

С.М. ПУХЛІК, О.В. ТИТАРЕНКО

ЕОЗИНОФІЛЬНИЙ СЕРЕДНІЙ ОТИТ. ЩО ЦЕ ЗА ЗАХВОРЮВАННЯ?

*Каф. оториноларингології (зав. – проф. С.М. Пухлік)
Одеського національного медичного університету
(ректор – проф., акад. НАМН України В.М. Запорожан)*

Сьогодні алергологи та імунологи активно обговорюють включення в перелік алергічних захворювань людини «Еозинофільний середній отит» (ЕСО) і «Еозинофільний езофагіт». Чому ж оториноларингологи не говорять про це захворювання, чи такий діагноз не виставляють наші колеги? Давайте розбиратися.

Хоча хронічний середній отит у поєднанні з хронічним риносинуситом привернув увагу наукового співтовариства у 1990-х роках як нові захворювання [2, 3], діагностичні критерії були встановлені пізніше в 2011 р. та реалізовані з класифікацією тяжкості [8].

Історично ще в 1947 р. Н. Koch [1] вперше повідомив, що деякі випадки хронічного середнього отиту (ХСО) показали збагачену еозинофілами секрецію, і що макроскопічний зовнішній вигляд має такі характеристики, як високов'язка секреція середнього уха з набряклою рожевою слизовою оболонкою. Повідомлялося про високу частоту супутньої алергії – бронхіальна астма та алергічний риніт [1].

У 1993 р. S. Tomioka та співавтори [2] повідомили про випадки лікування середнього отиту з випотом у пацієнтів із бронхіальною астмою. У дуже в'язкому випоті з середнього вуха та у виділеннях з вуха цих пацієнтів містилися численні еозинофіли. Вони назвали цей стан «еозинофільним середнім отитом» (ЕСО), тому що випіт міс-

тить багато еозинофілів незалежно від наявності чи відсутності алергії типу I [3].

Довгий час (і зараз) еозинофільне запалення в середньому вусі оцінювалось як середній отитом з випотом, тобто – секреторний середній отит (ССО), який часто асоціюється з алергічним ринітом, особливо у дітей. G. Mogi, M. Suzuki (1997) повідомили, що у 42% дітей з ССО був супутній алергічний риніт, в той час як у 36% дітей з алергічним ринітом був супутній ССО [4]. Однак в цілому вважається, що в таких випадках ССО, який викликаний дисфункцією Євстахієвої труби, є вторинним по відношенню до набряку слизової оболонки порожнини носа або застою слизу навколо глоткового отвору Євстахієвої труби. Фактично, еозинофіли рідко знаходили у випоті із середнього уха або в слизовій оболонці середнього уха у дітей із ССО [9].

У 1952 р. доктор Derlacki опублікував статтю під назвою «Прояви алергії у вухах» в журналі *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* [5]. В цій статті розглядаються різні вушні симптоми, які можуть виникнути в результаті алергії. У дослідженні підтверджується важливість урахування алергічних факторів при діагностиці та лікуванні деяких захворювань вуха. Ключовим висновком статті є цінність дослідження секрету з барабанної порожнини на наявність еозинофілів в якості діагностичного критерію хронічних алергічних захворювань вуха.

У 1967 р. Shambaugh зі співавторами [«Glasscock-Shambaugh Surgery of the Ear»] описали в своєму навчальному підручнику запалення середнього вуха, що пов'язане з алергічними захворюваннями, як «алергічний середній отит». Він відмітив, що одним із критеріїв діагностики «алергічного середнього отиту» була наявність надзвичайно в'язкого мукоїдного випоту, що містить еозинофіли. У подальшому з'явилися повідомлення про пацієнтів з секреторним середнім отитом або хронічним середнім отитом у поєднанні з бронхіальною астмою та алергічним ринітом [7]. Yukiko Iino і співавтори [8] назвали цей стан «еозинофільним середнім отитом», оскільки у деяких пацієнтів була неатопічна астма або не спостерігався високий рівень загального сироваточного IgE. Хоча в описаних пацієнтів спостерігалися помітно відмінні клінічні характеристики в порівнянні з такими при алергічному типу секреторного середнього отиту або хронічного середнього отиту, мало що було відомо про причини або патогенез цього стану.

Таким чином, тривалий час хворобу середнього уха з випотом розглядали як варіант секреторного середнього отиту (синоніми: ексудативний, серозний, «сліпчаве вухо» тощо). І сьогодні так продовжують вважати більшість вітчизняних спеціалістів. Секреторний середній отит – поліетіологічне захворювання, проте серед фахівців причиною його виникнення вважаються тільки порушення вентиляційної функції слухової труби. Серед чинних факторів розвитку тубарної дисфункції основна роль полягає у патології носа та приносних порожнин, в тому числі вірусної етіології, викривленні носової перегородки, запаленні синусів, гіпертрофії глоткового мигдалика, імунних та гормональних порушеннях.

Сьогодні лікарі-оторингологи зосереджують всю свою увагу на ендоскопічному огляді носоглотки з локалізацією патологічних змін у ділянці глоткового вічка слухової труби, трубного мигдалика щодо їх гіпертрофії, дистрофії або наявності запальних явищ [39]. На їх думку, тривала дисфункція слухової труби, яка викликана гіпертрофією трубного мигдалика, стає причиною утворення густого в'язкого ексудату

в барабанній порожнині, що характеризується підвищенням порогів повітряної провідності (мукозна стадія). Запалення трубного мигдалика призводить до утворення рідкого ексудату (серозна стадія). Детальний аналіз тимпаногам показав, що у всіх хворих були зареєстровані тимпанограми типу В. Акустичні рефлекси найчастіше не реєструвалися, що пов'язано з високими слуховими порогоми за повітряною провідністю, особливо при мукозній стадії секреторного середнього отиту. Тобто, головна причина ССО – це місцеві порушення функції слухової труби.

Захворювання ЕСО найбільш вивчене в Японії, що, ймовірно, пов'язано з більш високою поширеністю нозології в цьому регіоні. Для встановлення критеріїв ЕСО в 2003 р. в японських лікарнях було проведено велике обстеження пацієнтів з підтвердженням на ЕСО шляхом заповнення опитування. Так, за результатами анкетування в 1409 ЛОР-клініках по всій країні було виявлено близько 340 пацієнтів з ЕСО. В результаті було зібрано та проаналізовано 190 визначених випадків [10]. Дослідницька група ЕСО, що складалася з п'яти отіатрів, проаналізувала ще 138 випадків ЕСО для розробки діагностичних критеріїв [8, 11]. На підставі отриманих результатів автори запропонували критерії «еозинофільного середнього отиту» для визначення даної нозоформи:

- переважна більшість – жінки (62-64%);
- вік >50 років при першому візиті;
- процес частіше двосторонній (82-100%);
- висока частота погіршення рівня слуху за рахунок кісткової провідності, що іноді призводило до глухоти (5-6%);
- висока асоціація з бронхіальною астмою (100%), хронічним риносинуситом (74%), назальним поліпозом (62%) та алергічним ринітом (42%);
- високов'язкий секрет (88-100%);
- утворення грануляцій (13-32%);
- прогресуюче погіршення стану (47-59%);
- стійкість до лікування (92-100%).

Таким чином, діагностичним критерієм еозинофільного середнього отиту є наяв-

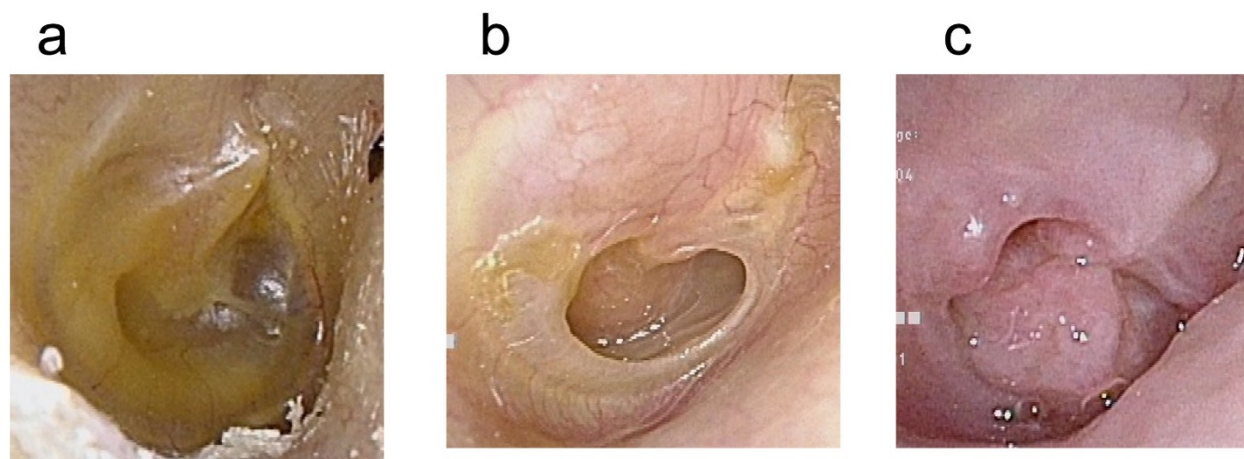
ність надзвичайно в'язкого випоту у середньому вусі, що містить еозинофіли; бронхіальна астма у дорослих. Крім того, часто спостерігаються такі клінічні ознаки: двосторонній середній отит у поєднанні з назальним полпозом; утворення грануляційної тканини в мезотимпанумі; випинання барабанної перетинки жовтуватого кольору; зниження рівня кісткової провідності; аерація аттика і антруму; наявність зяючої (відкритої) Євстахієвої труби (нагадуємо, що при секреторному отиті слухова труба закрита).

