

## ПРЕСЕЧНА ТОЧКА:

## СРЕДЕН ОТИТ И ГЕНЕТИКА

Възпалението на средното ухо е една от най-честите инфекции в детска възраст, в патогенезата на което се преплитат различни фактори – патогенност на микробните причинители, имунологичен статус на гостоприемника, фактори на околната среда и др. Генетичното предразположение към заболяването се доказва още преди десетилетия, но през последните години се трупат все повече убедителни доказателства в тази насока.



дл. ас. г-р Иглика  
Станчева, дм

Категора по УНГ  
болести, МУ-София,  
Клиника по УНГ  
болести, УМБАЛ  
„Царица Йоанна –  
ИСУЛ“, МУ-София

Възпалението на средното ухо е сред честите заболявания в детска възраст, налагащи консултация с лекар и антибиотично лечение. Най-засегната е възрастта между 6 и 36 месеца, като според различни автори 80-90% от децата до предучилищна възраст имат поне един епизод на среден отит<sup>[1]</sup>. Широкото разпространение на заболяването и нарастващата антибиотична резистентност налага необходимост от цялостно разбиране на патогенезата на средния отит и потенциалните възможности за лечението му. Средният отит е мултифакторно заболяване, което може да се причини от комбинация от етиологични фактори, включващи имунологични, генетични, фактори на околната среда, анатомични особености. Сезонното разпространение, дисфункцията на Евстахиевата тръба, вирусите в ГДП играят решаваща роля в патогенезата на средния отит. В допълнение, излагането на мюлтионев дим, използването на зальгалка, посещението на детско заведение са сред основните рискови фактори. Чрез проучвания при животни и хора са идентифицирани няколко гена, асоциирани с развитието на среден отит, които играят фундаментална роля в различни биологични

процеси, включително развитието на средното ухо и Евстахиевата тръба, имунния отговор, бактериалната адхезия и степен на вирусна инфекция, регулацията на екстрацелуларния матрикс, изчистване от патогени и др.<sup>[2]</sup> Генетичният принос към податливост на развитие на среден отит става очевиден през 80-те години на миналия век, след като резултатите от различни проучвания показват, че разпространението на среден отит е непропорционално високо в някои етноси (местни американци и австралийски аборигени) и относително ниско при индивиди с африкански произход<sup>[2]</sup>.

### Проучвания върху близнаци

Първите проучвания, оценяващи ролята на генетиката за развитие на рецидивиращия остър среден отит, са предимно изследвания при близнаци<sup>[1]</sup>. Силата на проучванията върху близнаци е фактът, че факторите на заобикалящата среда са значително редуцирани. В ретроспективно проучване на 2 750 двойки близнаци, *Kvaerner et al.* установяват вероятност за развитие на среден отит в резултат на генетични различия в изследваната популация, съответно 45% при мъжете и 75% при жените<sup>[3]</sup>. В друго проучване, проследяващо

проспективно еднополови близнаци и тризнаци в рамките на две години се доказва, че монозиготните показват по-голяма конкордантност по отношение заболяемостта от остър зноен среден отит от дизиготните, което допуска генетична предразположеност към заболяването. Установява се и силна връзка между продължителността и броя на епизодите на среден отит и генетичния състав<sup>[4]</sup>. Основната причина за слабото ниво на доказателственост при проучвания с близнаци е, че те предоставят информация за ролята на генетиката във вариациите на заболяването само в изследваната популация. Степента на наследственост не може да бъде използвана на индивидуално ниво, за да се декларира, че конкретното заболяване се причинява в определен процент от генетични фактори. Другият проблем при проучванията с близнаци е, че те не дават представа за специфичните генетични локуси, които могат да бъдат замесени<sup>[1]</sup>.

### Linkage Studies

При този вид проучвания се оценява статистическата връзка между сегменти от генома с интересувания ни фенотип сред серия от семейства с рецидивиращ остър среден отит или среден отит с излив (Табл. 1).

### Ключови думи:

остър зноен  
среден отит,  
среден отит с  
излив, генетика

Въпреки тези обещаващи констатации обаче, анализът за скаченост има своите ограничения поради възможността за значително увеличаване на процента на фалшиво положителните резултати и намаляване на статистическата значимост. Следователно, резултатите от тези проучвания трябва да се оценяват с повишено внимание. В опит да се преодолеят недостатъците на тези изследвания, усилията се съсредоточават в проучвания с кандигат генен подход за тестване на статистическата асоциация между специфични гени и/или маркери, замесени в средния отит от предишни проучвания и случаи на среден отит в популацията.

