

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования «Российская медицинская  
академия непрерывного профессионального образования»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**БУРЛАКОВА Ксения Юрьевна**

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

3.1.3. Оториноларингология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
КАРПОВА Елена Петровна,  
доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:  
ГУРОВ Александр Владимирович,  
доктор медицинских наук, профессор

Москва – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>11</b>
1.1. Распространенность экссудативного среднего отита.....	11
1.2. Терминология и предрасполагающие факторы развития экссудативного среднего отита. ....	12
1.3. Роль микробиоты в развитии сочетанной патологии хронического аденоидита и экссудативного среднего отита.....	19
1.4. Клинические особенности и противоречивые аспекты течения хронического аденоидита, ассоциированного с экссудативным средним отитом .....	22
1.5. Лечение хронического аденоидита и экссудативного среднего отита .....	27
1.5.1. Консервативное и хирургическое лечения детей, страдающих ЭСО в сочетании с хроническим аденоидитом.....	28
1.5.2. Роль топических природных препаратов в лечении детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом .....	31
1.5.3. Хирургическое лечение детей с ХА и ЭСО.....	35
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>39</b>
2.1. Критерии включения и исключения участников в исследование .....	39
2.2. Общая характеристика пациентов .....	40
2.3. Методы исследования.....	42
2.3.1. Анамнестический этап.....	42
2.3.2. Клинический этап.....	42
2.3.3. Лабораторный этап: Микробиологическая диагностика мазков из носоглотки методом <i>real-time</i> ПЦР и полногеномного секвенирования NGS.....	49
2.3.4. Спиральная компьютерная томография височных костей .....	51
2.3.5. Методы статистической обработки.....	52
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЭКССУДАТИВНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ, У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП .....</b>	<b>54</b>
3.1. Изучение актуальности хронического аденоидита и экссудативного среднего отита у детей, находящихся на лечении в ЛОР стационаре .....	54
3.2. Проспективное исследование .....	55
3.3. Результаты анамнестического этапа .....	55
3.4. Результаты клинического этапа. Изучение клинических особенностей течения экссудативного среднего отита и хронического аденоидита у детей различных возрастных групп .....	57
3.5. Данные эндоскопического исследования носоглотки.....	59
3.6. Аудиологическая характеристика детей с ХА и ЭСО (n = 174).....	61
3.7. Результаты комплексного микробиологического исследования отделяемого из носоглотки у детей с ХА и ЭСО .....	64
3.8. Результаты полногеномного секвенирования NGS .....	68

<b>Глава 4. ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ И ЭКССУДАТИВНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ .....</b>	<b>77</b>
<b>Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ И ЭКССУДАТИВНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ .....</b>	<b>80</b>
5.1. Результаты консервативного лечения детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с экссудативным средним отитом .....	80
5.2. Результаты хирургического лечения детей с хроническим аденоидитом и с экссудативным средним отитом .....	85
5.3. Катамнестическое наблюдение детей с ХА и ЭСО .....	91
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>94</b>
Выводы .....	106
Практические рекомендации.....	108
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>109</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>110</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

В настоящее время сочетанная воспалительная патология лимфоглоточного кольца и экссудативного среднего отита (ЭСО) в педиатрической практике продолжает оставаться актуальной проблемой. Однако, диагностика и тактика ведения детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом вызывает много споров. Число таких больных не имеет тенденции к снижению [3, 13, 22, 23, 30, 103, 161, 197]. Известно, что не диагностированный вовремя экссудативный средний отит (ЭСО), развивающийся на фоне хронического аденоидита (ХА), и несвоевременно начатое лечение, угрожает развитием тугоухости по кондуктивному типу [3, 22, 24, 30, 100, 103, 161, 197, 200, 201], возникновению осложнений, а также снижает качество жизни этих детей и их родителей [13, 58, 84, 99, 100, 191, 201].

Несмотря на существующие работы, демонстрирующие влияние ХА на развитие ЭСО, в частности роль условно-патогенной микробиоты, колонизирующей слизистую оболочку носоглотки, 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. Ранее общепринятой точкой зрения считали стерильность экссудата полости среднего уха у пациентов с ЭСО. Однако, с развитием и внедрением новых методов диагностики в литературе появились данные, свидетельствующие о наличии вирусно-бактериальных ассоциаций в экссудате полости среднего уха [99, 180, 191]. Появление и развитие метагеномных высомолекулярных методов диагностики в настоящее время позволяют анализировать целые смешанные бактериальные сообщества «микробиом», заселяющие полость среднего уха и носоглотку у пациентов с ХА и ЭСО [67, 118, 119, 140, 191].

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 [116, 124, 154, 157, 164]. По данным ICON (2018) хирургическое лечение показано только после 3 месяцев выжидательной тактики и отсутствия эффекта от консервативного лечения. 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, развитие хронического среднего отита с холестеатомой [3, 123, 126, 153, 168, 174, 185].

