающееся в статистически значимом снижении показателей среднего уровня иммуноглобулинов A ($1,08 \pm 0,17$ г/л) и G ($9,22 \pm 0,70$ г/л) по сравнению с аналогичными значениями у здоровых детей ($p < 0,05$), в снижении концентрации витамина D ($27,15 \pm 3,54$ мкг/л; $p < 0,05$), увеличении иммуноглобулина E ($85,01 \pm 20,57$ МЕ/мл) и процентного содержания эозинофилов в риноцитограмме ($9,35 \pm 3,18\%$) по сравнению с сопоставляемыми показателями группы сравнения ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о значимости влияния аллергического фактора на формирование и рецидивирование экссудативного среднего отита. Полученные данные ориентируют на осуществление дальнейшего поиска факторов риска формирования экссудата в барабанной полости в патогенетически значимом направлении и обоснование целесообразности медицинской профилактики при наличии лабораторных признаков гиповитаминоза D.

Ключевые слова: экссудативный средний отит у детей, иммуноглобулины A, G, M, E, витамин D, риноцитограмма

Yurevich V.¹, Karnialiuk 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

State of Humoral Immunity and Vitamin D Status in Children with Exudative Otitis Media at the Stage of their Preparation for Surgical Treatment

Conflict of interest: nothing to declare.

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

Submitted: 04.10.2023

Accepted: 18.03.2024

Contacts: tkachenkocat@mail.ru

Abstract

Introduction. There is evidence that immune imbalance is one of the main causes of middle ear exudate. Particularly, it is known that allergies play a certain role in otitis media development and recurrence. Vitamin D significantly affects the immune system. It has been shown that calciferol deficiency can enhance allergic reaction manifestations that, in its turn, may lead to otitis media recurrence with exudate formation.

Purpose. To conduct a comparative study of clinical and laboratory test findings reflecting local and general immunity state, allergies, vitamin D content in blood serum, with specific



morphological picture of the nasal mucosa in children with exudative otitis media at the stage of preparing them for surgical treatment.

Materials and methods. To establish laboratory test values reflecting humoral immunity state and serum vitamin D content during the period of most pronounced manifestation of clinical symptoms of the disease – at the stage of preparation for surgical treatment, a one-stage cohort study of 50 pediatric patients was conducted, including 30 patients with exudative otitis media and 20 practically healthy children representing a comparison group corresponding to the group of exudative otitis media patients in terms of age and gender composition.

Results. In all patients, serum immunoglobulins A, G, M, E and vitamin D levels were determined. A statistically significant decrease in the average vitamin D level ($27.15 \pm 3.54 \mu\text{g/l}$), immunoglobulins A ($1.08 \pm 0.17 \text{ g/l}$) and G ($9.22 \pm 0.70 \text{ g/l}$) levels, and an increase in immunoglobulin E level ($85.01 \pm 20.57 \text{ IU/ml}$) in exudative otitis media children in comparison with similar data obtained in healthy children ($p < 0.05$) were revealed. Rhinocytograms analysis was carried out. It was established that the average percentage of eosinophils in stained preparations of the nasal mucosa was statistically significantly increased ($9.35 \pm 3.18\%$) in exudative otitis media patients compared to similar values in the comparison group participants ($2.87 \pm 1.15\%$; $p < 0.05$), which may be indicative of allergic factor involvement in the etiology of exudative otitis media in children.

Conclusion. Patients with exudative otitis media exhibited impaired humoral immunity state, manifested by a statistically significant decrease in average immunoglobulin A ($1.08 \pm 0.17 \text{ g/l}$) and G ($9.22 \pm 0.70 \text{ g/l}$) levels compared to similar values in healthy children ($p < 0.05$), decreased vitamin D level ($27.15 \pm 3.54 \mu\text{g/l}$; $p < 0.05$), increased immunoglobulin E levels ($85.01 \pm 20.57 \text{ IU/mL}$) and eosinophils percentage in rhinocytograms ($9.35 \pm 3.18\%$) over against comparable values in the comparison group ($p < 0.05$), which may be indicative of the significance of allergic factor impact on exudative otitis media formation and recurrence. The data obtained suggest further search for risk factors of exudate formation in the tympanic cavity and justification of medical prevention in case of D hypovitaminosis laboratory signs.