### Ранни проучвания

Едно от най-ранните генетични изследвания при пациенти със среден отит, е анализ на кръвните групи (ABO). *Mortensen et al.* проучват кохорта от 610 деца с хроничен среден отит с излив и заключват, че кръвна група „А“ е генетичен рисков фактор за среден отит въз основа на наблюдението за по-високото разпространение при деца със среден отит с излив в сравнение със здрави деца<sup>[5]</sup>. През 2002 г. *Apostolopoulos et al.*, изследвайки дали кръвногруповата принадлежност ABO е рисков фактор за среден отит с излив, достигат до извода, че кръвна група O (и вероятно кръвна група AB) играе превантивна роля, докато кръвна група A и B са обременяващи за среден отит с излив. Не се установява статистически значима връзка между Rh фактора и заболяемостта от среден отит с излив<sup>[6]</sup>.

Подобни заключения представят и други автори, като *Wiesen et al.* дори установяват, че женският пол действа протективно по отношение на рекурентния остър зноен

отит и средния отит с излив, а вариантът с.260insG (p.Val87\_Thr88fs\*), кодиращ кръвна група O, предпазва от развитие на среден отит с излив. От друга страна, пациентите с кръвна група A са с повишен риск за среден отит с излив. Тези констатации остават значими и след корекцията за възраст и пол<sup>[7]</sup>.

По-късни проучвания показват, че човешкият левкоцитен антиген HLA2 и HLA3 е силно свързан с острия зноен среден отит, докато пациентите със среден отит с излив имат по-ниска честота на HLA2. Повърхностно активното вещество протеин А, който намалява повърхностното напрежение и играе роля при вродена защита в белите гробове, се експресира и в Евстахиевата тръба. Разлика в честотата на специфичните халотипове и генотипове на сърфактанта протеин А е забелязана, когато деца с рецидивиращ среден отит са сравнени с контролна популация<sup>[8]</sup>.

### Хромозомни аномалии

В подкрепа на генетичния принос към податливостта на среден отит са проучвания, отчитащи по-висока честота на заболяването при деца с хромозомни аномалии. Според *Austeng et al.* разпространението на средния отит с излив при деца със синдрома на Даун е около 38%. Гени, присъстващи на 21 хромозома, в комбинация с краниофациални дефекти като медуофациална хипоплазия, късо небце, дисфункция на Евстахиевата тръба и дефекти на имунната система, наблюдавани при деца със синдрома на Даун, могат да допринесат за повишен риск от среден отит. *Ets1* ген, кодиращ протоонкоген, е свързан с краниофациални аномалии и среден отит при изследване с мишки. При хората генът *ETS2*, който също принадлежи

таблица 1

СПИСК НА ХРОМОЗОМИ, ЗАМЕСЕНИ ВЪВ ВЪЗПАЛЕНИЕТО НА СРЕДНОТО УХО, ВЪЗ ОСНОВА НА РАЗЛИЧНИ НЕПАРАМЕТРИЧНИ АНАЛИЗИ НА СВЪРЗВАНЕ<sup>[1]</sup>

Chromosome	LOD score	Marker	Reference
10q26.3*	3.78	D10S212	Daly et al., 2004
19q13.43*	2.61	D19S254	
19q	2.53	Near D19S254	
10q	1.64	Near D10S212	
3pa	2.43	NA	
3pb	1.84	NA	
3pc	0.6	NA	
17q12	2.83	NA	Casselbrant et al., 2009
6p25.1	2.25	NA	
19	3.75	63.4 mb	Chen et al., 2011
*NA, Not Analyzed			

към протоонкогенното семейство, присъства на хромозома 21 и най-вероятно допринася за чувствителност към среден отит<sup>[2]</sup>.

Няколко проучвания (*Sculerati et al., 1990; Bois et al., 2018*), проведени върху кохорти със синдром на Търнър, генетично заболяване с частична или пълна загуба на X хромозома при жени, описва силно променлива честота на остър зноен среден отит, варираща от 9.1 до 91%. Докато анализът на кариотипа не разкрива значителна високорискова подгрупа, жените със синдром на Търнър боледуват по-често и с по-голяма продължителност от заболявания на средното ухо. Тези открития предполагат, че някои от гените на X хромозома са свързани с развитието и/или функцията на средното ухо<sup>[2]</sup>.