Учитывая имеющийся высокий риск развития вероятных осложнений после оперативного вмешательства, актуальна разработка и научное обоснование комплексной современной диагностики, позволяющей разработать индивидуальную лечебную тактику при ХА и ЭСО в детском возрасте. Это положение изложено и в клинических рекомендациях ряда стран [66, 68, 74, 79, 104, 124, 163, 173, 175, 182, 197]. 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 [66, 74, 102, 104, 131, 132, 158, 182]. 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). [17, 69, 163, 179, 185, 193, 197, 200].

Таким образом, широкая распространенность ХА, осложненного ЭСО, отсутствие систематизированных данных о роли вирусно-бактериальных ассоциаций в развитии ХА и ЭСО, недостаточная эффективность существующей

терапии, необходимость разработки комплексной современной диагностики, позволяющей обосновать этапность лечения обуславливает необходимость проведения данного исследования.

**Цель исследования:** Повышение эффективности лечения детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом.

**Для достижения вышеуказанной цели были сформулированы следующие задачи:**

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 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 научно 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 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. Проанализирован качественный и количественный состав микроорганизмов, а также 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 ведения 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 родového разнообразия микроорганизмов может свидетельствовать о развитии дисбиотических и воспалительных процессов на слизистой оболочке.

Установлено, что у детей с ХА и ЭСО имеется низкое общее родové 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 родového разнообразия микроорганизмов, вегетирующих на слизистой оболочке носоглотки, препятствуя развитию дисбиотических изменений на слизистой оболочке носоглотки.

### **Практическая значимость 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. Практическая значимость полученных в диссертационной работе результатов подтверждается актами внедрения в практику.

#### **Методология 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) на базе ДГКБ им З. А. Башляевой. Лабораторные методы исследования проводили на базе ФБУН Центрального Научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора.

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

**Личный вклад автора.** Автором лично сформирована программа исследования, разработаны первичные учетные документы и проведено специальное клинико-инструментальное, эндоскопическое обследование детей и забор материала для лабораторного исследования. Участие автора составляет: сбор первичных материалов — 95%; клиническое обследование пациентов и анализ результатов — 95%. Анализ и обобщение материалов по всем направлениям исследования проведены лично автором (100%).

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

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 главы собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа изложена на 131 страницах печатного текста, иллюстрирована рисунками и таблицами. Список литературы содержит отечественный и зарубежный источник.

### **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 ведения 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.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Распространенность экссудативного среднего отита

На сегодняшний день в России отмечается значительное увеличение числа больных, страдающих негнойными заболеваниями среднего уха, а экссудативный средний отит (ЭСО) занимает одно из лидирующих мест в развитии осложнений (тугоухости), что объясняет актуальность данной патологии [2, 3, 14, 22, 30, 41, 44]. Максимальная распространённость ЭСО у детей наблюдается в дошкольном и младшем школьном возрасте, доля ЭСО в структуре заболеваемости составляет от 46% до 90% [2, 8, 30, 59, 100, 144, 169, 171, 188]. Без прицельного обследования слуха у детей до 5 лет ЭСО трудно выявляется [15, 78, 100, 169]. По данным исследования Schilder A. G. (2016), ЭСО у детей встречается в 20%, при этом к 3 годам почти все дети переносят хотя бы один эпизод ЭСО [169]. Согласно исследованию 2018 года, частота распространенности двустороннего ЭСО у детей составляет 11,9%, одностороннего ЭСО – 22,9%, при этом среднее значение снижения порогов слуха – 19,8 дБ; клинически значимую гипертрофию аденоидной ткани у данных пациентов регистрировали у 43% детей [103].

Известно, что недиагностированный вовремя ЭСО и несвоевременно начатое лечение угрожают формированием тугоухости по кондуктивному типу [2, 44, 59, 64, 103, 144, 169, 188, 191], которая регистрируется в примерно 19% случаев в структуре тугоухости в целом, а также серьезно снижают качество жизни этих больных ввиду возникающих осложнений, требующих проведения saniрующих операций на среднем ухе, что требует дальнейшей социальной адаптации [29, 30, 38, 95, 100, 144, 169, 171, 177, 188, 191]. В связи с отсутствием единого подхода к лечению ЭСО, с учетом возраста больных детей, и ростом заболеваемости данной патологии проблема остается актуальной по настоящее время.

У 10–50% пациентов детского возраста ЭСО имеет рецидивирующий характер [29, 30, 169, 180].