Keywords: exudative otitis media in children, immunoglobulins A, G, M, E, vitamin D, rhinocytogram

■ ВВЕДЕНИЕ

Экссудативный средний отит (ЭСО) – распространенное заболевание у детей, протекающее бессимптомно и являющееся одной из основных причин потери слуха в детском возрасте. Экссудат в среднем ухе может сохраняться месяцами и негативно влиять на качество жизни ребенка, способствуя рецидивированию острого среднего отита и/или формированию хронического среднего отита [1, 7]. При ЭСО целостность барабанной перепонки не нарушена.

За последние десятилетия многие авторы отмечают наибольший (15–17%) рост заболеваемости ЭСО среди всех заболеваний уха. Всемирная организация здравоохранения прогнозирует к 2030 г. увеличение числа лиц с социально значимыми нарушениями слуха на 30% [6].

Известно, что в развитии заболевания решающую роль играет евстахиева труба. Вирусные инфекции способствуют повышению отрицательного давления в евстахиевой трубе, а чрезмерное производство цитокинов вследствие некорректной работы иммунной системы приводит к усилению выраженности воспалительного процесса. Накопление муцина снижает мукоцилиарный клиренс. Бактерии в составе биопленок, в свою очередь, способны управлять экспрессией соответствующих генов и взаимодействовать с другими патогенами, повышая их вирулентность. Аллергия также является одним из факторов риска, вызывая увеличение частоты встречаемости экссудативного среднего отита в 2–4,5 раза по сравнению с таковой у детей, не страдающих аллергией [7]. Все это является решающими событиями в патогенезе ЭСО.

С развитием молекулярной биологии и иммунологии все больше исследователей полагают, что неадекватный иммунный ответ является основной причиной образования экссудата среднего уха [2, 3, 7].

Известно, что иммуноглобулины представляют собой белки, обеспечивающие нейтрализацию токсинов, иммобилизацию бактерий, конденсацию микроорганизмов и антигенных частиц, преципитацию растворимых антигенов, а также фагоцитоз бактерий макрофагами, разрушение их цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Среди присутствующих в крови иммуноглобулинов (Ig) пяти классов – IgG, IgA, IgM, IgD и IgE, иммуноглобулины G составляют 75% всех сывороточных иммуноглобулинов крови. Иммуноглобулины IgA составляют около 15% Ig и обычно локализируются в слизистых оболочках носоглотки, обеспечивая первичную защиту от местного воспаления. Иммуноглобулины IgM составляют около 10% сывороточных иммуноглобулинов и участвуют в большинстве гуморальных иммунных реакций [8].

Вирусная инфекция верхних дыхательных путей способна вызывать IgE-опосредованную реакцию, которая часто возникает в носоглотке, что может приводить к дисфункции евстахиевой трубы. Кроме того, прослеживается связь заболевания с герпесвирусом, в частности вирусом Эпштейна – Барр, который, действуя на лимфатическую систему организма, развивает или усугубляет иммунную недостаточность [5].

Результаты исследования Wenyan Fan et al. показали, что уровень IgE в сыворотке крови и в экссудате среднего уха в группе пациентов с ЭСО был достоверно выше, чем в контрольной. Это указывает на участие IgE в развитии ЭСО у детей [3]. Вполне вероятно, что аллергия играет существенную роль в развитии заболеваний среднего уха, и дети с атопией могут быть более восприимчивы к острому среднему отиту с экссудатом и без него [4, 5].