### Mouse и Mouse-to-Man изследвания

През 2006 г. *Eriksson et al.* доказват, че мишките с дефицит на плазминоген (Plg) спонтанно развиват хроничен среден отит до 18-месечна възраст. Плазминът, активната серин протеиназа ензимна форма на PLG, участва главно в дисоциацията на фибриновите съсиреци и подпомага деградацията на екстрацелуларния матрикс. Плазминът играе критич-

на роля в няколко клетъчни процеси, включително заздравяване на рани, имунитет, тъканно ремоделиране, възпаление и клетъчна миграция. Последните проучвания показват, че някои бактерии притежават плазминоген-свързващи адхезии върху клетъчната си повърхност, като по този начин използват фибринолитичната система за улеснена бактериална инвазия. Ролята на транскрипционните фактори в патологията на средния отит стана очевидна от изследванията на мутантни мишки без *Eya4*, *Evi1*, *Tgif*, *Ets1* и *Fli1* гени. Мишки без *Eya4* имат дисфункция на Евстахиевата тръба, водещо до повишена честота на среден отит с излив и слухова увреда<sup>[2]</sup>.

По-късни проучвания показват, че загуба на *VR1FA1* (един от най-разпространените секреторни протеини в лигавицата на горните дихателни пътища) изостря тежестта на средния отит при мишки *Junbo*. Според *Mulay et al.* докато *Vr1fa1* мутантните мишки не показват никаква податливост на среден отит, делецията на *Vr1fa1* при мишки, носещи *Evi1 Junbo* вариант, води до удебеляване на лигавицата на средното ухо и увеличаване отлагането на колаген. Загубата на *Tgif1*, който кодира *TGIF1*, води до среден отит с излив, придружено от удебеляване на лигавицата на средното ухо, увеличаване на популацията на *goblet cell*, повишени нива на *TNF-α* и *IL-1β* в течността в средното ухо и кондуктивна загуба на слуха при мишки. Според *Carpinelli et al.* по подобен начин хаплонедостатъчността за *Ets1* и *Fli1* при мишки води до краинофациални аномалии, включително по-малка кухина на средното ухо и срастване на слуховите костици със стените ѝ. Освен това, *Fli1* и *Ets1* мутантни мишки имат увреждане на слуха, а лигавицата на средното им ухо е инфилтрирана от провъзпалу-

телни клетки, което предразполага към развитие на среден отит<sup>[2]</sup>.

### Human Candidate Gene-Based Studies

Кандидат-ген базирани проучвания за податливост към среден отит включват главно гени, асоциирани с вродения имунитет и възпаление. Те са проведени върху кохорти от цял свят и са идентифицирали над 100 алела, които предполагат чувствителност към остър отит. Идентифицираните гени принадлежат към различни сигнални каскади и процеси на развитието, включително имунен отговор и възпаление (*MBL2*, *TLR2*, *TLR4*, *CD14*, *FCGR2A*, *TGFB1* и *PAI1*); цитокини (*IL6*, *IL10*, *IL1A*, *IL1B*, *TNFA* и *IFNG*); тъканен клирънс (*SFPTA*, *SFTPA1*, *SFTPD*, *SLC11A1*, *MUC2*, *MUC5AC* и *MUC5B*); транскрипционна модуляция (*SMAD2* и *SMAD4*); химиочувствителност (*CX3CR1*); протеинова модификация (*CPT1A* и *FBXO11*); активност на каналите (*SCN1B*). Някои от тези гени, като *FBXO11*, са репликрани в няколко независими проучвания, които допълнително засилват тяхната роля за чувствителност към среден отит<sup>[2]</sup>.

*Patel et al.* предполагат, че полиморфизмите на *TNFα-308* и *IL-6-174* са свързани с повишен риск от чувствителност към възпаление на средното ухо и поставяне на тимпаностомични тръби, а фактори на околната среда като кърмене, могат да модифицират риска при полиморфни индивиди<sup>[9]</sup>. Проучванията на *McCormick et al.* доказват наличие на *IL-1β*, *IL-6* и *TNFα* в назофарингеалните секрети по време на ОИГДП, като повишените нива на *IL-1β* корелират с прехода от ОИГДП към остър гноен среден отит. В допълнение, авторите установяват връзка между рецидивиращ остър среден отит и полиморфизми в *TNFα-308*<sup>[10]</sup>.