В большинстве случаев эпизоды ЭСО завершаются самовыздоровлением, хотя у 30–40% больных данное заболевание имеет склонность к рецидивированию, а в 5–

10% случаев – имеет затяжное течение и длится более года [8, 30, 162, 172, 180, 188]. За последние два десятилетия отмечено увеличение числа детей с данной патологией в 2,5 раза [44]. ЭСО считается главной предпосылкой понижения слуха у детей в возрасте от 2 до 7 лет (при профилактических осмотрах детей этой возрастной группы данная патология выявляется в 30,2% случаев) [15, 30, 171]. Некоторые авторы отмечают, что заболеванию чаще подвержены мальчики [29, 41, 144]. В других же исследованиях не было выявлено зависимости от пола, но явно прослеживалось снижение заболеваемости с увеличением возраста ребенка [171, 188]. Изменение анатомо-физиологических особенностей с ростом ребенка способствует уменьшению заболеваемости данной патологией к 7 годам [144, 169, 171, 188]. В исследованиях 2014 года самую высокую частоту распространенности воспалительных заболеваний среднего уха регистрировали в возрасте 3-6 лет (57,8%), при этом практически половина (49,8%) случаев составляла ЭСО; данную патологию чаще встречали у мальчиков (59,6%), чем у девочек (40,4%) [41].

Поскольку существует корреляция частоты встречаемости ЭСО и возраста пациента, представляется целесообразным обратить внимание на клинико-анатомические особенности среднего уха в возрастном аспекте. Это позволит уточнить их влияние на механизм возникновения ЭСО, учесть превалирующий фактор этиопатогенеза в каждом возрастном периоде.

## **1.2. Терминология и предрасполагающие факторы развития экссудативного среднего отита.**

В зависимости от точки зрения автора на преобладающее значение того или иного фактора в развитии болезни, в литературе можно встретить множество синонимов термина экссудативный средний отит: «хроническая тубарная дисфункция», «туботимпанит», «отосальпингит», «секреторный отит», «клейкое ухо», «острый негнойный средний отит» и т. д. [25, 57]. В англоязычной литературе обычно используются термины: otitis media with effusion либо secretory otitis media, glue ear [169, 179].

В «Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра (МКБ-10)» ЭСО включен в группу негнойных воспалительных заболеваний среднего уха, патогенетически связанных с дисфункцией слуховой трубы:

- H65.0 Острый средний серозный отит;
- H65.9 Экссудативный средний отит;
- H65.2 Хронический средний серозный отит;
- H65.4 Другие хронические негнойные средние отиты (аллергический, экссудативный негнойный и др.

В «Международной классификации болезней одиннадцатого пересмотра (МКБ-11) ЭСО входит в состав группы непосредственно поражения среднего уха:

- AA невоспалительный средний отит;
- AA80 Острый серозный или слизистый средний отит;
- AA82 Хронический серозный или слизистый средний отит;
- AA83 Неинфекционный средний отит с выпотом;
- AA8Z Невоспалительный средний отит, неуточненный.

Большое количество названий одной патологии объясняется множеством теорий возникновения данного заболевания, однако общепризнанным определением является следующее: экссудативный средний отит – это негнойный средний отит, характеризующийся присутствием экссудата в полости среднего уха, медленно нарастающей тугоухостью (звукопроводящего или смешанного типа), отсутствием болевого синдрома и дефекта барабанной перепонки [44, 50, 57, 61, 144, 162, 169, 180, 188, 189]. Согласно литературным данным, в настоящее время не существует единого общепринятого мнения об этиопатогенезе данной патологии.

Существует несколько теорий формирования ЭСО:

1) «*hydrops ex vasuo*», состояние, при котором в полости среднего уха вследствие дисфункции слуховой трубы развивается отрицательное давление, что в дальнейшем способствует увеличению проницаемости стенок сосудистого русла и образованию экссудата;

2) «экссудативная теория», основанная на взаимосвязи процесса образования экссудата в среднем ухе с соответствующими воспалительными изменениями его слизистой оболочки;

3) «секреторная теория», согласно которой ведущая роль в патологическом процессе принадлежит гиперплазии бокаловидных клеток и слизистых желез.

Можно сказать, что вышеперечисленные теории последовательно описывают этапы патогенеза данного заболевания [2, 44, 57]. Общепринятой точкой зрения в настоящее время является положение о том, что основным предрасполагающим фактором в развитии ЭСО считается сочетание вялотекущих изменений слизистой оболочки среднего уха воспалительного характера и дисфункция слуховой трубы, которая может развиваться вследствие множества факторов [2, 7, 22, 27, 57, 144, 145].

Тубарная дисфункция может носить характер **обструкции**, формирующейся при вазомоторных изменениях слизистой оболочки верхних дыхательных путей аллергического и нейровегетативного характера, а также при нарушениях симпато-парасимпатического баланса; **рефлюкс-дисфункция**, встречающаяся при гипер- или гипотрофии трубных валиков, хронических риносинуситов, результатом чего является нарушение мукоцилиарного клиренса; и «**зияющие слуховые трубы**» [7, 18, 22, 44, 91, 113, 171].