Середній вік початку ЕСО найчастіше може бути старше 40 років. Н. Kanazawa та співавтори (2014) повідомили, що початок ЕСО виникає приблизно через десять років після початку бронхіальної астми та хронічного риносинуситу [12]. Що стосується двостороннього процесу, то ЕСО є системним запальним захворюванням 2-го типу верхніх дихальних шляхів, аналогічним ХРС [13].

Більшість дослідників стверджує, що існує два типу ЕСО: ексудативний еозинофільний середній отит (з випотом) (ЕксЕСО) та хронічний середній отит (мезотимпаніт) (ХСО). Останній тип далі підрозділяється на два підтипи: ЕСО з центральною

перфорацією і ЕСО з грануляціями [14]. При типі ЕксЕСО барабанна перетинка не перфорована і містить жовтувату високов'язку рідину (рис.1а). Розвиток мезотимпаніту відбувається тому, що барабанна перетинка постійно руйнується через повторні міринготомії, введення тимпаностомічної трубки або спонтанного розриву. ЕСО з перфорацією має високов'язкий секрет у разі відсутності бактеріальної інфекції (рис.1б). Якщо вухо інфіковано, випіт втрачає в'язкість. ЕСО з гранулюванням характеризується значним утворенням грануляційної тканини у середньому вусі, яка нерідко розповсюджується до зовнішнього слухового проходу за межі рівня барабанної перетинки (рис.1с). ЕСО часто асоціюється з бактеріальною інфекцією, із золотистим стафілококом, метицилін-резистентним золотистим стафілококом і синегнійною паличкою [1, 5]. Цей тип ЕСО є найбільш стійким до лікування, яке передбачає місцеве/системне введення кортикостероїдів і антибіотиків.

Як же відрізнити секреторний середній отит від еозинофільного середнього отиту у дорослої людини, оскільки у них різне походження, прогноз і підходи до лікування? Ми спробували ці відмінності оформити у вигляді таблиці (табл. 1).



Types of eosinophilic otitis media

- a. otitis media with effusion type
- b. chronic otitis media with simple perforation type
- c. chronic otitis media with granulation type

Рис. 1. Типи еозинофільного отиту: а. середній секреторний отит; б. хронічний середній отит з центральною перфорацією; с. хронічний отит з грануляціями [8].

Диференціально-діагностичні відмінності між секреторним середнім отитом і еозинофільним середнім отитом

Ознака	Секреторний середній отит	Еозинофільний середній отит
Барабанна перетинка	Ціла, зазвичай утягнута, з прозорою або трохи жовтуватою рідиною за нею	Часто перфорована (але в ранніх стадіях може бути цілою), через перфорацію витікає в'язкий секрет
Характер ексудату	Серозний або слизовий, не в'язкий	Дуже в'язкий, густий, клеєподібний, включає ниткоподібні субстанції, багатий на еозинофіли
Алергологічний анамнез	Може бути, але не провідний фактор	Майже завжди - бронхіальна астма, назальний поліпоз, алергічний риніт
Слухові порушення	Кондуктивна приглухуватість, протікає без болю	Кондуктивна приглухуватість, рідше – відчуття закладеності
Системні прояви алергії	Зазвичай відсутні	Часто виражені
Відповідь на лікування	Покращення при наданні вентиляції середнього вуха (шунтування, продування), ефект – купування ексудації	Погано піддається звичайній санації, потрібна місцева і системна гормональна терапія
Цитологія секрету	Нейтрофіли, епітеліальні клітини	Еозинофіли (>90%)

Як диференціювати секреторний середній отит від еозинофільного при цілій барабанній перетинці? Необхідно звернути увагу на такі ознаки:

Ознака	ССО	ЕСО
Анамнез	Часто після гострого риносинусита та дисфункції слухової труби	Стійка бронхіальна астма, тривалий поліпоз носа
Вікові особливості	Переважає у дітей 3–10 років, пов'язаний з анатомією слухової труби та частими інфекціями носоглотки	Найбільш часто - у дорослих, 40–60 років. У дітей зустрічається надзвичайно рідко
Статеві особливості	Різниця майже немає	Частіше у жінок (за даними японських досліджень — близько 60–70% пацієнтів)
Отоскопія	Прозора рідина (рівень рідини, наявність пухирців) за барабанною перетинкою, її втягування	Барабанна перетинка жовто- бурштинового кольору, випинає
Порушення слуху	Кондуктивний тип, можлива флюктуюча, рідко - скалярна приглухуватість	Кондуктивний тип з частою скалярною приглухуватістю
Імпедансометрія	Тип В або С (-250-300), акустичний рефлекс знижений	Тип В, акустичний рефлекс відсутній

Расові та етнічні відмінності при еозинофільному середньому отиті

Вважаючи той факт, що перші і переважна більшість сучасних досліджень по ЕСО цілком з Японії, резонно поставити питання – чи є національні та/або расові особливості у виникненні цієї форми отиту? Думаю, що вірна відповідь на сьогоднішній день така: так, расові та етнічні особливості дійсно є, хоча даних поки що не так багато, оскільки еозинофільний середній отит – порівняно рідкісне і недоста-

тньо вивчене захворювання. Більшість наукових публікацій з ЕСО прийшли з Японії, починаючи з 1990-х років. Саме японські лікарі (Могіуама зі співавторами) першими описали цей стан як окрему форму хронічного середнього отиту, асоційованого з бронхіальною астмою та назальним поліпозом. ЕСО в Японії вважають рідкісним, але типовим ускладненням тяжкої еозинофільної астми. За деякими даними, поширеність ЕСО серед пацієнтів з бронхіальною астмою в Японії – до 12-15% [8].

Даних щодо європеїдів (включаючи Україну) мало.

В європейській літературі ЕСО дуже рідко розглядають як окрему нозологію. Часто його плутають з хронічним гнійним середнім отитом, алергічним отитом, тубоотитом. Можливо, це пов'язано з тим, що в Європі його не завжди розпізнають, особливо без цитологічного аналізу. У європеїдів останнім часом клінічні випадки все частіше описуються, особливо у дорослих жінок з важкою астмою.

Досі немає даних про те, що раса прямо впливає на частоту ЕСО, але діагностична настороженість вище в Азії, де цей діагноз ставиться частіше. В Європі та США його можуть взагалі не діагностувати, особливо при цілій барабанній перетинці. Щодо африканської та латиноамериканської популяції – офіційних досліджень майже немає. Можливо, занижена діагностика через нестачу оториноларингологів і цитологічних лабораторій. З урахуванням високого рівня бронхіальної астми в деяких регіонах (наприклад, Карибський басейн), передбачається, що ЕСО теж зустрічається, але не діагностується як окреме захворювання.

У зв'язку з вище викладеним, наводимо власне спостереження ЕСО в Україні.

Хвора К., 60 років, поступила в ЛОР-відділення Міської клінічної лікарні №11 м. Одеси зі скаргами на зниження слуху на обидва вуха, скудні слизово-гнійні виділення, більше зліва. Хворіє більше 5 років, раніше лікувалася амбулаторно з тимчасовим поліпшенням. Страждає на бронхіальну астму, поліпозний риносинусит та непереносимість деяких нестероїдних протизапальних препаратів, алергологом виставлений діагноз синдром Самтера або «аспіринова тріада». В анамнезі – двічі виконувалась операція поліпотомія носа.