### Genome-Wide Association Studies (GWASs)

Един от гените, изследвани за предразположеност към възпаление на средното ухо, е *FUT2*. Представлява човешки секреторен ген на хромозома 19q13.33. Протеинът, който кодира алфа-(1,2) фукозилтрансфераза, участва в експресията на *Lewis* и *ABO (H)* антигените на мукозния епител, чрез които бактериалните патогени се прикрепят. *FUT2* контролира повърхностната експресия на *A* и *B* антигените и техният прекурсор *H* антигена в мукозния епител<sup>[11]</sup>. Според базата данни на Genotype Tissue Expression (GTEx) те се експресират в слюнчените жлези, СЧТ, влагалещето и пикочния мехур. Въпреки това както в семейни, така и в цялостни геномни асоциативни проучвания (GWASs) се установява, че *FUT2* варианти са замесени в развитието на отит на средното ухо. *Santos-Cortez et al.* доказват, че *FUT2* се експресира временно в лигавицата на средното ухо по време на острия гноен отит. Авторският колектив заключава също, че честото срещане с.461G>A (p.Trp154\*; rs601338) и регките *FUT2* варианти водят до предразположение към среден отит, вероятно чрез модифициране на микробиома на средното ухо чрез регулиране на нивата на *A* антигена в епителните клетки<sup>[11]</sup>.

Преходната експресия на *Fut2* в лигавицата на средното ухо по време на острия гноен среден отит предполага, че механизмът, чрез който *FUT2* вариантите засягат средното ухо, както и по-ниските нива на *FUT2* поради nonsense варианти, се дължи на разграждане на протеина и/или редукция на експресията му. Тези констатации са в съответствие с функцията на *A*, *B* или *H* антигените като протеини, използвани от бактериите за

епително свързване. А антигенът се използва от специфични щамове *Lactobacilli* при свързване към чревната лигавица, докато щамовете на *Escherichia coli*, които експресират А-специфични адхезини, инфектират само индивиди с кръвна група А. Това е в съответствие с откритието за относително по-голямо изобилие от *Lactobacilli* и *Gammaproteobacteria* в средното ухо на носители на FUT2 р.Trp145. Интересното е, че вирусентни щамове на *Streptococcus pneumoniae* (честа причина за остър среден отит) използват тип I оперон за първично захващане към антигена на Lewis, което се регулира не само от FUT2, но и от FUT3 (MIM:111100). Това може да предполага, че несекреторният статус за хомозиготност за FUT2 р.Trp154\* може да намали инфектирането от други бактерии, но да засили предразположението към стрептококова инфекция (Фиг. 1 и 2).

Освен че повлиява бактериалната адхезия, е доказано, че несекреторният статус на FUT2 води до значително по-голяма лимфоцитна инфилтрация по време на инфекция. Взети заедно тези открития предполагат, че всеки FUT2 генотип може да предразположи към специфични бактериални инфекции, както и да бъде причина за очевидно противоречие с предишни констатации на GWAS, така че хетерозиготният генотип да придава чувствителност към бактерии, които са известни за хроничен среден отит и следователно повтарящи се ушни инфекции в детска възраст, докато хомозиготният генотип може да причини остър среден отит, напр. стрептококов, включително и рецидивиращ<sup>[11]</sup>. Генът alpha-2-macroglobulin-like-1 (A2ML1) кодира специфичен за средното ухо протеазен инхибитор MEspecific protease inhibitor с 41% идентичност и 59% сходство с alpha-2-macroglobulin