Другие исследователи, занимающиеся проблемой выявления причин ЭСО, говорят о важной значимости нарушения функции слуховой трубы в развитии данной патологии [7, 13, 27, 82, 100, 145, 171], а также гиперплазии глоточной миндалины [59, 87, 103, 165, 201], аллергических риносинусопатий [18, 91, 115, 172, 201] вирусных инфекций верхних дыхательных путей [13, 195, 201], нерационального лечения патологии наружного и среднего уха [144, 146].

На развитие ЭСО влияет множество факторов, в том числе и аномалии развития (расщелины твердого и мягкого неба), при которых могут иметь место как мышечные дисфункции, так и незрелость хряща слуховой трубы, особенно латеральной хрящевой пластинки [44, 144, 169, 201], особенности строения барабанной полости, включающие изменения ее размера и размера аттика,

соотношение структур эптитимпанума, врожденная узость слуховой трубы, гипо- и аплазия глоточного устья слуховой трубы, аномалия мышечного аппарата, участвующего в открытии слуховой трубы [144, 169, 201].

Среднее ухо новорожденных вместо гладкой, тонкой слизистой оболочки и воздуха заполнено миксоидной тканью, которая является благоприятной средой для развития микроорганизмов [44]. Миксоидная ткань обычно рассасывается в течение первого года жизни, но может сохраняться у детей до 3–4 лет и даже у подростков, взрослых и пожилых людей [44]. В зависимости от своевременности рассасывания зародышевой ткани в среднем ухе формируется ячеистая структура височной кости, гладкая слизистая оболочка и подслизистый слой. Это, в свою очередь, определяет характер течения всех процессов в среднем ухе.

Кроме анатомо-физиологических факторов, в детском возрасте играет роль незрелость иммунной системы [24, 54, 144, 169], локальный и системный иммунодефицит с нарушением мукоцилиарного, секреторного и фагоцитарного компонентов защитной функции слизистой оболочки слуховой трубы [169].

Некоторые исследования показали, что предрасполагающими факторами для развития ЭСО в детском возрасте могут являться искусственное вскармливание, посещение детского дошкольного учреждения, низкое социально-экономическое положение семьи [44, 144, 169, 171].

Значимо также механическое нарушение проходимости слуховой трубы за счет аденоидных вегетаций, гиперплазии трубных миндалин [44, 103, 120, 169]. По мнению большинства авторов, основной причиной тубарной дисфункции при ЭСО являются воспалительные процессы в носоглотке. Так, авторами при трансназальной эндоскопии глоточного отверстия слуховой трубы у детей было выявлено, что блок ее устья происходил за счет слизисто-гнойного отделяемого из полости носа в 72,8% случаев и гипертрофии аденоидных вегетаций в 52,0% [103; 165].

Следует отметить, что в возрасте от 2 до 7 лет ЭСО обычно предшествует острая респираторная инфекция, острый аденоидит с тенденцией к хронизации процесса [79, 144]. В возрастном периоде от 8 до 15 лет заболевание чаще

наблюдается на фоне длительно текущего вазомоторного ринита или хронического риносинусита [44].

Все эти различия ведущих факторов в разных возрастных периодах обуславливают особенности течения заболевания и требуют поиска оптимальных схем лечения в зависимости от возраста ребенка.

Согласно некоторым авторам, в развитии экссудативного среднего отита, пусковым механизмом заболевания является воспаление слизистой оболочки верхних дыхательных путей [71, 79, 82, 144, 160]. Продвижение слизи по поверхности слизистой оболочки осуществляется благодаря мукоцилиарной системе, а именно мукоцилиарному клиренсу, что обеспечивает защиту верхних дыхательных путей от патогенных воздействий. Нарушение транспортного мукоцилиарного механизма обуславливает развитие воспалительных изменений в носоглотке, что в дальнейшем приводит к дисфункции слуховой трубы, прежде всего, к нарушению способности выравнивать интратимпанальное давление. В последующем возникновение разницы в давлении по сравнению с осмотическим давлением плазмы ведет к фильтрации жидкой части крови через капиллярную стенку, что и запускает первоначальный этап экссудативного среднего отита [44]. Таким образом, окклюзия слуховой трубы приводит к возникновению отрицательного интратимпанального давления, а образование экссудата начинается при развитии бактериально-вирусной суперинфекции [79, 84, 162].

Существуют немногочисленные работы о генетической предрасположенности к формированию экссудативного среднего отита [84, 132, 144, 167]. Согласно исследованиям, описаны прямые генетические факторы риска формирования ЭСО [144], а также обнаружены генетически опосредованные факторы, контролирующие метаболизм муцина в организме [129; 167].

Авторами доказана роль иммунопатологических реакций в формировании экссудативного среднего отита, которые запускают процесс сенсибилизации слизистой оболочки барабанной полости, то есть показано, что воспалительная реакция носит характер иммунного воспалительного процесса [68, 106, 144]. Усиление местного защитного механизма слизистой оболочки полости среднего

уха у детей с ХА и ЭСО доказывает обнаружение Т-лимфоцитов в экссудате барабанной полости [106].