Витамин D (кальциферол) участвует в регуляции обмена кальция и фосфора в организме. Вместе с тем оказывает влияние на дифференцировку клеток и развитие иммунной системы. В ряде исследований сообщалось, что дефицит витамина D может повышать риск многочисленных острых/хронических оториноларингологических заболеваний, включая аллергический ринит, хронический риносинусит с полипами носа, рецидивирующий средний отит, острые респираторные инфекции и астму [9; 10, с. 600]. Наблюдалась связь дефицита витамина D с увеличением размеров миндалин и/или аденоидов и, таким образом, с развитием среднего отита. Витамин D участвует в регуляции тонзиллярных Т-клеток человека, и его дефицит может увеличивать риск формирования аденоидно-тонзиллярной гипертрофии из-за неадекватной регуляции иммунной системы. Рецепторы витамина D обнаружены также



на Т-клетках, В-клетках, антигенпрезентирующих клетках, макрофагах и дендритных клетках. Витамин D иммуномодулирует как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ. В адаптивной иммунной системе витамин D ингибирует пролиферацию активированных лимфоцитов, снижает продукцию воспалительных цитокинов и способствует развитию индуцированных регуляторных Т-клеток. Недавние исследования показали, что низкий уровень витамина D является результатом, а не причиной воспалительного процесса у пациентов с рецидивирующей аденоидной гипертрофией на фоне бактериальной инфекции. [9].

В исследовании Haitham Alnori et al. (2020) была продемонстрирована связь между содержанием витамина D и проявлением иммунологической реакции: показано, что дефицит витамина D может привести к увеличению концентрации IgE и, следовательно, к усилению выраженности аллергической реакции у пациентов с аллергическим ринитом [11].

По данным ряда авторов, дефицит витамина D соответствует уровню его концентрации ниже 20 мкг/л (50 нмоль/л), недостаточность – 21 и 29 мкг/л (52,5–72,5 нмоль/л), нормальные значения концентрации составляют выше 30 мкг/л (>75 нмоль/л); для гипервитаминоза D характерна концентрация свыше 150 мкг/л (375 нмоль/л) [11, 12].

Согласно данным литературы, нормальные показатели гуморального иммунитета у детей 6–8 лет (2–5 лет) составляют: Ig A – 0,9–1,9 мг/л (0,3–1,5), Ig G – 9,7–11,7 мг/мл (8,8–15,4), Ig M – 0,8–1,9 мг/мл (0,8–1,6), Ig E – 0–100 мг/мл [13, с. 60]. В исследовании Rumeysa Olcaу Bayram et al. (2019) средние значения показателей гуморального иммунитета у детей 6–8 лет (3–5 лет) составили: Ig A – 1,06 г/л (0,69), IgM – 1,14 г/л (1,12), IgG – 8,11 г/л (8,39) [14].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сопоставительное исследование показателей клинико-лабораторных тестов, отражающих состояние местного и общего иммунитета, аллергии, содержания витамина D сыворотки крови, с проявлением особенностей морфологической картины слизистой оболочки носа детей с экссудативным средним отитом на этапе подготовки их к хирургическому лечению.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для определения концентрации IgA, IgG, IgM, IgE, витамина D в крови и морфологического состава материала слизистой полости носа (риноцитограммы) проведено исследование 50 человек, среди которых 30 пациентов с экссудативным средним отитом, средний возраст которых составил $5,74 \pm 2,91$ года: из них 18 мальчиков (50%); 12 девочек (40%), а также 20 практически здоровых детей (составивших группу сравнения), средний возраст которых составил $6,04 \pm 2,72$ года: 9 мальчиков (45%), 11 девочек (55%).

Диагноз «экссудативный средний отит» поставлен на основании данных анамнеза, жалоб пациента, осмотра (отоскопия, тимпанограмма, аудиометрия).

