

На правах рукописи

**БУРЛАКОВА
Ксения Юрьевна**

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА
И ЭКССУДАТИВНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ**

3.1.3. – Оториноларингология (медицинские науки)

**Автореферат
диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва - 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская Медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Карпова Елена Петровна**

Научный консультант:

доктор медицинских наук **Гуров Александр Владимирович**

Официальные оппоненты:

Ивойлов Алексей Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий оториноларингологическим отделением ГБУЗ «ДГКБ им. Г.Н. Сперанского ДЗМ».

Юнусов Аднан Султанович - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заместитель директора по детству ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства.

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ.

Защита диссертации состоится «05» апреля 2022 года в 10.00 часов на заседании Диссертационного совета 21.3.054.03 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава РФ по адресу: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38 и на сайте ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России: <http://www.rmapo.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертационной работы

В настоящее время сочетанная воспалительная патология лимфоглоточного кольца и экссудативного среднего отита (ЭСО) в педиатрической практике продолжает оставаться актуальной проблемой. Число таких больных не имеет тенденции к снижению [А.Ю. Ивойлов, В.В. Яновский, 2016; Н.А. Милешина, 2009; N.Yang, 2020]. Диагностика и тактика ведения детей с хроническим аденоидитом (ХА) и ЭСО, вызывает много споров. Известно, что не диагностированный вовремя ЭСО и несвоевременно начатое лечение, угрожает развитием тугоухости по кондуктивному типу [С.Я. Косяков, 2020; Т. Els, 2018; О. Durgut, 2019; N. Yang, 2020], возникновению осложнений, а также снижает качество жизни этих детей и их родителей [О. Durgut, 2019; R.E. Walker, 2019].

Несмотря на существующие работы, до конца остается не изучена значимость вирусно-бактериальных ассоциаций, заселяющих слизистую оболочку носоглотки и барабанную полость, в развитии ХА и ЭСО, что требует дальнейшего изучения.

Нерациональное лечение ХА и ЭСО ведет к серьезным нарушениям микробиома слизистой оболочки носоглотки и полости среднего уха, что приводит к необратимым последствиям и способствует хронизации процесса [М.К. Park, 2018; N.M. Poole, 2019]. Учитывая имеющийся высокий риск развития вероятных осложнений после оперативного вмешательства, дискуссионным остается вопрос сроков проведения консервативного и хирургического лечения [R. Eraud, 2019; J. Sun, 2019; N. Yang, 2020].

Таким образом, широкая распространенность ХА и ЭСО, отсутствие систематизированных данных о роли вирусно-бактериальных ассоциаций в развитии ХА и ЭСО, недостаточная эффективность существующей терапии, необходимость разработки персонализированного подхода к комплексной современной диагностике, позволяющей обосновать этапность лечения, обуславливает необходимость проведения данного исследования.

Степень разработанности темы диссертации

Несмотря на существующие работы, посвященные ХА и ЭСО у детей, до конца остается не изучена значимость вирусно-бактериальных ассоциаций, заселяющих слизистую оболочку

носоглотки и барабанную полость, в развитии ХА и ЭСО. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение структуры микробиоты, колонизирующей слизистую оболочку носоглотки у детей с ХА, и ее влияния на развитие ЭСО. С развитием и внедрением новых методов диагностики в литературе появились данные, свидетельствующие о наличии вирусно-бактериальных ассоциаций в экссудате полости среднего уха [R.E. Walker, 2019]. Метагеномные высомолекулярные методы диагностики в настоящее время позволяют анализировать целые смешанные бактериальные сообщества (микробиом), заселяющие полость среднего уха и слизистую оболочку носоглотки у пациентов с ХА и ЭСО [R. Marsh, 2020]. Однако в современной литературе практически отсутствуют публикации, содержащие информацию о видовой структуре, межвидовых ассоциациях и характере колонизации слизистой оболочки носоглотки детей в норме и в условиях ЭСО.

Анализ отдаленных результатов хирургического лечения – тимпаностомии показал развитие частых осложнений: атрофическое рубцевание барабанной перепонки, миринго- и тимпаносклероз барабанной перепонки, стойкая перфорация, образование грануляционных тканей в барабанной полости и развитие хронического отита [L. Siggaard, 2019; J. Tao, 2020]. Учитывая имеющийся высокий риск развития вероятных осложнений после оперативного вмешательства, актуальна разработка и научное обоснование комплексной современной диагностики, позволяющей разработать индивидуальную этапную лечебную тактику при ХА и ЭСО в детском возрасте. Это положение изложено и в клинических рекомендациях ряда стран [R. Epaud, 2019; J. Sun, 2019; N. Yang, 2020]. Существующие методы консервативного лечения ХА и ЭСО недостаточно эффективны, что требует их совершенствования. В настоящее время активно изучают возможность использования экзогенного лизоцима в качестве терапевтического средства при лечении лор-патологии воспалительного генеза [M. Behbahani, 2018; S. Ragland, 2018; R. Epaud, 2019; J. Sun, 2019]. Спорным остается вопрос длительности выжидательной тактики и своевременности хирургического вмешательства. Из хирургических вмешательств наиболее часто применяют шунтирование барабанной полости и аденотомию. Однако остается дискуссионным вопрос этапности

проведения этих методов лечения (одномоментном или последовательном) [R.M. Rosenfeld, 2017; J. Wang, 2018; J. Tao, 2020].

Таким образом, необходимо разработать персонализированный диагностический алгоритм ведения ХА и ЭСО у детей с учетом особенностей микробиома слизистой оболочки носоглотки и полости среднего уха, что позволит определять тактику персонализированного лечения детей с указанной патологией.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом.

Задачи исследования

1. Изучить долю детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом в практике лор-врача стационара.
2. Описать спектр микроорганизмов, колонизирующих слизистую оболочку носоглотки и полости среднего уха у детей с ХА и ЭСО, методом ПЦР и полногеномного секвенирования NGS микробиоты и оценить наличие возможной корреляции между микробиотой слизистой оболочки носоглотки и полости среднего уха.
3. Выявить клинические особенности течения ХА и ЭСО, в зависимости от структуры микробного пейзажа.
4. Разработать и обосновать комплексный диагностический алгоритм, позволяющий определить этапную лечебную тактику ведения детей с ХА и ЭСО.
5. Оценить клиническую эффективность и безопасность разработанного комплексного этапного алгоритма лечения детей с ХА и ЭСО, включая консервативное и хирургическое лечение.

Научная новизна результатов диссертационного исследования

Впервые с применением молекулярно-генетических методов исследования (полногеномное секвенирование NGS микробиоты) изучен характер микробиоты слизистой оболочки носоглотки и полости среднего уха у детей с ХА и ЭСО. Установлено наличие корреляции между видовым составом микроорганизмов, колонизирующих слизистую оболочку носоглотки и обнаруженных в экссудате среднего уха у детей с ХА и ЭСО, что позволяет разработать эффективную персонализированную лечебную тактику с микробиоценозосберегающим компонентом.