Об'єктивно: носове дихання помірно утруднене, слизова оболонка порожнини носа блідо-рожева, поліпозні маси заповнюють верхні відділи порожнини носа до рівня верхнього краю середньої носової раковини. Нюх відсутній. Фаринго-, ларингоскопія – без особливостей. АД – слуховий прохід вільний, барабанна перетинка каламутна, сіро-рожева, трохи випинає. Рівень рідини за барабанною перетинкою не ви-

значається. AS – в слуховому проході скудна кількість слизово-гнійного секрету. Визначається великий поліп, червоного кольору, який перекриває барабанну перетинку, рухливий. Слух: ШМ АД – 3 м, AS – 0,5 м. Камертонально та при пороговій аудіометрії – двобічна змішана приглухуватість. На КТ скроневих кісток в барабанних порожнинах визначається зниження повітряності, комірочки соскоподібного відростка повітряні, не зруйновані. Спірометрія – проба на сальбутамол негативна. Бактеріологічне дослідження з обох вух – *Staphylococcus aureus*. Загальний імуноглобулін Е – норма. Ід місцевою анестезією видалено поліп з лівого вуха, він виходив ніжкою з центральної перфорації барабанної перетинки. Гістологічне дослідження видаленого поліпа: щільна фіброзна строма з помірним еозинофільним запальним інфільтратом.

Проведено місцеву терапію шляхом регулярного введення у барабанну порожнину з нагнітанням препарату, що містить топічний гормон та фторхінолон. Справа щодня виконувалась катетеризація Євстахієвої труби з введенням дексаметазону. Гноєтеча припинилася через кілька днів, слух покращився, і хвора була переведена на амбулаторне лікування з рекомендаціями довгострокового прийому монтелукаста перорально і мометазона фуруату ендоназально. Клінічний діагноз: Двобічний еозинофільний середній отит. Аспіринова тріада.

Так що такі хворі є і в нашій країні. Упевнені, що їх не так мало, треба тільки більше інформувати лікарів про проблему.

Повернемося до історії формування діагностичних критеріїв ЕСО. Надана характеристика ЕСО є високим ризиком розвитку важкої змішаної приглухуватості або глухоти. У літературних джерелах освілюються фактори ризику даного захворювання, які пов'язані зі зниженням рівня слуху за кістковою провідністю при тривалих формах ЕСО [10], похилий вік, інфікування патогенними бактеріями *Pseudomonas* [15], дистрофічні зміни слизової оболонки середнього вуха [16]. Однак причина пошкодження внутрішнього вуха залишається суперечливою. Еозинофільне запалення може викликати зміну проникнення мембрани круглого вікна, що дозволяє потрапи-

ти запальним речовинам, таким як бактеріальні токсини і цитокіни, у внутрішньо вухо, і призвести до пошкодження його рецепторного апарату. Дійсно, було виявлено, що проникнення еозинофілів у внутрішнє вухо у досліджуваних тварин викликало пошкодження при ЕСО [17].

Хоча було зареєстрована певна кількість клінічних характеристик ЕСО, однак частота зустрічальності кожного симптому і остаточні критерії, щоб можна було поставити діагноз ЕСО, не вироблені. Члени дос-

ліджуваної групи ЕСО зібрали 138 пацієнтів, які мали ЕСО або ХСО з наявністю еозинофілів у секреті або слизовій оболонці середнього вуха. Вони порівняли характеристики пацієнтів з ЕСО з контрольною групою осіб з ХСО. Використовуючи аналіз логістичної регресії, у 2011 р. були запропоновані та опубліковані діагностичні критерії (табл. 2). Позитивний діагноз визначається з урахуванням великого (основного) критерію і двох або більш малих (незначущих) критеріїв.

Таблиця 2.

Діагностичні критерії еозинофільного середнього отиту (ЕСО) [8]

Ознаки	Критерії
Великі	Середній отит з випотом
	ХСО з еозинофільним домінуванням випоту
Малі	Високов'язкий випіт в середньому вусі
	Резистентність до традиційного лікування
	Зв'язок з бронхіальною астмою
	Зв'язок з поліпозом носа
У пацієнта з ЕСО або ХСО з переважною кількістю еозинофілів у випоті (великий критерій) і два або більше з чотирьох інших критеріїв (малих) може бути поставлений діагноз ЕСО.	
Критерії виключення: синдром Черджа-Строза (еозинофільний гранулематоз з поліангітом), гіпереозинофільний синдром.	

Великий (основний) критерій

Основним критерієм є велика кількість еозинофілів у цитологічних або гістологічних зразках у вушному секреті (рис. 2). При наявності зв'язку з бактеріальною інфекцією часто спостерігається інфільтрація нейтрофілами. Подальше обстеження слід проводити після того, як бактеріальна інфекція буде купована антибіотиками, а випіт знову стане в'язким.

Малі критерії

Першим малим критерієм є наявність високов'язкого випоту. Основним компонентом вушного ексудату є муцин, який продукується бокаловидними клітинами епітелію слизової оболонки Євстахієвої труби і навколо її барабанного отвору. Він також продукується залізистою тканиною підслизової оболонки труби. Гіперсекреція слизу та активація бокаловидних клітин є загальними ознаками запалення 2-го типу у диха-

льних шляхах, наприклад, при бронхіальній астмі, гострому та хронічному рефлюксо-езофагіті тощо. Муцин – це основний мукопротеїн, що продукує експресію гена MUC в бокаловидних клітинах. MUC5AC – основний макромолекулярний компонент слизу дихальних шляхів, специфічно експресується в бокаловидних клітинах. Експресія MUC5AC індукується IL-13 або рецептором епідермального фактора зростання на рівні мРНК і білка [18].

Іншим фактором, що сприяє підвищенню в'язкості слизу дихальних шляхів, є загибель клітин-пасток (ЕЕТоз), яка викликана агрегацією еозинофільної позаклітинної ДНК. ЕЕТоз – це вроджений імунний механізм захоплення патогенів під час запрограмованої клітинної загибелі еозинофілів. Активні цитолітичні еозинофіли вивільняють все, що містять клітини, позаклітинні гранули, ДНК-волокна і гістони. ЕЕТоз був зареєстрований при алергічному

бронхолегеневому аспергілозі, ХРС та ЕСО [17, 18]. Нещодавно відкрито, що класична патологія еозинофільного запалення, утворення кристалів Шарко-Лейдена, тісно пов'язана з ЕЕТОзом. При ЕСО як гіперсекреція слизу, так і ЕЕТОз є загальними визнаннями високов'язкого випоту. Однак при наявності бактеріальної інфекції лізат або еластаза, які продуковані нейтрофілами, руйнують мережу волокон ЕЕТОзи, що призводить до зниження в'язкості [19].

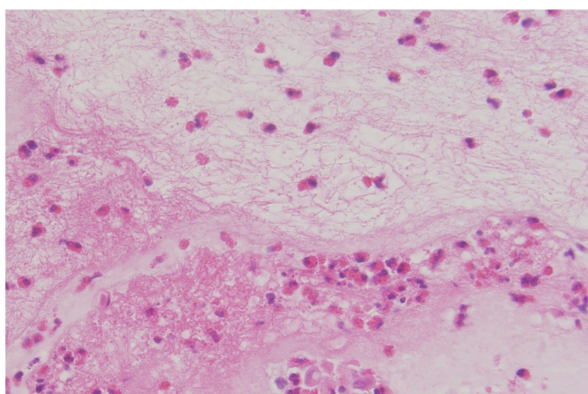


Рис. 2. Гістологічна картина випоту у середньому вусі при еозинофільному середньому отиті. В еозинофільному муцині спостерігається велика кількість еозинофілів. Окраска гематоксилином і еозином, х400 [8].

Другий малий критерій – стійкість до традиційного лікування середнього отиту. Найчастіше виконується міринготомія і постановка тимпаностомічної трубки при секреторному середньому отиті (ССО), а також призначення антибіотиків при гострому середньому отиті (ГСО). Існує кілька хронічних захворювань середнього уха, що важко лікуються, клінічні характеристики яких істотно відрізняються від типового типу ХСО і ССО. Кожне захворювання вимагає специфічного лікування для його ліквідування або контролю; у протилежному випадку пацієнти страждають від постійної отореї і прогресуючої втрати слуху, що призводить до зниження якості життя.