Критериями включения пациентов в исследования явились наличие экссудативного среднего отита и возраст пациентов 3–12 лет, а критерии исключения пациентов – патология со стороны иммунной системы (в том числе аллергические заболевания в анамнезе) и наличие онкологического заболевания.

Таблица 1
Референсные значения исследуемых показателей крови
Table 1
Reference values for studied blood count parameters

Исследуемые показатели	Средние референсные значения согласно данным производителей наборов реагентов		
IgA, г/л	0,63–4,84		
IgG, г/л	5,4–18,22		
IgM, г/л	0,22–2,93		
IgE, МЕ/мл	1–5 лет	6–9 лет	10–15 лет
	0–60	0–90	0–200
Витамин D, мкг/л	30–100		

Взятие материала и обзорная микроскопия риноцитограмм осуществлялись в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр оториноларингологии». Определение концентраций IgA, IgG, IgM, IgE и витамина D проводилось в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Определение концентрации IgA, IgG, IgM, IgE в сыворотке крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott, США) с использованием соответствующих наборов реагентов фирмы Abbott, витамина D – на автоматическом иммунофлюоресцентном анализаторе miniVidas Blue (Biomeriox, Франция). В качестве референсных значений для оценки сдвигов показателей крови использованы данные производителя реагентов (Abbott; США), приведенные в табл. 1.

Окрашивание мазков слизистой оболочки полости носа с последующим исследованием риноцитограмм осуществлялось мануальным методом с использованием 96° этанола в качестве фиксатора и красителя азур – эозина по Романовскому.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием параметрических методов исследования, в том числе оценки достоверности (критерий Стьюдента). Выборочные параметры, приведенные в табл. 3, 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

При обследовании пациентов с экссудативным средним отитом обращали внимание на снижение слуха, заложенность и шум в ушах, «покалывания и щелчки». При отоскопии наблюдалось помутнение барабанной перепонки, инъецирование сосудами, укорочение светового рефлекса, наличие экссудата в барабанной полости, втяжение барабанной перепонки. На тимпанограмме выявлялся тип С или В. При аудиометрии – снижение слуха по смешанному и кондуктивному типу. Приведенные клинические признаки свидетельствовали о необходимости хирургического лечения.



Определены показатели концентрации IgA, IgG, IgM, IgE и витамина D в сыворотке крови детей с ЭСО, проходивших хирургическое лечение в РНПЦ оториноларингологии. Полученные данные представлены в табл. 2.

Как следует из рассмотрения табл. 2, средние значения концентрации IgM в сыворотке крови статистически значимо не различаются и находятся в пределах известных референсных величин во всех исследуемых группах ($p>0,05$).

Концентрация IgA у пациентов с ЭСО статистически значимо снижена по сравнению со значениями показателей лабораторных тестов у пациентов группы сравнения (1,08 г/л и 2,30 г/л соответственно, $p<0,05$); концентрация IgG статистически значимо снижена по сравнению со значениями показателей лабораторных тестов

Таблица 2
Средние значения показателей гуморального иммунитета и витамина D в сыворотке крови пациентов исследуемых групп

Table 2
Average values of humoral immunity and serum vitamin D levels in studied groups' patients

Исследуемый показатель	Пациенты с ЭСО, n=30*	Группа сравнения (здоровые дети), n=20*	Статистическая значимость различий
	$m \pm \delta^{2*}$	$m \pm \delta^{2*}$	
IgA, г/л	1,08 $\pm$ 0,17**	2,30 $\pm$ 0,12	$p<0,05$
IgG, г/л	9,22 $\pm$ 0,70**	13,25 $\pm$ 1,82	$p<0,05$
IgM, г/л	1,07 $\pm$ 0,09	1,18 $\pm$ 0,25	$p>0,05$
IgE, г/л	85,01 $\pm$ 20,57**	37,44 $\pm$ 17,88	$p<0,05$
Витамин D, мкг/л	27,15 $\pm$ 3,54**	62,15 $\pm$ 4,28	$p<0,05$

Примечания: * n – количество пациентов; m – среднее значение; δ^2 – ошибка средней арифметической; ** статистически значимые различия с группой здоровых пациентов.