Впервые разработан диагностический алгоритм, включающий

рабочую шкалу, позволяющую определить этапность лечебной тактики введения детей с ХА и ЭСО.

Выявлены клинические признаки заболевания в зависимости от структуры микробного пейзажа. В результате проведенного полногеномного секвенирования, установлено, что индигенные микроорганизмы обеспечивают колонизационную резистентность слизистой оболочки носоглотки, формируя устойчивость к чрезмерному росту патогенных микроорганизмов.

Установлено, что уменьшение родового разнообразия микроорганизмов может свидетельствовать о развитии дисбиотических и воспалительных процессов в слизистой оболочке.

Установлено, что у детей с ХА и ЭСО имеется низкое общее родовое разнообразие бактериальных микроорганизмов и высокая частота присутствия бактерий родов *Haemophilus*, *Moraxella*, *Staphylococcus* и *Pseudomonas* в носоглотке, что является предрасполагающим фактором для развития хронического воспаления. В то же время, более высокая частота присутствия бактерий родов *Corynebacterium*, *Lactococcus*, *Flavobacterium* характеризуется меньшей вероятностью развития ХА и ЭСО, что подтверждает необходимость комплексного лечения ХА и ЭСО с биоценозосберегающим компонентом.

Доказано, что включение мурамидазы в схему комплексного консервативного лечения детей с ХА и ЭСО, обуславливает регресс клинической симптоматики и способствует сохранению родового разнообразия микроорганизмов, вегетирующих на слизистой оболочке носоглотки, препятствуя развитию дисбиотических изменений на слизистой оболочке носоглотки.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы

Разработан комплексный диагностический алгоритм тактики ведения ХА и ЭСО, включающий оценку факторов риска, оценочную шкалу субъективных и объективных данных, микробиологическое исследование методом ПЦР и полногеномного секвенирование NGS, что позволяет определить персонализированный подход к лечению детей с сочетанной патологией.

Включение мурамидазы в состав комплексного консервативного лечения детей с ХА и ЭСО обеспечивает доминирование индигенных микроорганизмов в структуре микробного пейзажа

слизистой оболочки носоглотки, предотвращая дисбиотические изменения, а также повышает клиническую эффективность консервативного лечения и позволяет сократить количество хирургических вмешательств.

Доказано, что при выборе хирургического лечения более эффективным является проведение одномоментно тимпаностомии с аденотомией, по сравнению с проведением только аденотомии, у детей с ХА и ЭСО.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Доказано, что у детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом наиболее часто выявляются вирусно-бактериальные ассоциации. Согласно результатам, установлена высокая корреляционная связь между *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria* ($R_s = 0,93$; $p = 0,006$); между *Moraxella* и аденовирусом ($R_s = 0,83$; $p = 0,02$); выявлена умеренная корреляционная связь между *Streptococcus pneumoniae* и риновирусом ($R_s = 0,41$; $p = 0,04$); выявлена умеренная обратная корреляционная связь между *Lactococcus* и *Streptococcus pneumoniae* ($R_s = - 0,44$; $p = 0,02$). Количественные и качественные изменения видового состава микробиоты слизистой оболочки носоглотки и полости среднего уха приводят к дисбиотическим нарушениям и являются причиной формирования хронического аденоидита и экссудативного среднего отита.

2. Разработанная рабочая шкала, включающая оценку факторов риска развития сочетанной патологии, оценку субъективных и объективных данных, микробиологического исследования, позволяет определить этапность индивидуальной лечебной тактики введения детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом с применением на этапе консервативного лечения мурамидазы, что клинически эффективно, безопасно и способствует доминированию индигенных микроорганизмов в структуре микробного пейзажа слизистой оболочки носоглотки, что позволяет в целом повысить эффективность лечения и сократить количество хирургических вмешательств. Установлено, что при выборе хирургического лечения детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом способ одномоментного проведения аденотомии и тимпаностомии наиболее эффективен.

Апробация диссертационной работы

Проведение диссертационной работы по данной теме рассмотрено и одобрено Комитетом по этике научных исследований (Протокол №13 от 13 декабря 2016 года) и Научной проблемной комиссией (Протокол №1 от 16 января 2017 года) ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Тема диссертации утверждена Ученым советом педиатрического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол № 2 от 14 февраля 2017 года).

Апробация результатов диссертационной работы состоялась 21 июня 2021 года на совместном заседании кафедр детской оториноларингологии имени профессора Б.В. Шеврыгина и оториноларингологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, сотрудников отделения оториноларингологии ГБУЗ ДГКБ им З.А. Башляевой ДЗМ (протокол № 09/2021 от 21.06.2021).

Основные положения диссертационной работы были представлены в виде научных докладов на следующих научных мероприятиях: V Конференция по детской аллергологии и иммунологии для практикующих врачей АДАИР (18-19 ноября 2016 года, Москва); XV Московская научно-практическая конференция “Фармакологические и физические методы лечения в оториноларингологии (17-18 мая 2017 года, Москва); XVI Российский конгресс оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии» (14-15 ноября 2017 года, Москва); XVI Московская научно-практическая конференция “Оториноларингология: традиции и современность “Фармакологические и физические методы лечения в оториноларингологии” (30-31 мая 2018 года, Москва); Пленум правлений научно-практических обществ оториноларингологов и педиатров Московской области (06 сентября 2018 года, Москва); XVII Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии (22-24 октября 2018 года, Москва); II Всероссийский Конгресс Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России (21-23 ноября 2018 года, Сочи); Международный подход для врачей педиатрического профиля. Банальные ситуации, неординарные решения в педиатрической практике (25 марта 2019 года, Москва); VIII St-Petersburg Forum otorhinolaryngology Russia (23-25 апреля 2019 года, Санкт-Петербург

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Количество пациентов (174), включенных в исследование, является достаточным для получения достоверных результатов. При проведении диссертационной работы использовались современные и актуальные методы диагностики (эндоскопический осмотр полости носа и носоглотки, ПЦР в режиме real time, полногеномное секвенирование NGS). Статистическая обработка выполнялась на основании полученной базы данных в программе Statistica 10.0 (StatSoft ink., USA) с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни для независимых выборок, рангового критерия Уилкоксона, непараметрического корреляционного анализа Спирмена.

Внедрение результатов диссертационной работы

Результаты исследования применяются в работе оториноларингологического отделения ГБУЗ ДГКБ им З.А. Башляевой ДЗМ (Акт внедрения результатов диссертационной работы в практику от 2020г). Результаты диссертационной работы добавлены в учебные программы циклов профессиональной переподготовки врачей-специалистов повышения квалификации врачей-оториноларингологов, в основную профессиональную образовательную программу высшего образования – программу подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.58 – Оториноларингология (Акт внедрения результатов диссертационной работы в учебный процесс от 2020г).