Наступні нозоформи були номіновані як хронічні, резистентні до лікування, захворювання середнього вуха: туберкульоз середнього вуха, холестеринова гранульома, середній отит з васкулітом, який пов'язаний

з антинеітрофільними цитоплазматичними антитілами (ANCA), остеомієліт основи черепа (злоякісний зовнішній отит) і зовнішній отит.

Третій малий критерій – зв'язок з бронхіальною астмою. У пацієнтів з ЕСО зазвичай також присутня бронхіальна астма середнього або важкого ступеню тяжкості. Нещодавні дослідження показують, що асоціація ексудативного ХРС з ЕСО є фактором ризику важкої та рефрактерної бронхіальної астми, наряду з ожирінням, сенсibiliзацією до ентеротоксину золотистого стафілокока та грибів, таких як аспергіли та пеніциліни [20]. Тому важливо лікувати ексудативний хронічний риносинусит і ЕСО для контролю бронхіальної астми.

Четвертий малий критерій – зв'язок з назальним поліпозом. Хронічний риносинусит був пов'язаний з 75,6% пацієнтів з ЕОС, а серед них носовий поліпоз спостерігався приблизно у 80% пацієнтів [11]. Стан можна назвати еозинофільним хронічним риносинуситом з носовим поліпозом (ЕХРСсНП). Він більш стійкий до методів лікування синуситу, таким як терапія макролідами та ендоскопічна хірургія пазух, у порівнянні з іншими типами хронічного синуситу. Нещодавно проведене в Японії дослідження рефрактерного еозинофільного хронічного риносинуситу встановило діагностичні критерії ЕХРСсНП [13]. З 2015 р. ЕХРСсНП від середнього до важкого ступеню тяжкості був позначений в Японії як захворювання, що важко лікується. Аналогічно сертифіковані пацієнти з ЕСО незалежно від тяжкості ЕХРСсНП.

Критерії виключення

Критеріями виключення є два захворювання: еозинофільний грануломатозний поліангіїт (ЕГПА) – синдром Черджа-Стросса, і гіпереозинофільний синдром. ЕГПА – рідкісне мультисистемне аутоімунне захворювання, що характеризується дифузною еозинофільною інфільтрацією і некротизуючим васкулітом. У пацієнтів з ЕГПА зазвичай спостерігається рефрактерний риносинусит, поліпоз носа і бронхіальна астма. Описано кілька випадків пацієнтів з ЕГПА, у яких спостерігався резистентний до лікування середній отит, характеристики

якого дуже схожі з такими у пацієнтів з ЕСО. Fukuda і співавтори (2019) порівняли клінічні ознаки та симптоми ЕСО та ЕГПА [21]. Частота і вік початку астми і ХРС були практично однаковими. Крім того, отологічні дані та результати дослідження слуху, дані КТ приносових пазух і рівень загально-го IgE при першому візиті були подібними. Однак кількість еозинофілів у периферичній крові та позитивність мієлопероксидази (МПО)-ANCA були значно вищими в групі ЕГПА, ніж у групі ЕСО. Вони прийшли до висновку, що фенотипові характеристики ЕСО дуже схожі з характеристиками середнього отиту, пов'язаного з ЕГПА на ранніх стадіях до прояву васкуліту. Далі слід звернути увагу на прогресування ЕГПА, особливо у випадках, що викликають флюктууючу втрату слуху, а також слід перевірити кількість еозинофілів у периферичній крові та титр ANCA під час ЕСО. Однак диференціація між ЕГПА та ЕСО іноді утруднена, коли у пацієнтів з ЕГПА ANCA негативні.

Гіперееозинофільний синдром характеризується значною еозинофілією крові або тканин і визначає наявність кількості еозинофілів у периферичній крові $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ протягом мінімум 6 міс. Слід виключити вторинну і клональну еозинофілію. Вони зачіпляють різні органи, включаючи серце, легкі, печінку, шкіру та нервову систему. Середнє вухо також є мішенню гіперееозинофільного синдрому, що характеризується утворенням грануляційної тканини, яка містить еозинофіли [22]. Ці два захворювання слід чітко диференціювати від ЕСО, оскільки патогенез ЕГПА і гіперееозинофільний синдром повністю відрізняються від ЕСО.

Ступінь стану змін слизової оболонки

Н. Kanazawa і співавтори (2014) класифікували стан змін слизової оболонки вуха за трьома ступенями [12]:

ступінь 1 – слизова оболонка майже нормальна або трохи набрякла;

ступінь 2 – набрякла або злегка потовщена;

ступінь 3 – сильно потовщена або наявність грануляцій, що виходять за межі нормального рівня барабанної перетинки.

Розповсюдженість еозинофільного середнього отиту з грануляційним типом (ступінь 3) склала 32,1%. Фактори ризику розвитку грануляційної тканини включають наявність бактеріальної інфекції та сахарного діабету ($\text{HbA1c} \geq 6,5\%$) [23]. Останній може привести до підвищеної сприйнятливості до бактеріальної інфекції. Механізм, який лежить в основі ущільнення слизової оболонки та розвитку грануляційної тканини, до кінця не вивчений. Н. Nishizawa і співавтори (2012) продемонстрували, що періостин експресується у власній пластинці слизової оболонки середнього вуха при ЕСО, особливо у важких випадках з ущільненням слизової оболонки [17]. Крім того, в цих випадках спостерігалась слабка відповідь на лікування глюкокортикоїдами [24]. Періостин є білком внутрішньоклітинного матриксу і матрицелюлярним білком. Як білок позаклітинного матриксу, періостин бере участь в підтриманні структури тканини і задіяний у фіброзі. Як матрицелюлярний білок, періостин зв'язується з рецептором інтегрину для передачі різних сигналів у різні типи клітин, такі як кератиноцити та фібробласти. Періостин може відігравати вирішальну роль у запаленні 2-го типу. При запальних захворюваннях 2-го типу, таких як бронхіальна астма, ХРС, атопічний дерматит і алергічний кон'юнктивіт, періостин сильно експресується в ураженій ділянці [25]. Отже, періостин також може бути відповідним за утворення грануляційної тканини і знищення слизової оболонки при ЕСО.

Оцінка тяжкості захворювання

Оцінка тяжкості ЕСО у кожного пацієнта має вирішальне значення для вибору методу лікування та оцінки його клінічної ефективності. Оцінка тяжкості також необхідна для вивчення факторів ризику прогресування ЕСО. У 2012 р. Y. Iino і співавтори повідомили про ефективність анти-IgE-антитіл омалізумаба для лікування ЕСО і вперше запропонували оцінку системи клінічної ефективності ЕСО [26]. Тяжкість ЕСО клінічно оцінювалася по п'яти точкам з балами від 0 до 2. Наступні три точки оцінювалися окремо для кожного вуха: кількість виділень з вуха або оторею, стан сли-

зової оболонки середнього вуха з використанням градуйованої системи (G1-G3) і частота інтратимпанальних інстиляцій триамцинолона ацетоніду. Також оцінювалася частота застосування системних кортикостероїдів і антибіотиків пацієнтами протягом попередніх 3 міс. Багатофакторний логістичний регресійний аналіз показав, що значущими факторами ризику тяжкості ЕСО є ожиріння і хронічна бронхіальна астма. Толерантність до аспірину також, як правило, корелювала з тяжким ЕСО.

Оцінка стану скроневої кістки за даними комп'ютерної томографії (КТ)

КТ скроневої кістки також є дуже важливою для оцінки стану скроневої зони та ефективності лікування. Недавно була запропонована рентгенологічна оцінка аерації/затінення при КТ скроневої кістки [27]. Відповідно до системи стадії риносинуситу, запропонованої Valerie Lund і співавторами (1997), будь-яка частина скроневої кістки оцінювалася за шкалою від 0 до 2 балів наступним чином: 0 (хороша аерація та відсутність аномалії), 1 (часткове затінення) і 2 (повне затінення) [28]. Середнє вухо було розділено на чотири частини: мезотимпанум, аттик, антрум і повітряні комірочки соскоподібного відростка. Кожна сторона оцінювалася окремо. Ця рентгенологічна оцінка проста в застосуванні та аналогічна системі оцінки Lund-Mackay.