Таблица 3
Результаты исследования риноцитогрaмм

Table 3
Rhinocytograms results

Определяемый показатель	Пациенты с ЭСО, n=30, $m \pm \delta^{2*}$	Группа сравнения (здоровые дети), n=20, $m \pm \delta^{2*}$	Статистическая значимость различий
Эпителий мерцательный, в поле зрения $M \pm \delta^*$	3,23 $\pm$ 0,90	3,08 $\pm$ 0,81	$p>0,05$
Лейкоциты, в поле зрения $M \pm \delta^*$	11,3 $\pm$ 2,06**	4,4 $\pm$ 2,86	$p<0,05$
Нейтрофилы, % $M \pm \delta^*$	85,0 $\pm$ 1,92	88,0 $\pm$ 1,65	$p>0,05$
Лимфоциты, % $M \pm \delta^*$	2,8 $\pm$ 1,37	3,8 $\pm$ 1,87	$p>0,05$
Моноциты, % $M \pm \delta^*$	2,4 $\pm$ 0,98	2,3 $\pm$ 1,24	$p>0,05$
Эозинофилы, % $M \pm \delta^*$	9,35 $\pm$ 3,18**	2,87 $\pm$ 1,15	$p<0,05$

Примечания: * n – количество пациентов; m – среднее значение; δ^2 – ошибка средней арифметической; ** статистически значимые различия с группой здоровых пациентов.

у пациентов группы сравнения (9,22 г/л и 12,25 г/л соответственно, $p<0,05$), что может свидетельствовать о нарушении регуляции иммунной системы.

Концентрация IgE у пациентов с ЭСО статистически значимо увеличена (85,01 МЕ/мл) по сравнению с аналогичными значениями у представителей группы сравнения (37,44 МЕ/мл, $p<0,05$), что может указывать на роль аллергии в этиопатогенезе ЭСО.

Концентрация витамина D у пациентов с ЭСО статистически значимо снижена (27,15 мкг/л) по сравнению с соответствующими показателями группы здоровых детей (62,15 мкг/л, $p<0,05$), что не противоречит полученным данным средних уровней концентраций иммуноглобулинов, поскольку витамин D принимает участие в регуляции гуморального иммунитета.

Результаты обзорной микроскопии препаратов со слизистой носа здоровых детей и пациентов с экссудативным средним отитом представлены в табл. 3.

Из приведенных в табл. 3 данных следует, что процентное соотношение эозинофилов достоверно выше у пациентов с ЭСО ($p<0,05$). Это может быть связано с вовлечением аллергического фактора в этиопатогенез ЭСО.

■ ВЫВОДЫ

1. На этапе подготовки пациентов к хирургическому лечению концентрация IgA ($1,08\pm 0,17$ г/л) и IgG ($9,22\pm 0,70$ г/л) сыворотки крови детей с экссудативным средним отитом статистически достоверно ($p<0,05$) снижена по сравнению с показателями группы сравнения на 53% и 30,4% соответственно, тогда как концентрация IgE ($85,01\pm 20,57$ МЕ/мл), напротив, увеличена на 127% ($p<0,05$).
2. Концентрация витамина D у пациентов с экссудативным средним отитом статистически значимо снижена ($27,15\pm 3,54$ мкг/л) по сравнению с группой сравнения ($p<0,05$) и находится на нижней границе референсного интервала.
3. Процентное соотношение эозинофилов (9,35/100 лейкоцитов) и других клеточных элементов слизистой оболочки носа в риноцитограмме пациентов с экссудативным средним отитом статистически значимо увеличено по сравнению с аналогичными значениями у представителей группы сравнения ($p<0,05$).