Научные публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, из них в журналах, рецензируемых в ВАК – 6 научных работ.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по данной теме, составлен дизайн исследования, поставлена цель и задачи исследования, выполнен набор пациентов, а также разработаны первичные учетные документы и проведено специальное клинико-инструментальное, эндоскопическое обследование детей и забор материала для лабораторного исследования. Полученные результаты в ходе работы подвергнуты статистическому анализу и описаны в выводах, практических рекомендациях, подана заявка на патент. Результаты проведенной

диссертационной работы отражены автором в публикациях и доложены на научных конференциях.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационная работа «Совершенствование методов диагностики и лечения детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом» соответствует паспорту специальности 3.1.3. – Оториноларингология (медицинские науки), и области исследования п.2 – «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний», так как направлена на изучение микробиоты слизистой оболочки носоглотки и барабанной полости у детей с ХА и ЭСО, что позволяет обосновать план лечения детей с ХА и ЭСО.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа изложена на 132 страницах машинописного текста, иллюстрирована 17 рисунками и 31 таблицей. Список литературы содержит 58 отечественных и 143 зарубежных источника.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

Исследование выполнено на кафедре детской оториноларингологии ФГБОУ ДПО Российской Медицинской Академии Непрерывного Профессионального образования Минздрава России (зав каф. – проф. Е.П.Карпова), находящейся на базе ДГКБ им З.А. Башляевой. Лабораторные методы исследования проводили на базе ФБУН Центрального Научно Исследовательского Института Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Предметом исследования были поиск факторов риска развития ХА и ЭСО, и изучение микробиоты слизистой оболочки носоглотки и барабанной полости, которые учитывались в диагностическом алгоритме.

Объектом исследования явились 174 детей с ХА и ЭСО в возрасте от 3 до 14 лет. Консервативное лечение проводили 81 ребенку: основная группа – 41 чел., контрольная - 40 чел.; хирургическое лечение проводили 93 чел. с ХА и ЭСО, из них основная группа – 54 чел. и контрольная – 39 чел. С целью отбора пациентов для исследования разработаны критерии включения и

исключения. Критерии включения: дети обоего пола в возрасте от 3 до 14 лет с диагнозом хронический аденоидит и экссудативный средним отитом, имеющие подписанное родителями или законным представителем добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: хронический гнойный средний отит, наличие сформированного ретракционного кармана барабанной перепонки, течение ЭСО более 2х лет, адгезивный средний отит, осложненные формы ОСО, острая воспалительная патология верхних дыхательных путей на момент первичного осмотра, тяжелые соматические, онкологические и психоневрологические заболевания, органная патология, генетические синдромы и пороки развития, доброкачественные новообразования ротоглотки, носоглотки и полости среднего уха, СОАС тяжелой степени; дети, перенесшие оперативное вмешательство на ротоглотке, носоглотке и на среднем ухе в анамнезе, отказ родителей или законного представителя ребенка подписать добровольное информированное согласие на участие в исследовании, а также не соблюдение рекомендованных схем лечения.

Исследование включало: ретроспективную и проспективную части (в период с 2015-2018гг. нами было обследовано 174 детей с ХА и ЭСО (114 мальчик и 60 девочек) в возрасте от 3х – 14 лет.

Общая характеристика больных и методов исследования

Работа включала две части за период с 2015 по 2018 годы:

1 часть - Ретроспективное исследование

Для изучения доли детей с ХА и ЭСО в практике лор врача стационара проведен анализ 15172 историй болезни детей, находившихся на стационарном лечении в детском лор отделении ДГКБ им З.А. Башляевой за 4 года (с 2015г по 2018 год).

2 часть – Проспективное исследование

Нами было проведено обследование и лечение 174 детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом, (114 мальчиков и 60 девочек) в возрасте от 3 до 14 лет.

Ретроспективное исследование

Согласно полученным данным, число госпитализированных детей в ЛОР отделение ДГКБ им З.А.Башляевой с 2015 по 2018 годы составило 15172 человек, из них со средним отитом – 3817 (25,1%) детей, при этом 809 (21,2%) детей с ЭСО. Доля детей с ХА, согласно

результатам нашего исследования, составила 46% от общего количества госпитализированных детей с 2015 по 2018 годы. Доля детей с ЭСО составила 5,3% от общего количества госпитализированных детей с 2015 по 2018 годы; и 25,1% от числа пациентов с различными заболеваниями уха, что подтверждает высокую актуальность проблемы ЭСО в детском возрасте. При этом выявлено, что в 93% случаев ЭСО сопутствовал ХА.

Таким образом, выявлена высокая распространенность сочетанной патологии ХА и ЭСО у детей, госпитализированных в стационар на примере многопрофильного стационара г. Москвы - детской больницы им. З.И. Башляевой.

Перспективное исследование

Нами было проведено обследование и лечение 174 детей с ХА и ЭСО (114 мальчик и 60 девочек) в возрасте от 3х – 14 лет, обратившихся за ЛОР-помощью в приемное отделение или госпитализированных в Лор-отделение ДГКБ им З.А.Башляевой.

Всех пациентов разделили на 3 возрастные группы, согласно международной возрастной периодизации: 1 группа (3-6 лет) 89 чел; 2 группа (7-10 лет) 53 чел; 3 группа (11-14 лет) 32 чел.

На основании полученных данных, выявлено, что наиболее часто ХА и ЭСО выявлен у детей дошкольного возраста с 3 до 6 лет. При этом количество мальчиков больше, чем девочек в 1ой группе (3-6 лет), в то время как в 3 группе (старше 11 лет) мальчиков и девочек было одинаковое количество. Это согласуется с данными других авторов (Милешина Н.А.Б 2014; Bhargava R, 2014; Schilder, 2016).

Нами был разработан диагностический алгоритм включающий:

1. Анамнестический этап;
2. Клинический этап, включающий оценку жалоб (оценка жалоб родителей и ребенка согласно разработанной рабочей шкале: жалобы на затруднение носового дыхания, характер отделяемого из носа, жалобы на снижение слуха, на ощущение заложенности в ушах, наличие клинических признаков синдрома обструктивного апноэ сна (храп, крик при пробуждении); данные объективных методов исследования; данные аудиометрия и тимпанометрия
3. Лабораторный этап: Микробиологическая диагностика мазков из носоглотки методом real-time ПЦР и полногеномного секвенирования NGS микробиоты слизистой оболочки носоглотки и экссудата.

Лабораторное исследование было проведено на базе ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Исследование проводили согласно приказу Минздрава СССР от 22.04.1985 N 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Всем детям с ХА и ЭСО, включенным в исследование, до начала лечения проводили микробиологическое исследование отделяемого из носоглотки. Взятие мазка проводили сухим стерильным тупфером Transwab с тонким удлинённым тампоном Σ -Swab®, извлеченным из индивидуальной упаковки. Тупфер со специальным защитным проводником вводили трананазально, не касаясь кожи и слизистой оболочки полости носа, носовых раковин и перегородки носа, доводили до слизистой оболочки носоглотки и удаляли тем же путем. После сбора материала рабочую часть зонда с тампоном погружали в пробирку с «Транспортной средой для хранения и транспортировки респираторных мазков». Конец зонда с тампоном отламывали в пробирку и плотно ее закрывали. Забор экссудата осуществляли интраоперационно: после обработки кожи слухового прохода и барабанной перепонки р-ром антисептика был произведен стерильной иглой разрез барабанной перепонки, затем стерильным шприцем 2,0 мл с иглой был забран экссудат из барабанной полости и помещали в пробирку с «Транспортной средой для хранения и транспортировки» и плотно ее закрывали.