Лікування

Фармакологічне лікування

Основною метою лікування ЕСО є контроль еозинофільного запалення 2-го типу та бактеріальної інфекції. В даний час системне і місцеве застосування кортикостероїдів є найбільш ефективним способом контролю запалення 2-го типу в середньому вусі. Були зареєстровані різні побічні ефекти тривалого застосування системних кортикостероїдів. Тому при ЕСО рекомендується місцеве застосування кортикостероїдів, аналогічно застосуванню інгаляційних кортикостероїдів при бронхіальній астмі, а застосування системних кортикостероїдів слід обмежити неконтрольованими випадками ЕСО, як описано нижче. Крім кортикостероїдів, використовуються різні протиалергічні

препарати, що надають інгібіторну дію на еозинофільне запалення, включаючи антагоністи простагландинів D2 і тромбоксану A2 та антагоністи лейкотрієнових рецепторів. Клінічна ефективність однократного застосування цих препаратів невідома, оскільки клінічні випробування не проводилися. А. Matsubara і співавтори (2018) продемонстрували ефективність комбінацій різних протиалергічних препаратів для зниження частоти інтратимпанальних інстиляцій триамцинолона ацетоніду у пацієнтів з ЕСО [29].

У більшості пацієнтів з ЕСО є супутні синдроми бронхіальної астми та хронічної втомлюваності. Також важливо лікувати супутню бронхіальну астму і хронічну втомлюваність за допомогою інгаляційних кортикостероїдів і стероїдного назального спрею. Y. Seo і співавтори (2018) продемонстрували, що при введенні подвійної дози інгаляційних кортикостероїдів пацієнтам з ЕСО і астмою спостерігалось покращення стану ЕСО та покращення функцій легких [30].

Місцеве лікування

Кортикостероїди слід застосовувати місцево максимально часто. Повідомлялося про ефективність інстиляції триамцинолона ацетоніду, суспензії кортикостероїдів в мезотимпанум у пацієнтів з ЕСО [31]. Клінічне дослідження, яке порівнює застосування триамцинолона ацетоніду з вушними краплями бетаметазону, показало, що ефективність першого значно вище, ніж другого. Пацієнтам без перфорації барабанної перетинки триамцинолона ацетонід можна вводити пункційно інтратимпанально. Пацієнтам зі стійкою перфорацією суспензію триамцинолона ацетонід можна вводити через перфорацію барабанної перетинки після видалення випоту або гною. Потім за допомогою пневматичного отоскопа у зовнішньому слуховому проході створюється позитивний тиск для введення розчину у Євстахієву трубу. У випадках з грануляційною тканиною, їх можна видаляти з мезотимпанума через перфорацію за допомогою ріжучих щипців. А. Matsubara і співавтори (2001) повідомляли про ефективність місцевого застосування гепарину [32]. Гепарин

надає інгібіторну дію на гемотаксис еозинофілів і нейтралізує цитотоксичні білки, такі як ЕЦП і основний білок, що утворюються з еозинофілів. Місцеве застосування гепарину може знизити використання кортикостероїдів і зменшити їх кількість.

Інтенсивне лікування

При швидкому підвищенні порогу кісткової провідності, загостренні захворювання середнього уха або неконтрольованої отореї потрібне інтенсивне лікування ЕСО [33]. Такі пацієнти повинні бути госпіталізовані, їм призначаються високі дози стероїдів при поступовому зниженні дози відповідно до протоколу лікування раптової сенсоневральної приглухуватості, а також антибіотиків. Пацієнти зазвичай отримують добову дозу преднізолону перорально 50 мг, знижуючи її на 10 мг кожні 2 доби і потім підтримуючи на рівні 10 мг протягом 1-4 тижнів, залежно від стану середнього вуха.

При грануляційному типу ЕСО здійснюється ендауральне видалення грануляційної тканини. Після інтенсивного лікування у деяких пацієнтів спостерігається нормалізація стану барабанної перетинки і зменшення перфораційного отвору [33]. Тривале спостереження і лікування необхідні для запобігання рецидиву отореї та грануляцій.

Біопрепарати

Оскільки сучасне медичне лікування, включаючи місцеві та системні кортикостероїди, є надзвичайно складним, а хірургічне втручання часто неефективно, є вимога до нових терапевтичних стратегій.

Сьогодні пацієнтам з бронхіальною астмою середнього і важкого ступеню тяжкості призначають різні біологічні препарати. До них відносять омалізумаб (антитіла до IgE), меполізумаб і реслізумаб – антитіла до інтерлейкіну (ІЛ) 5, бенралізумаб – антитіла до рецептора ІЛ 5 (R), пітракін-ра/дупілумаб – антитіла до ІЛ4Rα і лебрикі-зумаб – антитіла до ІЛ13. Омалізумаб зареєстрований в Україні, хоча сказати, що він доступний для пацієнтів, буде невірно (коштує 25-40 тис. грн. на місяць), меполізумаб, бенралізумаб і дупілумаб доступні в

рамках національної системи страхування Японії та ряду країн Європи при бронхіальній астмі середнього та важкого ступеню важкості та інших обмежених захворюваннях.

Омалізумаб (антитіло до IgE)

Омалізумаб, рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до IgE, є першим анти-IgE-препаратом, що застосовується для лікування бронхіальної астми середнього та важкого ступеню, кропивниці та алергічного риніту. На жаль, як пишуть дослідники, він недоступний для лікування еозинофільного середнього отиту (ЕСО) у більшості країн світу, у тому числі в рамках японської системи страхування. Імунологічні дослідження показали наявність великої кількості IgE-імунопозитивних клітин у слизовій оболонці пацієнтів з ЕСО середнього рівня. Крім того, рівень IgE в ЕСО значно вище, ніж у пацієнтів контрольної групи з середнім отитом з випотом. Отже, омалізумаб може продемонструвати певну ефективність у покращенні стану при ЕСО, але для нашої країни, на жаль, біологічні препарати поки що недоступні, і ми не будемо затримуватися на їх кількості та ефективності. Хоча ця тема з кожним роком є все більш актуальною не тільки для країн Південно-Східної Азії, але і для Європи.

Хірургічне лікування

Мірингопластика

Еозинофільне запалення – це ендогенна патологія, яка може легко рецидивувати навіть після хірургічного видалення ураженої тканини. Тому хірургічне лікування, як правило, протипоказано пацієнтам з ЕСО. Мірингопластика менш інвазивна і має менший ризик пошкодження внутрішнього вуха у порівнянні з тимпанопластикою/мастоїдектомією. Однак мірингопластика, як правило, не показана при постійній отореї, важким захворюванням слизової оболонки соскоподібного відростка і великих перфораціях.

Переваги закриття перфорації барабанної перетинки включають підвищення рівня слуху за повітряною провідністю, зниження бактеріальної активації середнього вуха через перфоровану барабанну пере-

тинку і зниження рецидиву ЕСО. Повідомлялося, що Євстахієва труба у пацієнтів з ЕСО частіше зяє, ніж стенозується [34]. Якщо барабанна перетинка перфорована, патогенні мікроорганізми можуть проникнути в середнє вухо або через Євстахієву трубу, або через перфоровану барабанну перетинку, викликаючи еозинофільне запалення у пацієнтів з синдромом 2-го типу. Таким чином, середнє вухо менше схильне до проникнення патогенів, які здатні викликати ЕСО, якщо перфорація барабанної перетинки закрыта. Дійсно, Y. Esu та співавтори (2020) продемонстрували успішне приживлення трансплантата і зниження оцінки тяжкості ЕСО після мірингопластики у пацієнтів з ЕСО на фоні лікування біологічними препаратами і прийшли до висновку, що це може бути пов'язано із захистом від рецидивних бактеріальних інфекцій і патогенних антигенів в середньому вусі [24].

Тимпанопластика/мастоїдектомія

Спостереження за ЕСО в Японії показало, що частота зниження рівня кісткової провідності при ЕСО склала 59,1%, а 5,8% пацієнтів стали глухими [10]. Глухота зустрічалася значно частіше у пацієнтів, яким була виконана тимпанопластика, ніж у тих, кому вона не проводилася [10]. Внутрішнє вухо, вірогідно, схильне до пошкодження при хірургічному стресі.

S. Kikuchi і співавтори (2021) нещодавно повідомили про успішні випадки лікування за допомогою тимпанопластики та мастоїдектомії з використанням дупілумаба [35]. Вони також обстежили 24 пацієнтів з ЕСО, описаних у 10 дослідженнях у період з 2006 по 2021 рр., яким було виконано тимпанопластику/мастоїдектомію. У всіх цих пацієнтів ЕСО не був діагностований на момент операції, і у них у відносно короткий період часу спостерігався рецидив ЕСО. Одним із них в наступному періоді був поставлений діагноз ЕСО, і вони отримали місцеві та системні кортикостероїди з ревізійною операцією або без неї. В даний час хірургічні втручання при ЕСО не протипоказані, якщо у пацієнтів протягом тривалого часу спостерігається гарна відповідь на біопрепарати.