Таким образом, у пациентов с экссудативным средним отитом имеет место нарушение состояния гуморального иммунитета, выражающееся в снижении концентрации витамина D, увеличении уровня иммуноглобулина E и процентного содержания эозинофилов в риноцитограмме по сравнению с аналогичными значениями у здоровых детей, что может свидетельствовать о влиянии аллергического компонента на формирование морфологических изменений в слизистой оболочке носа и о рецидивировании экссудативного среднего отита. Полученные данные могут быть использованы для дальнейшего поиска факторов риска формирования экссудата в барабанной полости и возможности осуществления медицинской профилактики при констатации лабораторных признаков гиповитаминоза D.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Christine L. Barron BS, Louie B. Kamel-Abusalha, Rishabh Sethia MD. Identification of essential biofilm proteins in middle ear fluids of otitis media with effusion patients. *Laryngoscope*, 2020; 130(3):806–811. doi: 10.1002/lary.28011.
2. Erol Keleş, Sinasi Yalçın. The role of allergy in the etiology of otitis media with effusion; immune system and cytokines. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, 2004;13(3–4):51–6. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16055981/> (accessed 2 May 2023)



3. Wenyan Fan, Xiaoyan Li. Relationship of T lymphocytes, cytokines, immunoglobulin E and nitric oxide with otitis media with effusion in children and their clinical significances. *Rev Assoc Med Bras*, 2019 Aug 5;65(7):971–976. doi: 10.1590/1806-9282.65.7.971.
4. Benjamin C. Pau, Daniel K. Ng Prevalence of otitis media with effusion in children with allergic rhinitis, a cross sectional study. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2016 May, 84;156–160. doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.03.008
5. Krotov S. Features of the prolonged course of exudative otitis media. Literature review. *Otorhinolaryngology. Eastern Europe*, 2022;12(2):219–228. (in Russian)
6. Mashkova T.A., Maltsev A.B, Alkilani L.A. A blocker of leukotriene receptors in the complex treatment of exudative otitis means in patients with allergic rhinitis. *Modern problems of science and education*. 2021;3. doi: 10.17513/spno.30814. (in Russian)
7. James M. Parrish, Manasi Soni, Rahul Mittal. Subversion of host immune responses by otopathogens during otitis media. *J Leukoc Biol*. 2019 Oct;106(4):943–956. doi: 10.1002/JLB.4RU0119-003R
8. Su Young Jung, Dokyoung Kim, Dong Choon Park. Immunoglobulins and Transcription Factors in Otitis Media. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Mar;22(6):3201. doi: 10.3390/ijms22063201
9. Ji-Hyeon Shin, Byung-Guk Kim, Boo Young Kim. Is there an association between vitamin D deficiency and adenotonsillar hypertrophy in children with sleep-disordered breathing? *BMC Pediatr*. 2018 Jun 19;18(1):196. doi: 10.1186/s12887-018-1178-8.
10. Kamyshnikov V.S. (2018) *Methods of clinical laboratory research*. 9th edition, Moscow, 736. (In Russian)
11. Haitham Alnori, Fawaz Abdulghani Alassaf Vitamin D and Immunoglobulin E Status in Allergic Rhinitis Patients Compared to Healthy People. *J Med Life*. 2020 Oct-Dec;13(4):463–468. doi: 10.25122/jml-2020-0015
12. Rafiu Ariganjoye Pediatric Hypovitaminosis D. *Glob Pediatr Health*. 2017. doi: 10.1177/2333794X16685504
13. Ovsyannikov D.Yu., Kuzmenko L.G., Grishina T.I. (2022) *Fundamentals of clinical immunology and allergology of childhood: a textbook*. Moscow, 136 pp. (In Russian)
14. Rumeysa Olcay Bayram Reference ranges for serum immunoglobulin (IgG, IgA, and IgM) and IgG subclass levels in healthy children. *Turk J Med Sci*. 2019;49(2):497–505. doi: 10.3906/sag-1807-282.