Благодаря выработке в слизистой оболочке мурамидазы и лактоферрина аденоидная ткань и небные миндалины играют важную роль в местной противомикробной защите [24, 104, 131, 170, 181, 182]. При снижении концентрации лизоцима снижается местный иммунитет и слизистая оболочка полости носа и носоглотки становится уязвима для патогенных микроорганизмов [92, 132, 170, 181]. Таким образом, добавление в схему лечения экзогенного лизоцима при недостаточности эндогенного способствует лизису патогенов при воспалительных заболеваниях ВДП [54, 66, 104, 158, 182]. Лизоцим – гормональный фактор врожденного иммунитета. Лизоцим гидролизует гликозидные связи муреина клеточной мембраны между N-ацетилмураминовой кислотой и N-ацетилглюкозамином гликополисахарида и вызывает тем самым лизис ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов [66, 74, 124]. Многие грамотрицательные микроорганизмы обладают определенной устойчивостью к лизоциму ввиду особенностей строения их клеточной стенки. Этилендиаминтетраацетата муреина связывается с ионами кальция, делая липополисахаридный слой доступным для действия мурамидазы [66; 92; 104; 132; 158; 182]. В некоторых исследованиях описана противогрибковая активность лизоцима [102].

Дискутабелен вопрос о значимости аллергических заболеваний в формировании ЭСО [91, 172]. В настоящее время существует ряд работ, подтверждающих присутствие воспалительных медиаторов в экссудате среднего уха, следовательно, слизистая оболочка барабанной полости реагирует на антиген так же, как слизистая ВДП [172]. Специфическая гипосенсибилизация приводит к ремиссии ЭСО [172].

Важную роль в развитии ЭСО играет адекватный трансмукозальный газообмен сосцевидного отростка и полости среднего уха. Нарушение газообмена полости среднего уха ведет к воспалительным процессам слизистой оболочки барабанной полости [2, 38, 95, 145, 183]. Изменение давления в полости среднего

уха способствует ограничению подвижности барабанной перепонки, при нарушении вентиляции развивается отек слизистой оболочки барабанной полости, увеличивается проницаемость сосудистой стенки, а также возрастает активность бокаловидных клеток и начинается процесс образования секрета [95, 183]. На фоне хронического аденоидита нарушается мукоцилиарный клиренс слизистой оболочки носоглотки, слуховой трубы и полости среднего уха, движение секрета затруднено, поэтому экссудат скапливается в барабанной полости [71, 162]. Слизистая оболочка сосцевидного отростка представлена высоковазуляризированной субэпителиальной тканью и принимает активное участие в газообмене среднего уха. При воспалительных изменениях слизистой оболочки сосцевидного отростка и полости среднего уха и снижении давления в барабанной полости происходит нарушение трансмукозального газообмена, что введет к развитию хронического экссудативного отита [29, 38, 76, 95, 183].

Нарушение пневматизации сосцевидного отростка предрасполагает к развитию отрицательного давления в барабанной полости, так как именно нормально пневматизированный сосцевидный отросток регулирует давление в полости среднего уха [2, 29, 38, 76, 183].

Согласно данным, полученным исследователями в 2020 году, первопричиной ЭСО является воспаление слизистой оболочки среднего уха, вызванное персистирующими в ней бактериями. Действительно, Bayazian G, 2018 и другие продемонстрировали важную роль биопленок микроорганизмов в экссудате в развитии ЭСО [73].

Кроме того, Swarts J. D. и другие авторы обнаружили наличие экстраэзофагеального пепсина в полости среднего уха у пациентов с экссудативным средним отитом [80, 96, 183], при этом следует отметить, что подобный рефлюкс может наблюдаться и у здоровых людей. В этом исследовании проанализирована средняя распространенность ЭСО и у детей, которая составила 48%, а у детей с рецидивирующим ЭСО 63%, в то время как средняя распространенность ГЭРБ у здоровых детей менее 10% [80]. Согласно другому исследованию, *Helicobacter pylori* методом ПЦР в режиме real time был

обнаружен на поверхности аденоидной ткани у 8,7% пациентов с гипертрофией аденоидов и экссудативным средним отитом [152]. Присутствие *Helicobacter pylori* на поверхности слизистой оболочки носоглотки и полости среднего уха может играть значимую роль в развитии ЭСО [52, 56, 80, 152, 166].

Адекватная вентиляция полости среднего уха, включающая поддержание баланса давления газа в барабанной полости, необходима для поддержания нормальной функции среднего уха. В трансмукозальном газообмене важную роль играет слизистая оболочка барабанной полости, система клеток сосцевидного отростка и евстахиева труба [76, 183]. Согласно литературным данным, считается, что главная роль для выравнивания изменения давления в полости среднего уха отводится слуховой трубе, однако в этом процессе активно принимает участие и слизистая оболочка сосцевидного отростка, что является немаловажным фактом при изучении механизма развития хронического среднего отита [38, 76, 95, 145].