Кохлеарна імплантація

Пацієнтам з двосторонньою глухотою зазвичай показана кохлеарна імплантація (КІ). Є кілька повідомлень про результати КІ у пацієнтів з ЕСО (4 пацієнти) [36, 37]. Один пацієнт переніс тимпаномастоїдектомію, після чого відразу розвився рецидив середнього отиту. Слідом за цим у пацієнта був діагностований ЕСО, і йому була проведена КІ з використанням місцевих і системних кортикостероїдів [36]. У трьох пацієнтів з двосторонньою глухотою діагностовано ЕСО до операції КІ [37]. Тому їм була проведена КІ за методом операції Рембо або за методом субтотальної петрозектомії, яка включала закриття як зовнішнього слухового проходу, так і Євстахієвої труби. Доцільно закривати Євстахієву трубу і зовнішній слуховий прохід, щоб запобігти проникненню патогенних мікроорганізмів в середнє вухо і рецидиву ЕСО при КІ. Дійсно, результати операції з приводу КІ у трьох пацієнтів були відмінними, зберіглося гарне сприяння мови. Для запобігання рецидиву ЕСО рекомендовано проводити КІ методом субтотальної петрозектомії з облітерацією середнього уха.

Обговорення

Еозинофільний середній отит – рідкісне захворювання запального характеру, перебіг якого передбачає накопичення в'язкого ексудату з високим вмістом еозинофілів. Спочатку це захворювання не виділялось в окрему нозоформу і вважалось проявом алергічної реакції в середньому вусі. Захворювання описувалось тільки в Японії, потім з'явилися описи клінічних випадків в Європі. Сьогодні ми бачимо такі випадки і в Україні.

Хвороба часто асоційована з бронхіальною астмою та хронічним риносинуситом із назальними поліпами. Питання про те, чи належить ЕСО до класичних ускладнених алергічних захворювань, остаточно не вирішене: більшість авторів підкреслює, що IgE-опосередкована сенсibilізація виявляється не у всіх випадках, а патогенез переважно Th2-опосередкованим еозинофільним ефектом. Нагадуємо, що в 1963 р. Джелл разом з Робіном Кумбсом визначили гіперчутливість як небажану, диском-

фортну або ушкоджуючу реакцію, яка виникає в результаті депресивної відповіді адаптивного імунітету. Гіперчутливість охоплює як алергію, яка спричинена зовнішніми подразниками, так і аутоімунітетом, який виникає внаслідок внутрішніх чинників. Як правило, реакція гіперчутливості є вторинною імунною відповіддю, яка виникає в організмі хазяїна за наявності сенсibilізованого (імунного) стану. За Джеллом і Кумбсом реакцію гіперчутливості класифікували на чотири типи, за якою, наприклад, atopічний дерматит, алергічний риніт, бронхіальну астму відносили до 1-го типу (атопії). Сучасне визначення алергічних реакцій має відображати складність патофізіології цих станів. Термін «атопія», хоча й глибоко вкорінений, сьогодні його застосування обмежено, базується переважно на симптоматично визначених захворюваннях і не відображає поточного розуміння їх патофізіології.

Враховуючи прогрес у розумінні імунних механізмів і нових терапевтичних можливостях, ускладнено оновлення попередньої номенклатури. Європейська асоціація алергологів та клінічних імунологів (ЕААСІ) створила Позиційний документ [40], який ґрунтується на розумінні різних характеристик і функцій комплексних імунних реакцій типу 1, 2, 3 і тканинних реакцій, які змінюють вирішальну роль при імунозалежних розладах, таких як алергія або аутоімунітет.

Останніми роками було досягнуто значного прогресу в розумінні фенотипів і ендотипів запальних захворювань слизової оболонки/шкіри, таких як АР, ХРС, АД, астма або ентероколітний синдром, індукований білками, еозинофільний езофагіт і целиакія. Встановлено, що ці стани не є однорідними захворюваннями, а визначаються сукупністю симптомів, які можуть бути результатом різних патологічних механізмів. У деяких випадках запальний процес демонструє порушення бар'єрної функції шкіри або слизової оболонки, а не є наслідком первинної імунної дисрегуляції. Порушення функції епітеліального бар'єру сприяє активації імунної системи і згодом призводить до захворювання. Втра-

та захисного бар'єру може бути наслідком дефектів кількох основних компонентів, у тому числі структурних елементів слизової оболонки та рогового шару шкіри. Нещодавно було продемонстровано пряму участь факторів навколишнього середовища у пошкоджених епітеліальних бар'єрах на кількох моделях і тканинах людини як важливий фактор розвитку гіперчутливості 5-го типу. Прямий вплив забруднювачів повітря, хімічних речовин та інших факторів навколишнього середовища може порушувати епітеліальні бар'єри, а також впливати на мікробіом та імунну систему. Відомо, що багато хімічних речовин, які містяться у звичайних споживчих товарах (в тому числі зубних пастах, шампунях, миючих засобах та оброблених харчових продуктах), ушкоджують ці критичні бар'єри, підвищуючи проникність для бактерій, токсинів, забруднювачів і алергенів та викликають імунну/запальну відповідь, яка може ініціювати або загострювати перебіг багатьох хронічних захворювань. Дефекти епітеліального бар'єру було продемонстровано не лише у випадку Т2-відповіді, але й при відповідях, не пов'язаних з Т2, при хронічному поліпозному риносинуситі, розвитку еозинофільного езофагіту тощо. Тому на питання, чи слід вважати ЕСО алергічним захворюванням, потрібно відповісти: у сучасних джерелах НЕ класифікують як класичне алергічне захворювання (у вузькому сенсі – ІgЕ-опосередкована алергія). Його розглядають як еозинофільне запальне захворювання, яке тісно пов'язане з бронхіальною астмою, назальним поліпозом, еозинофільними процесами слизової оболонки дихальних шляхів. У частині хворих дійсно є підвищений ІgЕ і позитивні алергопроби, але це не обов'язково. Тому в міжнародних класифікаціях (наприклад, в європейських позиційних документах з риносинуситу і в роботах японських авторів) його не включають до переліку класичних алергічних хвороб, а розглядають як окрему нозологію еозинофільного спектру.

На основі літературних даних і рекомендацій можна запропонувати такий алгоритм дій при ЕСО (табл. 3).

Таблиця 3

Алгоритм обстеження пацієнтів з підозрою на ЕСО

Крок	Алгоритм	Примітка
Анамнез	Тривалість зниження слуху Наявність рецидивів Наявність частих застуд Наявність хронічного нежитю, поліпів носа Наявність бронхіальної астми або алергічного риніту	≤3 місяців після ГРВІ, без проявів алергії – більше схоже на ССО; Хронічний перебіг, значні прояви алергії, астма – думайте про ЕСО.
Отоскопія	Колір і прозорість барабанної перетинки Наявність рівня рідини Ступінь утягнення барабанної перетинки Потовщення слизової оболонки барабанної порожнини	Янтарна рідина, утягнутість барабанної перетинки без ознак хронічного запалення – ССО. Каламутно-бурштильний вміст, виражене стовщення слизової оболонки барабанної порожнини, стійкі зміни – можливо ЕСО.
Імпедансометрія	Тимпанограма тип В, акустичний рефлекс знижений або відсутній	Може бути однаковими при обох отитах, але корисні для підтвердження рідини
Аудиометрія	Наявність кондуктивної приглухуватості Наявність сенсоневральної приглухуватості	Для ССО характерна кондуктивна, для ЕСО – змішана форма приглухуватості
Попереднє лікування	Продування слухової труби (за Політцером або катетеризація) Місцеві судинозвужувальні краплі у ніс Шунтування барабанної перетинки	При ССО стан швидко покращується При ЕСО – ефекту мало або немає, ексудат у барабанній порожнині рецидує
Дослідження ексудату	Консистенція Цитологія Мікробіологія	ССО – рідина серозно-слизова, нейтрофіли; ЕСО – в'язкий клейкий секрет, величезна кількість еозинофілів.
Алергологічне дослідження	Аналіз крові (еозинофілія, загальний IgE) Шкірні проби Консультація алерголога	При ССО – негативні; При ЕСО – позитивні.