Определение бактериальных и вирусных возбудителей (РС-вирус, метапневмовирус, вирус парагриппа, риновирус, аденовирус, коронавирус, бокавирус и энтеровирус) проводили в лаборатории Научного Исследовательского Института Эпидемиологии методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продукта реакции в режиме «реального времени» (Real-time PCR) на амплификаторе Rotor-GeneQ фирмы QIAGEN (Германия) с использованием тест-систем производства фирмы ООО «Интер Лаб Сервис» (Россия): комплект реагентов для выделения РНК/ДНК из клинического материала «РИБО-сорб», комплект реагентов для обратной транскрипции (получение ДНК на матрице 40 РНК) «РЕВЕРТА-L» и набор реагентов серии «Мульти Прайм» для выявления возбудителей острых респираторных вирусных инфекций человека Ампли Сенс ОРВИ-скрин-FL.

Выбор праймеров для постановки молекулярно-генетических тестов проводили согласно литературным данным по частоте встречаемости микроорганизмов бактериальной и вирусной природы при указанной патологии.

Метагеномные исследования, в том числе и исследования структуры микробиомов, выполняли с помощью анализа гена прокариот 16S рРНК: **1 этап - Выделение ДНК** из образцов мазков носоглотки и экссудата из среднего уха производили с помощью **DNeasy-Blood&Tissue Kit** (Qiagen); **2 этап – ПЦР** для наработки фрагментов генов 16S рРНК ставили с определенных праймеров; **3 этап - Секвенирование и анализ данных.**

Из полученных в ходе ПЦР продуктов формировали эквимольные пулы, которые секвенировали на приборах Illumina MiSeq и HiSeq 1500. Анализ данных высокопроизводительного секвенирования проводили путем картирования прочтений (ридов) секвенатора на базу данных 16S РНК SILVA (версия 132, обновление - апрель 2018, <https://www.arb-silva.de/>) с помощью программы bowtie2 (версия 2.3.4.3) и последующего анализа распределения прочтений по организмам с помощью пакета программ samtools (версия 1.6) и специально разработанного программного обеспечения (скриптов). Идентификацию организмов проводили до рода микроорганизма.

Оценку клинической эффективности проводили на 10 день, через 1, 3, 6 месяцев на основании субъективных и объективных данных (тимпанометрии и аудиометрии). Катамнестическое наблюдение детей проводили в течение 12 месяцев.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью компьютерной программы Statistica 10.0, с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Динамику течения заболевания в ходе лечения оценивали с помощью рангового критерия Уилкоксона. Проверку нормальности распределения в тесте Шапиро-Уилка осуществляли при выбранном уровне значимости $< 0,05$. Для оценки достоверности различий между сравниваемыми совокупностями по номинальным показателям были использованы непараметрические критерии согласия: χ^2 -квадрат, а также точный критерий Фишера для малых частот. Анализ соответствия микрофлоры в среднем ухе и носоглотке проводили при помощи критерия **Вилкексона** для зависимых групп. Также проведен непараметрический корреляционный анализ Спирмена для оценки

связи между исследуемыми количественными и порядковыми признаками в группах. Связи по номинальным показателям оценивали с помощью коэффициентов сопряженности.

Результаты исследования

При анализе факторов риска выявлено, что у 109(63%) матерей установлена патология беременности, чаще всего гестоз; у 75(43%) матерей пациентов роды проходили путем кесарева сечения, а у 98 (56%)-самостоятельные; 123(71%) детей находились на искусственном вскармливании, 29(17%) - на смешанном, а 22(12%) - на естественном; вредные привычки родителей – курение у 121 (69,5%) детей, 122(70%) детей посещают детские дошкольные и школьные учреждения.

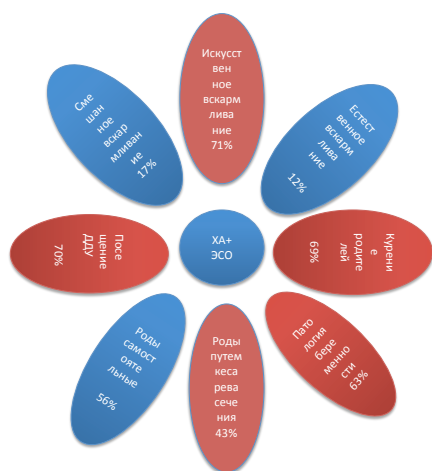


Рисунок 1. Факторы риска формирования ЭСО у детей с ХА.

Таким образом, при анализе анамнестических данных выявлены наиболее значимые факторы риска для формирования ХА и ЭСО. При анализе клинических данных выявлены наиболее частые жалобы детей и их родителей: затруднение носового дыхания, которое встречалось у 168(97%) детей, слизисто-гнойное отделяемое из носа - наблюдалось у 141(82%) детей, клинические проявления СОАС (храп, крик при пробуждении) – у 30(17%) детей, гнусавость – у 115(66%) детей, снижение слуха – у 155(90%) детей, ощущение заложенности в ушах – у 139(80%) детей.

Согласно данным объективных методов исследования, установлено, что наиболее часто диагностируется 2 степень гипертрофии аденоидов в группе 3-6 лет и 7-11 лет.

Далее разработали рабочую шкалу для определения этапности лечебной тактики введения детей с ХА и ЭСО. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Рабочая шкала для определения тактики лечения детей с ХА и ЭСО.

Критерий	Значение	Балл
Субъективные данные		
Затруднение носового дыхания	ВАШ	0 – 5
Снижение слуха	ВАШ	0 – 5
Ощущение «заложенности в ушах»	ВАШ	0 – 5
Гнусавость	ВАШ	0 – 5
Слизисто-гнойное отделяемое из носа	ВАШ	0 – 5
Факторы риска		
Искусственное вскармливание	Нет	0
	Да	1
Посещение ДДУ	Нет	0
	Да	1
Курение родителей	Нет	0
	Да	1
Гестоз во время беременности	Нет	0
	Да	1
Роды путем кесарева сечения	Нет	0
	Да	1
Отягощенный аллергоанамнез	Нет	1
	Да	0
Сопутствующая патология ЖКТ (ГЭРБ)	Нет	1
	Да	0
Объективные данные		
Тимпанометрия	Тип С	1
	Тип В	2
Аудиометрия	1 степень	1
	2 степень	2
	3 степень	3
Длительность заболевания	< 3 месяцев	0
	> 3 месяцев	2

Рабочая шкала включала: оценку факторов риска, субъективных данных, результатов объективных методов исследования, наличие сопутствующей патологии. Для оценки субъективных данных предлагали родителям и детям заполнить анкету, согласно которой оценивали степень выраженности субъективных симптомов в баллах (6-бальная Визуально-Аналоговая Шкала): 0-отсутствие, 1–непостоянный в течение суток, 2–слабо выражен, 3–умеренно выражен, 4–выраженный, 5–сильно выражен.