### **1.3. Роль микробиоты в развитии сочетанной патологии хронического аденоидита и экссудативного среднего отита**

Роль микробиоты слизистой оболочки носоглотки в развитии ЭСО остается малоизученной, хотя это могло бы способствовать пониманию патогенетической взаимосвязи ЭСО и ХА. В связи с этим представляется целесообразным дальнейшее изучение структуры микроорганизмов, колонизирующих слизистую оболочку носоглотки у детей с ХА и ЭСО.

Ранее общепринятой точкой зрения было представление о том, что экссудат полости среднего уха у пациентов с ЭСО стерилен, однако с развитием и внедрением новых методов диагностики в литературе стали появляться работы, согласно которым, по результатам современных микробиологических методов исследования, в экссудате идентифицируются ассоциации микроорганизмов вирусно-бактериальной природы [19, 40, 67, 71, 99, 105, 129, 143, 169, 171, 172, 180]. Достижения в области метагеномных высокомолекулярных методов диагностики в настоящее время предоставляют возможность анализировать целые смешанные бактериальные сообщества («микробиом»), заселяющие полость

среднего уха и носоглотку у пациентов с ЭСО и ХА [65, 71, 72, 118, 120, 121, 125, 129, 144, 191].

Положение о стерильности экссудата полости среднего уха у детей с ЭСО, которое ранее считали догмой, в настоящее время подвергается пересмотру в связи с развитием новых высокоточных методов диагностики [71; 118; 127; 144; 188]. Согласно данным некоторых авторов, содержимое полости среднего уха – стерильное, однако не исключается факт присутствия бактериально-вирусной флоры в экссудате, объясняется это тем, что экссудат в среднем ухе не разрушает ДНК патогена, а обеспечивает ферментативное ингибирование нуклеиновой кислоты [135]. Стерильность экссудата у пациентов с острым впервые выявленном ЭСО регистрировали в 87%, а у пациентов с хроническим течением – в 44% [188].

Однако присутствие бактериально-вирусной флоры определяется намного чаще при использовании молекулярных методов диагностики, посредством идентификации ДНК возбудителя, по сравнению с традиционными культуральными методами [80, 139, 160, 188]. При исследовании микроорганизмов в экссудате полости среднего уха было идентифицировано в 7-36% случаев микроорганизмы бактериальной природы методом традиционного культивирования [19, 40, 199].

Современные микробиологические методы диагностики позволили авторам предположить, что в экссудате идентифицируются микроорганизмы вирусно-бактериальной природы. Достижения в области метагеномных высокомолекулярных методов диагностики в настоящее время предоставляют возможность анализировать целые смешанные бактериальные сообщества («микробиом»), заселяющие полость среднего уха и носоглотку у пациентов с ЭСО и ХА [67, 72, 84, 87, 117, 130, 147, 186]. Согласно исследованию с использованием молекулярно-биологических методов диагностики, исследование микробиоты экссудата при ЭСО позволило идентифицировать 29 таксономических единиц в 19 образцах [80]. При этом в экссудате полости среднего уха идентифицируются как бактериальной природы микроорганизмы (28-43%), так и вирусной (16-19%) [172].

Наиболее часто встречаемые возбудители в экссудате среднего уха при ЭСО: *Alloicoccus* spp., *Turicella* spp., *Haemophilus influenza*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus haemolyticus* [80, 84, 86-88, 97, 119]. *Alloicoccus* spp. способен образовывать как одно-, так и многокомпонентные бактериальные биопленки на поверхности слизистой оболочки с *Haemophilus influenza*, способствуя росту и выживанию этого микроорганизма [80, 86]. При этом у детей с сформировавшимся ЭСО после перенесенного острого среднего отита бактериальная ДНК выделяется чаще [137]. Вирусные инфекции также могут приводить к формированию средних отитов, в том числе и к ЭСО [71; 82; 84; 129; 171; 178]. Согласно данным ряда исследователей, вирусные агенты либо поражают полость среднего уха с развитием воспалительного процесса и последующим формированием экссудата, либо приводят к дисфункции слуховых труб, снижению внутритимпанального давления, а в дальнейшем к образованию выпота в барабанной полости [71; 82; 171]. Из вирусных патогенов наиболее часто идентифицируются: аденовирус и РСВ, также вирус гриппа А-, В- и С-, парагриппа и риновирусы, энтеровирусы, обладающие высокой тропностью к слизистой оболочке ВДП, в экссудате среднего уха у больных ЭСО [71; 84; 169, 172]. Цитопатогенное действие вирусов на мукоцилиарную систему способствует развитию дисфункции слуховой трубы и нарушению эвакуации слизи [82]. Согласно исследованию, у 60% исследуемых пациентов с ЭСО идентифицированы вирусные нуклеиновые кислоты в экссудате среднего уха методом ПЦР, при этом РСВ – 3%, ЦМВ – 10%, а также сочетание аденовируса с РСВ – 10% и ЦМВ с РСВ – 7%, что подтверждает важность вирусов, как этиологических патогенных факторов в развитии ЭСО [60].