Таблиця 4

Диференційна діагностика алергічного та еозинофільного середнього отиту
(за матеріалами Iino et al., 2018; EPOS 2020)

Ознака	Алергічний середній отит	Еозинофільний середній отит
Класифікація	Належить до IgE-опосередкованої реакції	Розглядають як еозинофільне запальне захворювання
Асоціація з бронхіальною астмою	Може рідко поєднуватися	Асоціація з назальним поліпозом У 80-90% – бронхіальна астма
Механізм розвитку	IgE-опосередкована сенсibilізація до алергенів	Th2-опосередковане еозинофільне ураження; IgE залучений не завжди
Склад ексудату	Серозний або слизовий, еозинофілів зазвичай мало	В'язкий ексудат із великою кількістю еозинофілів
Рівень загального IgE	Часто підвищений	Може бути підвищений, але не є обов'язковим діагностичним критерієм
Чутливість до алергенів за результатами шкірних проб	Часто позитивна	Може бути негативною
Перебіг	Часто транзиторний, зникає при елімінації алергену	Хронічний, прогресуючий
Відповідь на антигістамінні препарати	Добра	Не ефективні

Відповідь на місцеві стероїди	Помірна	Добра
Типовий вік початку	Діти та молоді дорослі	Дорослі з тривалим анамнезом астми та риносинуситу
Термінологія у міжнародних настановах	Класичне алергічне захворювання	Визначають як самостійне еозинофільне запальне захворювання

Ключові тези

- ЕСО зустрічається у хворих на бронхіальну астму та назальний поліпоз.

- IgE-опосередкована алергія виявляється у частинах хворих, але не є універсальним механізмом.

- ЕСО розглядають як еозинофільне запальне захворювання, а не як типовий секреторний середній отит.

- Лікування – застосування місцевих і системних глюкокортикостероїдів.

Висновки

1. З моменту розробки діагностичних критеріїв у 2011 р. японською дослідницькою групою, концепція ЕСО отримала всесвітню популярність [38]. В цій статті ЕСО був доданий у класифікацію середнього отиту в якості нової нозологічної форми середнього отиту нарівні з іншими захворюваннями вуха. Як запальне захворювання 2-го типу, представлена нозоформа більше не вважається рідкісним захворюванням і вимагає спеціального лікування ЕСО і супутньої бронхіальної астми та ЕХРС для

поліпшення якості життя пацієнтів.

2. ЕСО вважається запальним захворюванням 2-го типу (Th2), оскільки секрет середнього вуха містить багаточисельні еозинофіли і високу концентрацію біомаркерів запалення типу 2, таких як імуноглобулін (Ig) E, еозинофільний катіонний білок (ECP) та інтерлейкін-5 [1, 2].

3. Еозинофільний середній отит є окремою нозологічною формою, яка має тісний зв'язок з еозинофільними запальними захворюваннями дихальних шляхів. У кожному джерелі він розглядається як самостійне захворювання, а не як варіант алергічного середнього отиту.

4. Подальші дослідження повинні бути спрямовані на уточнення різних фенотипів і ендотипів ЕСО і на розробку стратегій лікування, включаючи використання біологічних препаратів.

Вважаємо, що наша країна повинна бути серед передових країн світу і застосувати найкращі світові діагностичні та лікувальні досягнення для покращення життя наших людей.

References

1. Koch H. Allergical investigations of Chronic otitis. Acta Otolaryngol. 1947;Suppl 62:1-201.
2. Tomioka S, Yuasa R, Iino Y: Intractable otitis media in cases with bronchial asthma. In Recent Advances in Otitis Media: Proceedings of the Second Extraordinary International Symposium on Recent Advances in Otitis Media. Edited by Mogi G, Honjo I, Ishii T, et al.: Amsterdam/New York: Kugler Publications; 1993:183-186.
3. Tomioka S, Kobayashi T, Takasaka T. Intractable otitis media in patients with bronchial asthma (eosinophilic otitis media). In: Sanna M, editor. Cholesteatoma and mastoid surgery. Rome: CIC Edizioni Internazionali; 1997: 851-853.
4. Mogi G, Suzuki M. The Role of IgE-mediated Immunity in Otitis Media: fact or Fiction? Ann N Y Acad Sci. 1997 Dec 29;830:61-9. doi: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb51879.x.

5. Derlacki E.L. Aural manifestations of allergy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1952 Mar;61(1):179-88. doi: 10.1177/000348945206100116.
6. Tomonaga K, Kurono Y, Mogi G. The role of nasal allergy in otitis media with effusion. A clinical Study. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1988;458:41-7. doi: 10.3109/00016488809125100.
7. Morinaka S. Allergic otitis media with geratinous mucoid fluid containing eosinophils. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996 Apr;114(4):665-8. doi: 10.1016/S0194-59989670267-X.
8. Yukiko I, Tomioka-Matsutani S, Matsubara A, Nakagawa T, Nonaka M. Diagnostic criteria of eosinophilic otitis media, a newly recognized middle ear disease. *Auris Nasus Larynx.* 2011 Aug;38(4):456-61. doi: 10.1016/j.anl.2010.11.016.
9. Hurst DS, Fredens K. Eosinophil cationic protein in mucosal biopsies from patients with allergy and otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Jul;117(1):42-8. doi: 10.1016/S0194-59989770204-3.
10. Suzuki H, Matustani S, Kawase T, Iino Y, Kawachi H, Gyo K. Epidemiologic Surveillance of "eosinophilic otitis media" in Japan. *Otol Jpn.* 2004; 14(2):112-117. doi: 10.11289/otoljpn1991.14.112
11. Chen T, Ashman PE, Bojrab DI 2nd, Johnson AP, Hong RS, Benson B, Svider PF. Diagnosis and management of eosinophilic otitis media: a systematic review. *Acta Otolaryngol.* 2021 Jun;141(6):579-587. doi: 10.1080/00016489.2021.1901985.
12. Kanazawa H, Yoshida N, Yamamoto H, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, et al. Risk factors associated with severity of eosinophilic otitis media. *Auris Nasus Larynx.* 2014 Dec;41(6):513-7. doi: 10.1016/j.anl.2014.08.003
13. Tokunaga T, Sakashita M, Haruna T, Asaka D, Takano S, Ikeda H, et al. Novel scoring system and algorithm for classifying chronic rhinosinusitis: the JESREC study. *Allergy.* 2015 Aug;70(8):995-1003. doi: 10.1111/all.12644.
14. Iino Y. Eosinophilic otitis media: A new middle ear disease. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008 Nov; 8(6):525-30. doi: 10.1007/s11882-008-0096-5.
15. Masuda M, Esu Y, Iino Y, Yoshida N. Risk factors for bacterial infection to cause sensorineural hearing loss in eosinophilic otitis media. *Auris Nasus Larynx.* 2021 Apr;48(2):207-213. doi: 10.1016/j.anl.2020.08.001.
16. Nakagawa T, Matsubara A, Shiratsuchi H, Kakazu Y, Nakashima T, Koike K, et al. Intractable otitis media with eosinophils: importance of diagnosis and validity of treatment for hearing preservation. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2006;68(2): 118-22. doi: 10.1159/000091215.
17. Nishizawa H, Matsubara A, Nakagawa T, Ohta N, Izuihara K, Shirasaki T, et al. The role of periostin in eosinophilic otitis media. *Acta Otolaryngol.* 2012 Aug;132(8):838-44. doi: 10.3109/00016489.2012.668708.
18. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med.* 2010 Dec 2;363(23): 2233-47. doi: 10.1056/NEJMra0910061.
19. Ueki S, Y Konno, M Takeda, Y Moritoki, M Hirokawa, Y Matuwaki, et al. Eosinophil extracellular trap cell death-derived DNA traps: Their presence in secretions and functional attributes. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jan;137(1):258-267. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.041.
20. Nagase H. Severe asthma in Japan. *Allergol Int.* 2019 Apr;68(2):167-171. doi: 10.1016/j.alit.2019.02.004.
21. Fukuda A, Morita S, Nakamaru Y, Hoshino K, Fujiwara K, Homma A. Differentiation between eosinophilic otitis media and otitis media associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Otol Neurotol.* 2019 Sep;40(8):e796-e802. doi: 10.1097/MAO.0000000000002295.
22. Jung HJ, Yu GH, Park JH. Hypereosinophilic syndrome presenting with bilateral ear fullness. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019 Jun; 136(3):199-201. doi: 10.1016/j.anorl.2018.03.009.
23. Esu Y, Iino Y, Masuda M, Kanazawa H, Yoshida N. Proposal of a treatment strategy for eosinophilic otitis media based on middle ear condition. *Otol Neurotol.* 2018 Sep;39(8):e671-e678. doi: 10.1097/MAO.0000000000001912.
24. Esu Y, Masuda M, Yoshida Y. Periostin in middle ear mucosa according to eosinophilic otitis media severity: middle ear pathology-based treatment. *Auris Nasus Larynx.* 2020 Aug;47(4):527-535. doi: 10.1016/j.anl.2020.05.014.
25. Izuhara K, Nunomura S, Nanri Y, Ono J, Takai M, Kawaguch A.. Periostin: An emerging biomarker for allergic diseases. *Allergy.* 2019 Nov;74(11): 2116-2128. doi: 10.1111/all.13814.
26. Iino Y, Hara M, Hasegawa M, Matsuzawa S, Shinnabe A, Kanazawa H, et al. Clinical efficacy of anti-IgE therapy for eosinophilic otitis media. *Otol Neurotol.* 2012 Sep;33(7):1218-24. doi: 10.1097/MAO.0b013e318263d5b8.
27. Iino Y, Sekine Y, Yoshida S, Kikuchi S. Dupilumab therapy for patients with refractory eosinophilic otitis media associated with bronchial asthma. *Auris Nasus Larynx.* 2021 Jun;48(3):353-360. doi: 10.1016/j.anl.2020.09.001.
28. Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Sep;117(3 Pt 2):S35-40. doi: 10.1016/S0194-59989770005-6.
29. Matsubara A, Takahata J, Miura T, Kudo N. Treatment of eosinophilic otitis media. *J Clin Cell Immunol.* 2018;9(1):538. doi: 10.4172/2155-9899.1000538.
30. Seo Y, Nonaka M, Yamamura Y, Pawankar R, Tagaya E. Optimal control of asthma improved eosinophilic otitis media. *Asia Pac Allergy.* 2018 Jan 24;8(1):e5. doi: 10.5415/apallergy.2018.8.e5
31. Iino Y, Nagamine H, Kakizaki K, Komiya T, Katano H, Saruya S, et al. Effectiveness of instilla-