На основании полученных данных рабочей шкалы определяли лечение детей с ХА и ЭСО. Если сумма баллов составляла менее 19 баллов, то назначали консервативное лечение; если сумма – более 19 баллов, то хирургическое лечение. Дети с установленной сопутствующей патологией ЖКТ и с отягощенным аллергоанмнезом были отправлены на консультации к соответствующим специалистам (гастроэнтеролог и аллерголог). При совместной консультации решали вопрос о необходимости консервативного или

хирургического лечения. При возможности на первом этапе проводили консервативную терапию и только при отсутствии эффекта проводили хирургическое лечение.

По результатам комплексного микробиологического исследования методом ПЦР в режиме real-time отделяемого со слизистой оболочки носоглотки у всех больных с ХА и ЭСО (n=174) установлено, что наиболее часто - в 52(30%) случаях, встречались различные по составу вирусно-бактериальные ассоциации микроорганизмов. Вирусный характер течения процесса был выявлен в 34(19,6%), бактериальный характер - в 25(15%), при этом в 59 (33,9%) случаев присутствия микроорганизмов не было выявлено ни одним из методов.

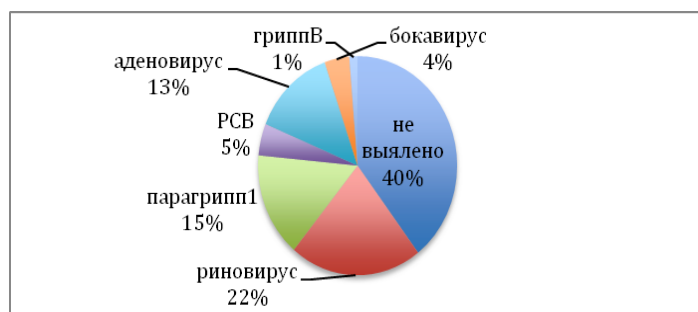


Рисунок 2. Частота встречаемости различных вирусных патогенов у детей с ХА и ЭСО методом ПЦР в режиме real-time (n=174).

В 45(25,9%) случаях были выделены ассоциации из двух микроорганизмов, в 12(6,9%) - трех микроорганизмов, в 58(33,3%) - была выделена монобиота, причем вирусные патогены преобладали в структуре данных ассоциаций.

Результаты полногеномного секвенирования NGS микробиоты

Следующим этапом нашего исследования явилось сравнение полученных результатов качественного состава микроорганизмов, колонизирующих слизистую оболочку носоглотки со спектром микроорганизмов, колонизирующих полость среднего уха у детей с ХА и ЭСО. На рисунках 3 и 4 представлены результаты.

Рисунок 3. Видовой состав индигенных микроорганизмов бактериальной природы, выявленных по результатам комплексного метагеномного секвенирования NGS микробиоты отделяемого из носоглотки и в экссудате полости среднего уха у пациентов с ХА и ЭСО (n=174).

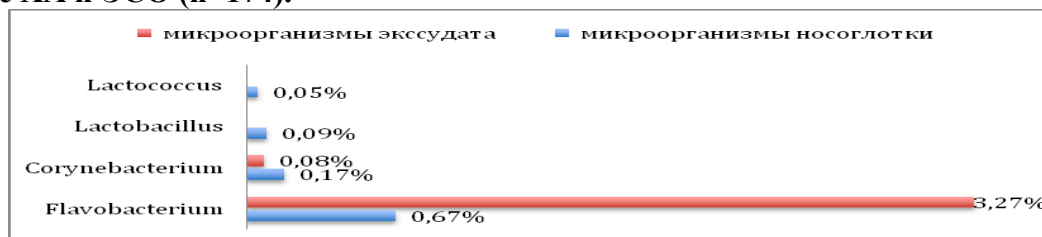
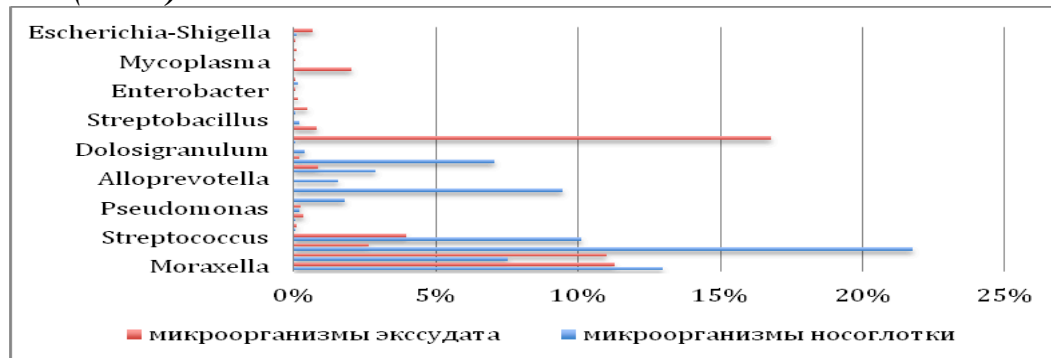


Рисунок 4. Видовой состав транзитных микроорганизмов бактериальной природы, выявленных по результатам комплексного метагеномного секвенирования NGS микробиоты из носоглотки и экссудата полости среднего уха у пациентов с ХА и ЭСО (n=174).



Следующим этапом провели сравнительный анализ микробиоты слизистой оболочки носоглотки и экссудата полости среднего уха. С этой целью использовали ранжированный метод сравнения. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Связь видового состава микробиоты слизистой оболочки носоглотки и микробиоты экссудата полости среднего уха у детей с ХА и ЭСО (n=174)

Экссудат / Слизистая оболочка носоглотки	Veillonella	Flavobacterium	Enhydrobacter	Novosphingobium	Moraxella	Escherichia (Shigella)	Staphylococcus	Enterococcus
Prevotella								R=0,84
Dolosigranulum		R=0,79				R=0,64	R=0,89	
Moraxella		R=0,67		R=0,63				
Fusobacterium		R=0,68				R=0,69	R=0,59	
Alloprevotella						R=0,59	R=0,6	
Veillonella			R=0,67					
Neisseria			R=0,64					
Corynebacterium	R=-0,67							
Flavobacterium				R=-0,65				
Enhydrobacter								R=-0,59

Проведенное исследование свидетельствует о тесной корреляционной связи между микробиотой, колонизирующей слизистую оболочку носоглотки, и микробиотой полости среднего уха. При анализе полученных данных установлено, что выраженность клинических проявлений ХА и ЭСО коррелирует с дисбиотическими изменениями микробиоты слизистой оболочки носоглотки.

После проведения предложенного диагностического алгоритма разработана этапная лечебная тактика.