Согласно исследованию, методом секвенирования микробиоты носоглотки и экссудата среднего уха у пациентов с ХА и ЭСО обнаружены 12 таксономических групп микроорганизмов, среди которых доминировали *Pseudomonas* 82,7% в экссудате, а *Streptococcus* 69,2% на слизистой оболочке глоточной миндалины [136].

Один и тот же вид патогенных микроорганизмов был обнаружен на поверхности слизистой оболочки носоглотки и в экссудате полости среднего уха у пациентов с ХА и ЭСО в 84,6% случаев [187].

**Резюме.** Таким образом, среди множества теорий развития сопутствующей патологии – ХА, ассоциированного с ЭСО, с учетом современных данных, большая роль отводится микробиоте слизистой оболочки носоглотки и полости среднего уха. Появление современных высокомолекулярных методов диагностики – полногеномное секвенирование, дало возможность расширить знания о целых микробных сообществах, заселяющих слизистую оболочку как носоглотки, так и барабанной полости, однако роль микробиоты слизистой оболочки носоглотки до конца не изучена в развитии экссудативного среднего отита.

#### **1.4. Клинические особенности и противоречивые аспекты течения хронического аденоидита, ассоциированного с экссудативным средним отитом**

В детском возрасте имеются определенные особенности течения сопутствующей патологии (ХА, ассоциированного с ЭСО). Так, у детей младшего возраста преобладают воспалительные процессы на фоне обструкции глоточного устья слуховой трубы, в более старшем возрасте, скорее всего, более важны процессы экссудации на фоне воспалительных процессов ВДП. Таким образом, определение клинических особенностей и закономерностей развития ХА, ассоциированного с ЭСО, в различных возрастных группах необходимо для разработки рациональной лечебно-диагностической тактики у детей различного возраста.

Существует множество классификаций ЭСО в зависимости от длительности патологии, патогенеза, динамики воспалительного процесса, патоморфологических изменений и т. д.

Одна из классификаций ЭСО [Ананьева С. В., 2003] по длительности заболевания делит на три формы:

- 1) острый (до 3 недель),

- 2) подострый (3–8 недель),
- 3) хронический (> 8 недель).

Согласно классификации Дмитриева Н. С. и соавт. (1996) в течении ЭСО выделяют четыре стадии:

1 Катаральная стадия, характеризующаяся дисфункцией слуховой трубы, снижением внутритимпанального давления и дальнейшим формированием трансудата. Как правило, оценивая клиническую картину, врач диагностирует втянутость барабанной перепонки, цвет ее мутный или бледно-розовый, а также минимальное снижение слуха (пороги воздушного звукопроводения < 20 дБ, а пороги костного – в норме).

2 Секреторная стадия отличается возникновением метапластических изменений слизистой оболочки среднего уха – рост числа секреторных желез и бокаловидных клеток, что предрасполагает к образованию экссудата в полости среднего уха. При отоскопии можно определить жидкость за барабанной перепонкой, на аудиометрии фиксируют нарушение слуха (пороги воздушного звукопроводения повышаются до 20–30 дБ).

3 Мукозная стадия определяется более выраженным нарушением слуха, ввиду образования более вязкого и густого экссудата в барабанной полости (пороги 30–50 дБ).

4 Фиброзная стадия, при которой в слизистой оболочке среднего уха происходят дегенеративные изменения, продукция экссудата уменьшается, далее в процесс вовлекаются слуховые косточки, и развивается адгезивный отит [9].

Анатомо-физиологические особенности и незрелость иммунной системы (низкий уровень синтеза секреторного иммуноглобулина А и низкий синтез провоспалительных цитокинов Th-1) в детском возрасте предрасполагают к развитию острой и хронической ЛОР-патологии, при этом анатомическое строение слуховой трубы способствует более частому вовлечению в процесс полости среднего уха [24, 54, 58, 169]. В слизистой оболочке хрящевого отдела слуховой трубы много лимфоидных образований реагирующих на острые воспалительные реакции ВДП [44].

Слуховая труба выстлана мерцательным эпителием с большим количеством ресничек, которые обеспечивают мукоцилиарный транспорт, а, следовательно, это способствует защите среднего уха от бактериальных микроорганизмов и респираторных вирусов из носоглотки, а также регулирует отток секрета из пространства среднего уха и выравнивает давление. Незрелость структур евстахиевой трубы способствует развитию инфекций среднего уха именно в детском возрасте.