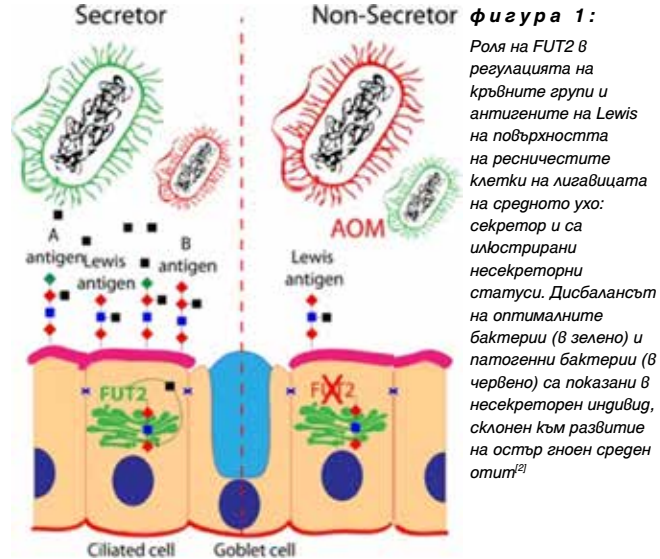
(A2M), възпалителен маркер на средното ухо и устната кухина. Редица редки A2ML1 варианти са асоциирани с чувствителност към среден отит при местни филипински, европейски и испано-американски деца<sup>[12]</sup>.

**MicroRNAs и среден отит**

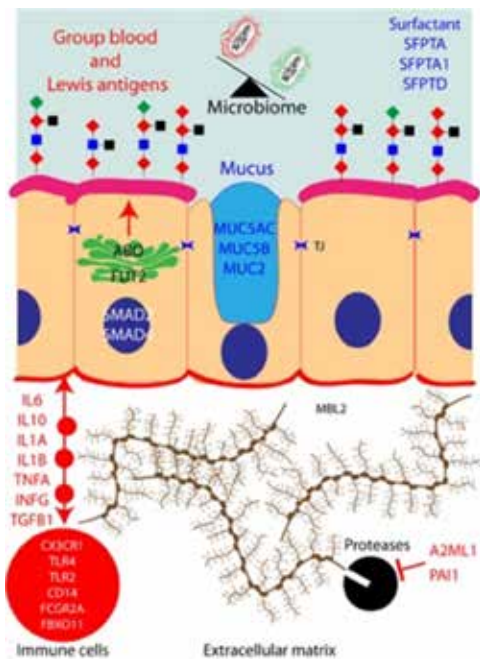
Има няколко публикувани доклада, предполагащи, че miRNA участват в патогенезата на средния отит. Song et al. идентифицират петнадесет miRNA от човешки епителни клетки от средното ухо, третирани с липополизахариди, които са част от клетъчна стена на грам-негативни бактерии. Предполагамите таргетни гени от тези miRNA участват в процесите на развитието, регулиране на клетъчния растеж, вродените имунни реакции, остри възпалителни реакции, IκB kinase/NFκB каскада, активиране на компонента, клетъчната комуникация и клетъчната диференциация. През 2018 г. Val et al. откриват miRNAs при пациенти с хроничен среден отит с излив и идентифицират пет miRNAs (miR-378a-3p + miR-378i, miR-200a-3p, miR-378g, miR30d-5p и miR-222-3p), които са били значително индуцирани в екзосоми от човешки епителни клетки на средното ухо, изложени на NTHi лизати, за всички от които е известно, че са свързани с вродения имунитет гени. Следователно, идентифицирането на miRNA целеви гени и техните пътищата по веригата, биха предоставили нови прозрения за средния отит<sup>[12]</sup>.

**Заключение**

Средният отит е многофакторно заболяване, като ролята на генетичните фактори в патогенезата му е доказана в редица проучвания. Предвид високата честота на заболяването и нарастващата антибиотична резистентност, информа-



**Фигура 1:** Роля на FUT2 в регулацията на кръвните групи и антигените на Lewis на повърхността на ресничестите клетки на лигавицата на средното ухо: секретор и са илюстрирани несекреторни статуси. Дисбалансът на оптималните бактерии (в зелено) и патогенни бактерии (в червено) са показани в несекреторен индивид, склонен към развитие на остър гноен среден отит<sup>[2]</sup>



**Фигура 2:** Протезни пътища, допринасящи за възпаление на средното ухо при хора: хипотетична мрежа от човешки протеини в лигавицата на средното ухо, които имат връзка с развитието на среден отит. Когато тези протеини са дисфункционални поради генетични варианти, свързани със среден отит, те биха могли да окажат влияние върху микробиота на кухината на средното ухо<sup>[2]</sup>

цията от генетичните изследвания при среден отит предоставят нови възможности за ефективна диагностика и развитие на таргетна терапия, насочена към специфичната етиология на това заболяване. ■

**Книгопис:**

Книгописът е на разположение в редакцията.