Результаты лечения

В ходе нашего исследования дети, которым показано консервативное лечение, были разделены методом рандомизации на 2 группы:

1 группа основная (41 чел)– дети с установленным диагнозом ХА и ЭСО, которым добавляли в традиционную схему лечения препарат мурамидазы в возрастной дозировке: (от 3 - 7 лет по 20 мг 3 раза в день; от 7-12 лет по 20 мг 4 раза в день; старше 12 лет по 40 мг 3 раза в день. Курс лечения 8 дней, при необходимости (при каждом обострении ХА и ЭСО) курс повторяли в течение года.

2 группа контрольная (40 чел) – дети с установленным диагнозом ХА и ЭСО, которым проводили консервативное традиционное лечение.

Анализируя полученные субъективные данные, нам удалось установить определенную динамику клинической эффективности проводимой терапии на 10 день, через 1, 3 и 6 месяцев в обеих группах лечения, однако у детей 1 группы более быстрый и эффективный результат, результаты представлены на рисунке 5. Через 6 месяцев от начала лечения: снижение слуха сохранялось у 9 (21%) детей 1 группы, в то время как во 2ой группе у 26(65%) детей ($p=0,0004$); ощущение “заложенности” в ухе в 1 группе у 4(10%), а во 2 ой группе у 13(33%) детей ($p=0,01$);

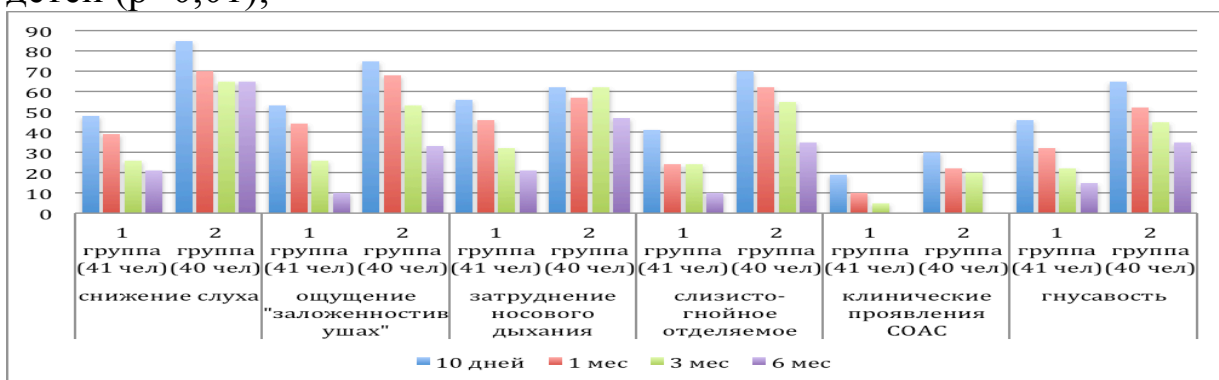


Рисунок 5. Результаты консервативного лечения пациентов с ХА и ЭСО, 1 и 2 группы.

Таблица 3.

Результаты акустической импедансометрии в сравниваемых группах.

Тип	1 группа (n=41)				2 группа (n=40)			
	первич	10 д	1 мес	6 мес	первич	10 д	1 мес	6 мес
Тип А		7(17%)	15(37%)	19(46%)*		5(12%)	10(25%)	11(27%)
Тип В	31(75%)	22(54%)	11(26%)	6(15%)	28(70%)	22(55%)	17(42%)	12(30%)
Тип С	10(15%)	12(29%)	15(37%)	16(39%)	12(30%)	13(33%)	13(32%)	17(43%)

*статистическая значимость $p<0,05$.

Таким образом через 6 месяцев от начала лечения детей с ХА и ЭСО более выраженная клиническая эффективность была отмечена у детей 1ой группы: тип А тимпанометрической кривой наиболее часто диагностировали в 1 группе у 19 (46%) детей ($p = 0,01$), по сравнению со 2ой группой – 11(27%).

Дети, прошедшие курс консервативного лечения с отсутствием положительной динамики или ухудшением результатов (18 детей), а также дети с ХА и ЭСО с суммой баллов >19 в зависимости от назначенного хирургического лечения разделены методом рандомизации на 2 группы.

1 группа (39 чел) – дети, которым выполнена только аденотомия

2 группа (54 чел) - дети, которым выполнена одномоментно аденотомия с тимпаностомией

Результаты оценки клинической эффективности представлены на рисунке 6. При анализе полученных субъективных данных, отмечали различия в динамике клинических симптомов у пациентов двух групп на 10 день, через 1, 3 и 6 месяцев от начала лечения, данные отображены на рисунке 9, при этом через 6 месяцев: снижение слуха сохранялось у 19 (48%) детей 1 группы, в то время как во 2ой группе только у 8 (15%) детей ($p=0,01$); ощущение “заложенности” в ухе в 1 группе - у 17(43%), а во 2 ой группе только у 7(13%) детей ($p=0,01$);

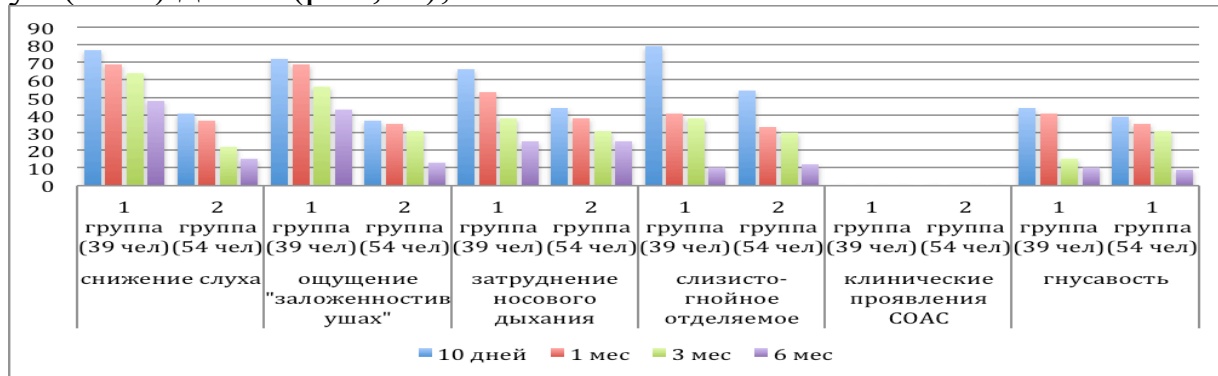


Рисунок 6. Результаты хирургического лечения пациентов с ХА и ЭСО 1 и 2 группы.

Таблица 4.

Результаты акустической импедансометрии в сравниваемых группах.

Тип	1 группа (n=39)			2 группа (n=54)		
	первич	1 мес	6 мес	первич	1 мес	6 мес
Тип А		15(38%)	11(28%)*		41(76%)	44(82%)
Тип В	27(69%)	10(25%)	12(31%)	45(83%)	6(11%)	4(7%)
Тип С	12(31%)	14(36%)	16(41%)	9(17%)	7(13%)	6(11%)

*статистическая значимость $p < 0,05$.