- tion of triamcinolone acetonide into the middle ear for eosinophilic otitis media associated with bronchial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006 Dec;97(6):761-6. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60967-2.
32. Matsubara A, Kuroda R, Usami S, Takahata J, Shinkawa H. The effect of topical administration of heparin to the eosinophilic otitis media. In: *Recent advances in otitis media.* Bologna: Monduzzi Editore; 2001: 403-406.
 33. Kikuchi S, Sekine Y, Yoshida S, Iino Y. Clinical course of patients with eosinophilic otitis media treated by intensive care. *Otol Jpn.* 2020;30(1):29-35. <https://doi.org/10.11289/otoljpn.30.29>.
 34. Iino Y, Kakizaki K, Saruya S, Katano H, Komiya T, Koderia K, et al. Eustachian tube function in patients with eosinophilic otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Oct;132(10):1109-14. doi: 10.1001/archotol.132.10.1109.
 35. Kikuchi S, Yoshida S, Sugiyama T, Iino Y. A case of eosinophilic otitis media successfully treated by tympanoplasty with use of dupilumab. *Otolaryngology Case reports.* Nov 2021;21. Article 100381. <https://doi.org/10.1016/j.xocr.2021.100381>.
 36. Iwasaki S, Nagura M, Mizuta K. Cochlear implantation in a patients with eosinophilic otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006 Apr;263(4):365-9. doi: 10.1007/s00405-005-1006-2.
 37. Kojima H, Sakurai Y, Rikitake M, Tanaka Y, Kawano A, Moriyama H. Cochlear implantation in patients with chronic otitis media. *Auris Nasus Larynx.* 2010 Aug;37(4):415-21. doi: 10.1016/j.anl.2010.01.009.
 38. Magliocca K, Vivas EX, Griffith CC. Idiopathic, infectious and reactive lesions of the ear and temporal bone. *Head Neck Pathol.* 2018 Sep;12(3):328-349. doi: 10.1007/s12105-018-0952-0.
 39. Popovych VI, Orishchak OR. [State of hearing function and eustachian tonsils in patients with secretory otitis media at different stages of its development]. *Art of Medicine.* 2022;24(4):142-48. doi: 10.21802/artm.2022.4.24.142. [Article in Ukrainian].
 40. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: adaptation to modern needs. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Klinichna immunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia.* 2024;153(4):20-26. [Article in Ukrainian]. Available from: [https://kiai.com.ua/uploads/issues/2024/4\(153\)/kiai_24_4_20-26.pdf](https://kiai.com.ua/uploads/issues/2024/4(153)/kiai_24_4_20-26.pdf).

Надійшла до редакції 23.07.2025

© С.М. Пухлік, О.В. Тітаренко, 2025

ЕОЗИНОФІЛЬНИЙ СЕРЕДНІЙ ОТИТ. ЩО ЦЕ ЗА ЗАХВОРЮВАННЯ?

Пухлік СМ, Тітаренко ОВ

Кафедра оториноларингології Одеського національного медичного університету

E-mail: lor@te.net.ua

А н о т а ц і я

Мета дослідження: У сучасній медицині алергологи, імунологи та оториноларингологи активно обговорюють питання включення в перелік алергічних захворювань людини «Еозинофільний середній отит», як окрему нозоформу, оскільки він значно відрізняється від інших алергічних уражень вуха за етіологією, клінічними проявами, а насамперед - тактикою лікування.

Матеріали і методи: Проведений ретельний аналіз літературних даних, а також власні спостереження з приводу специфічних ознак еозинофільного середнього отиту, визначені основні діагностичні, клінічні, лабораторні критерії. Представлено клінічний випадок ЕСО.

Результати: Виявлено, що ЕСО зустрічається у хворих на бронхіальну астму та назальний поліпоз. ІgЕ-опосередкована алергія виявляється у частинах хворих, але не є універсальним механізмом. Ця патологія розглядається як еозинофільне запальне захворювання, а не як типовий секреторний середній отит. Лікування базується на застосуванні місцевих і системних глюкокортикостероїдів. Розроблений та наданий щодо обговорення алгоритм діагностичних та лікувальних підходів.

Висновки: Еозинофільний середній отит є окремою нозологічною формою, яка має тісний зв'язок з еозинофільними запальними захворюваннями дихальних шляхів. ЕСО вважається запальним захворюванням типу Th2, оскільки секрет середнього вуха містить багаточисельні еозинофіли і високу концентрацію біомаркерів запалення типу 2, таких як ІgЕ, еозинофільний катіонний білок та ІL5. Подальші дослідження

повинні бути спрямовані на уточнення різних фенотипів і ендотипів ЕСО і на розробку стратегій лікування, включаючи використання біологічних препаратів.

Ключові слова: еозинофільне запалення, середній отит, порушення слуху, назальний поліпоз, бронхіальна астма.

EOSINOPHILIC OTITIS MEDIA. WHAT IS THIS DISEASE?

Pukhlik SM, Titarenko OV

Department of Otorhinolaryngology of the Odessa National Medical University (Odessa, Ukraine)

E-mail: lor@te.net.ua

Abstract

Purpose of the study: Allergists, immunologists, and otorhinolaryngologists are actively discussing about inclusion "Eosinophilic otitis media" in the list of human allergic diseases as a separate nosiform, since it differs significantly from other allergic ear lesions in etiology, clinical manifestations, and, above all, treatment tactics.

Materials and methods: A probing analysis of literature data, as well as our own observations regarding the specific signs of eosinophilic otitis media, was conducted, and the main diagnostic, clinical, and laboratory criteria were determined. A clinical case of ESO is provided.

Results: It has been found that eosinophilic otitis media occurs in patients with bronchial asthma and nasal polyposis. IgE-mediated allergy is found in some patients, but is not a universal mechanism. This pathology is considered as an eosinophilic inflammatory disease, and not as a typical secretory otitis media. Treatment is based on the use of local and systemic glucocorticosteroids. An algorithm of diagnostic and therapeutic approaches has been developed and provided for discussion.

Conclusions: Eosinophilic otitis media is a distinct nosological form that is closely related to eosinophilic inflammatory diseases of the respiratory tract. It is considered a Th2 inflammatory disease because middle ear secretions contain numerous eosinophils and high concentrations of type 2 inflammatory biomarkers such as IgE, eosinophilic cationic protein, and IL-5. Further studies should be aimed at clarifying the different phenotypes and endotypes of eosinophilic otitis media and at developing treatment strategies, including the use of biologics medicines.

Keywords: eosinophilic inflammation, otitis media, hearing impairment, nasal polyposis, bronchial asthma.