Отдаленные результаты проведенного лечения через 12 месяцев в наблюдаемых группах детей. Согласно полученным субъективным данным, отмечали: снижение слуха сохранялось у 16(41%) детей 1 группы, в то время как во 2ой группе - у 5(9%) детей ($p=0,01$); ощущение “заложенности” в ухе у 13(33%), а во 2 ой группе у 4(7%) детей ($p=0,01$); Таким образом, более выраженная клиническая эффективность была достигнута у детей 2 ой группы хирургического лечения, где более значимое уменьшение частоты регистрации основных симптомов ХА и ЭСО, по сравнению с 1ой группой.

По результатам импедансометрии после экструзии тимпаностомической трубки, через 12 месяцев от начала лечения тип А тимпанометрической кривой наиболее часто диагностировали во 2й группе у 48 (89%) детей ($p = 0,01$).

Таблица 5.
Результаты акустической импедансометрии в сравниваемых группах через 12 месяцев лечения детей с ХА и ЭСО.

Тип	1 группа (n=39)	2 группа (n=54)	
Тип А	16 (41%)	48 (89%)*	$p = 0,0001$
Тип В	13 (33%)	2 (4%)*	$p = 0,0002$
Тип С	10 (26%)	4 (7%)*	$p = 0,0113$

*статистическая значимость $p < 0,05$.

Таблица 6.
Сравнительная динамика результатов тональной пороговой аудиометрии в сравниваемых группах первоначально и через 12 месяцев лечения детей с ХА и ЭСО.

Степень тугоухости	1 группа (n=39)		2 группа (n=54)		
	первично	через 12 месяцев	первично	через 12 месяцев	
1 степень	9 (23%)	5 (13%)	9 (17%)	5 (9%)	$p = 0,5377$
2 степень	30 (77%)	16 (41%)	45 (83%)	2 (4%)*	$p = 0,0001$
3 степень	0	3 (7%)	0	1 (2%)	$p = 0,23$
норма	0	15 (38%)	0	46 (85%)*	$p = 0,0001$

Через 12 месяцев лечения выявили положительную динамику во всех группах, однако более выраженный результат достигнут у детей 2 группы ($p=0,0001$).

Таблица 7.
Результаты хирургического лечения детей с ХА и ЭСО (n=93).

Результаты	1 группа (n=39)	2 группа (n=54)	
Клиническая эффективность	25 (64%)	47 (87%)	$p = 0,0089$
Рецидив	14 (36%)	5 (9%)	$p = 0,0014$
Осложнение	-	2 (3,7%)	$p = 0,2246$

Таким образом, клиническая эффективность выявлена у детей 2 группы у 47(87%) детей, в то время как в 1 группе только у 25(64%) детей. Однако, во 2й группе зарегистрированы осложнения у 2 (4%)

детей такие как перфорация барабанной перепонки, требующая дальнейшего хирургического лечения – мирингопластики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ретроспективный анализ 15172 историй болезни детей с ХА и ЭСО, находившихся на лечении в лор отделении ДГКБ им З.А. Башляевой с 2015 по 2018 год, позволил выявить, что в 93% случаев ЭСО сопутствовал ХА. Это подтверждает высокую актуальность сочетания ХА и ЭСО в детском возрасте.

Проведено проспективное обследование и лечение 174 детей с ХА и ЭСО, включающее анализ факторов риска развития сочетанной патологии, оценку субъективных и объективных данных, а также микробиологическое исследование. Определено, что наиболее значимыми факторами риска в развитии ХА и ЭСО у детей являются: искусственное вскармливание, курение родителей, патология беременности, роды путем кесарева сечения и посещение детских дошкольных и/или школьных учреждений.

По результатам проведения микробиологического исследования методом ПЦР в real-time режиме слизистой оболочки носоглотки детей с ХА и ЭСО установлено, что наиболее часто встречались вирусно-бактериальные ассоциации у 52(30%) детей, вирусная моноинфекция у 33(19%) пациентов, бактериальные микроорганизмы у 26(15%) детей. Согласно результатам полногеномного секвенирования NGS микробиоты слизистой оболочки носоглотки, выявлена корреляционная связь между определенными возбудителями и клиническими проявлениями ХА и ЭСО: высокая корреляционная связь между присутствием *Streptococcus pneumoniae* ($R_s=0,77$; $p=0,00001$), аденовируса ($R_s=0,81$; $p=0,04$), *Haemophilus influenzae* ($R_s=0,51$; $p=0,01$) и снижением слуха; высокая корреляционная связь между присутствием бактерий рода *Pseudomonas* ($R_s=0,84$; $p=0,03$) и *Staphylococcus* ($R_s=0,84$; $p=0,03$) и обильным слизисто-гнойным отделяемым из носа; заметная корреляционная связь между присутствием аденовирусом ($R_s=0,53$; $p=0,007$) и затруднением носового дыхания.

Разработанная рабочая шкала, включающая оценку факторов риска развития ХА и ЭСО, субъективных и объективных данных, микробиологическое исследование, позволила определить этапную персонализированную лечебную тактику введения детей с ХА и ЭСО. Доказано, что включение препарата мурамидазы в состав комплекса

консервативного лечения клинически эффективно ($p < 0,05$), безопасно и способствует доминированию индигенных микроорганизмов в структуре микробного пейзажа слизистой оболочки носоглотки. Доказано, что при выборе хирургического лечения более эффективно проведение тимпаностомии, выполненной одномоментно с аденотомией у детей с ХА и ЭСО, что подтверждено катамнестически ($p < 0,05$).

Выводы:

1. Установлено, что экссудативный средний отит часто сочетается с хроническим аденоидитом (в 93%); доля пациентов с ЭСО составляет 5,3% от общего числа госпитализированных в ЛОР отделение многопрофильного стационара и 21,2% от числа детей с заболеваниями уха. Выявлено, что наиболее часто хронический аденоидит и экссудативный средний отит встречается в дошкольной возрастной группе детей от 3х до 6 лет - 51%, у детей с 7-10 лет - 31%, старше 11 лет - 18%, при этом у мальчиков встречается чаще в 1,5 раза, чем у девочек.

2. Проведенное полногеномное секвенирование NGS микробиоты слизистой оболочки носоглотки и экссудата полости среднего уха свидетельствует о тесной корреляционной связи между качественным составом микробиоты слизистой оболочки носоглотки и микробиоты полости среднего уха. По результатам проведения микробиологического исследования методом ПЦР в real-time режиме слизистой оболочки носоглотки детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом установлено, что наиболее часто встречали вирусно-бактериальные ассоциации у 52 (30%) детей, вирусная моноинфекция у 33(19%), бактериальные микроорганизмы у 26(15%). Наиболее часто выделены вирусно-бактериальные ассоциации: *Haemophilus influenzae*+риновирус 14(8%); *S. pneumoniae*+аденовирус – 8(4,6%); *S.pneumoniae*+риновирус 6(4,2%); *S.pneumoniae*+вирус парагриппа 1-го типа 5 (2,87%); Согласно результатам полногеномного секвенирования NGS микробиоты слизистой оболочки носоглотки, выявлена высокая корреляционная связь между *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria* ($R_s = 0,93$; $p = 0,006$); между *Moraxella* и аденовирусом ($R_s = 0,83$; $p = 0,02$); умеренная корреляционная связь между *Streptococcus pneumoniae* и риновирусом ($R_s = 0,41$; $p = 0,04$); умеренная обратная корреляционная связь между *Lactococcus* и *Streptococcus pneumoniae* ($R_s = -0,44$;

$p=0,02$).

3. Выявлено наличие корреляционных связей между присутствием определенных микроорганизмов и клиническими проявлениями хронического аденоидита и экссудативного среднего отита по результатам проведенного полногеномного секвенирования NGS микробиоты слизистой оболочки носоглотки. Выявлена корреляционная связь между присутствием *Streptococcus pneumoniae* ($R_s=0,77$; $p=0,00001$), аденовируса ($R_s=0,81$; $p=0,04$), *Haemophilus influenzae* ($R_s=0,51$; $p=0,01$) и снижением слуха; выявлена высокая корреляционная связь между присутствием бактерий рода *Pseudomonas* ($R_s=0,84$; $p=0,03$) и *Staphylococcus* ($R_s=0,84$; $p=0,03$) и обильным слизисто-гнойным отделяемым из носа; выявлена заметная корреляционная связь между присутствием аденовирусом ($R_s=0,53$; $p=0,007$) и затруднением носового дыхания;

4. Разработанная рабочая шкала, включающая оценку факторов риска развития хронического аденоидита и экссудативного среднего отита, субъективных и объективных данных, результаты микробиологического исследования, позволила определить этапную лечебную тактику введения детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом.

5. Доказано, что включение препарата мурамидазы в состав комплексного консервативного лечения детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом клинически эффективно ($p<0,05$), безопасно и способствует доминированию индигенных микроорганизмов в структуре микробного пейзажа слизистой оболочки носоглотки, согласно данным полногеномного секвенирования NGS. Доказано, что при выборе хирургического лечения более эффективно проведение аденотомии, выполненной одновременно с тимпаностомией, у детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом, что подтверждено катамнестически ($p<0,05$).

Практические рекомендации:

Разработанный диагностический алгоритм, позволяющий определить этапную лечебную тактику введения детей с ХА и ЭСО, рекомендован для применения в амбулаторной и стационарной практике. При проведении консервативного лечения детей с ХА и ЭСО рекомендовано включение в схему препарата мурамидазы, повышающего клиническую эффективность и снижающего

необходимость проведения хирургического вмешательства. При выборе метода хирургического лечения детей с ХА и ЭСО рекомендовано одномоментное проведение аденотомии и тимпаностомии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Бурлакова, К.Ю. Профилактический подход в лечении хронического аденоидита у детей / К.Ю. Бурлакова, Е.П. Карпова // *Лечащий врач.* – 2017. - № 9 – С. 26-30; 5/2,5 с. ИФ – 0,447
2. Бурлакова, К.Ю. Топические антимикробные препараты для лечения воспалительных заболеваний носоглотки в педиатрической практике/ К.Ю. Бурлакова, Е.П. Карпова // *Медицинский совет.* - 2017 - №16 – С.133-135; 13/6,5 с. ИФ – 0,658
3. Бурлакова, К.Ю. Воспалительные заболевания среднего уха у детей/ К.Ю. Бурлакова, Е.П. Карпова // *Медицинский совет.* - 2017 -№9 – С.65-69; 5/2,5 с. ИФ -0,658
4. Бурлакова, К.Ю. Микробиология слизистой оболочки носоглотки у детей с экссудативным средним отитом / К.Ю. Бурлакова, Е.П. Карпова // *Сб.: XVI Московская научно-практическая конференция: «Фармакологические и физические методы лечения в оториноларингологии»: Тез.докл. Москва, 2018г.* - с. 17.
5. Бурлакова, К.Ю. Аденоидит у детей с экссудативным средним отитом / К.Ю. Бурлакова, Е.П. Карпова // *Сб.: II Всероссийский Конгресс Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России: Тез.докл. Сочи, 2018г.* - с. 20.
6. Бурлакова, К.Ю. Возможности лечения детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом / К.Ю. Бурлакова, Е.П. Карпова // *Вестник оториноларингологии.* - 2018. – № 6. – С. 40-43; 4/2 с. ИФ – 0,72
7. Бурлакова К.Ю. Клинический случай хронического аденоидита и экссудативного среднего отита у ребенка / К.Ю. Бурлакова, Е.П. Карпова // *Сб.: Научно-практическая конференция «Ребенок и инфекция»: Тез.докл. Москва, 2019г.* - с. 34-39.
8. Бурлакова К.Ю. Аденоидит у детей с экссудативным средним отитом / К.Ю. Бурлакова, Е.П. Карпова // *Сб.: VIII Петербургский форум оториноларингологов России: Тез.докл. СПб, 2019г.* - с. 11.
9. Бурлакова К.Ю. Микрофлора слизистой оболочки носоглотки у детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом / К.Ю. Бурлакова, Е.П. Карпова // *Сб.: XVI Московская научно-*

практическая конференция “Оториноларингология: традиции и современность», посвященная 100-летию со дня рождения профессора Н.С. Благовещенской: Тез.докл. Москва, 2018г. – с. 36.

10. Бурлакова, К.Ю. Применение антисептических препаратов в симптоматической терапии ринита и острого назофарингита у детей/ К.Ю. Бурлакова, Е.П. Карпова, О.Г. Наумов, О.В. Бычкова, А.И. Царева, А.Ю. Беруль, Н.В. Морозов // Практика Педиатра. 2019. - № 2. – С.28-32; 6/0,9 с. ИФ – 0,165

11. Бурлакова К.Ю. Микробиом слизистой оболочки носоглотки у детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом / К.Ю. Бурлакова, Е.П. Карпова // *Сб.: Материалы конгресса XVII Оториноларингология: традиции и современность: Тез.докл. - Москва, 2019г. – с.20.*

12. Бурлакова, К.Ю. Лечение воспалительной патологии носа и носоглотки у детей/ К.Ю. Бурлакова, Е.П. Карпова // Практика Педиатра. - 2019 - № 3. – С. 22-26; 5/2,5 с. ИФ – 0,165

13. Бурлакова, К.Ю. Влияние состава микробиоты носоглотки на эффективность терапии при хроническом аденоидите и экссудативном среднем отите у детей / К.Ю. Бурлакова, Е.П. Карпова, А.В. Гуров // Вестник оториноларингологии. - 2019. – № 6. – С. 100-107; 8/2,7 с. ИФ – 0.72

14. Бурлакова, К.Ю. Анализ микробиома слизистой оболочки носоглотки у детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом / К.Ю. Бурлакова, Е.П. Карпова, А.В. Гуров // *Consilium medicum. - 2021. – №1. – С. 39-45; 7/2,3с. ИФ – 0,407*

Список сокращений

ХА - хронический аденоидит

ЭСО - экссудативный средний отит

БП - барабанная перепонка

ВАШ - визуально-аналоговая шкала

ПЦР - полимеразная цепная реакция