Анатомически слуховая труба короче, шире и горизонтальнее у младенцев и детей младшего возраста (до 1 года), чем у взрослых, что облегчает движение патогенных микроорганизмов в среднее ухо и увеличивает риск развития ЭСО [18, 39, 71; 169].

Морфофункциональная незрелость дыхательного тракта, а также формирование микробиоценоза слизистых оболочек ВДП, становление иммунных механизмов характерно для детей раннего возраста, что предопределяет их склонность к воспалительным заболеваниям ВДП [24, 169]. Сразу после рождения ребенка одной из первых формируется микробиота носоглотки. При воздействии неблагоприятных факторов: развитии ОРВИ или применении антибактериальных препаратов, структура микробиома меняется – индигенные представители количественно уменьшаются, а превалировать начинают условно-патогенные и патогенные микроорганизмы [1, 24, 32, 53, 54, 98, 111, 144, 176, 190]. Количественный и качественный состав микроорганизмов оказывает влияние на состояние слизистой оболочки носоглотки и способствует поддержанию адекватного иммунного ответа [34, 144, 176, 190]. Важнейшую роль в этом процессе играет глоточная миндалина [1, 32, 34, 111, 176]. В носоглотке в физиологических условиях находятся множество микроорганизмов. Большинство представлено бактериями (аэробы и анаэробы), в меньшем количестве – вирусы и грибы [24, 81, 82, 87, 111, 176].

Слизистая оболочка полости носа и носоглотки первой сталкивается с патогенными микроорганизмами, аллергенами, загрязняющими частицами, что вызывает на ее поверхности воспалительную реакцию [14, 33, 37, 43, 176].

Эпителиальные структуры слизистой оболочки ВДП выполняют одну из главных защитных функций, способствующие эвакуации инородных частиц [33, 34, 39, 70, 176]. Движение этих инородных агентов из полости носа в носоглотку со слизью с помощью движения ресничек (мукоцилиарный транспорт) является важнейшим компонентом мукоцилиарного клиренса. В состав слизи, вырабатываемой клетками слизистой оболочки, входят иммуноглобулины и ферменты (лизоцим, лактоферрин), которые уничтожают патогенные микроорганизмы [24, 53, 54, 66]. Движение мукоцилиарного клиренса из полости среднего уха через евстахиеву трубу в носоглотку в сочетании с эпителиальной секрецией антимикробных белков защищает среднее ухо от бактериальной колонизации [33, 37].

Если этого не происходит, в слизистой оболочке барабанной полости развивается воспалительный процесс как реакция на присутствие чужеродных агентов, а также гиперсекреция слизи, изменяется ее состав, увеличивается фракция геля, что обеспечивает формирование вязкого экссудата [37].

Хронический аденоидит – это полиэтиологический воспалительный процесс глоточной миндалины с преобладающей симптоматикой постназального синдрома, в основе которого лежит нарушение физиологических иммунных механизмов [20, 52, 148]. В настоящее время оториноларингологи не рассматривают хронический аденоидит как отдельную нозологическую форму, а выделяют лишь гипертрофию аденоидных вегетаций, а при наличии воспалительных изменений в носоглотке используют следующую терминологию - хронический назофарингит (J31.1), хронические болезни миндалин и аденоидов (J35.8), гипертрофия аденоидов (J35.2), неуточненные болезни аденоидов и миндалин (J35.9).

Хронический аденоидит занимает ведущее место в структуре ЛОР патологии в дошкольном возрасте и составляет 20–50% патологии ВДП [14, 20, 28, 52, 111, 148]. При этом хронический аденоидит с гипертрофией глоточной миндалины напрямую связан с повышенным отрицательным давлением в полости среднего уха, что предрасполагает к формированию ЭСО [31, 49, 84, 113].

Глоточная миндалина также имеет важное значение в создании защитного барьера ВДП и становлении местного и системного иммунитета ребенка [1, 14, 20, 32-34, 148]. Гипертрофия лимфоидных органов глотки и носоглотки в детском возрасте рассматривается как ответ на респираторную антигенную вирусно-бактериальную нагрузку, а длительное сохранение патогенных микроорганизмов на лимфоидных органах характерно для персистирующих вирусных инфекций [20, 33, 34, 37, 43, 51, 81, 87, 149, 169]. Длительное присутствие внутриклеточных патогенов и персистирующих вирусных инфекций на аденоидной ткани предрасполагает к развитию вторичной бактериальной микрофлоры, формируя сочетанную вирусно-бактериальную патогенную флору, которая распространяется по слуховой трубе в полость среднего уха, что способствует длительному и рецидивирующему течению с переходом в хроническую патологию, а также формированию хронических аденоидитов с хроническим ЭСО, сопровождающихся гипертрофией глоточной миндалины, а также хронических тонзиллофарингитов [20, 34, 51, 55, 59, 70, 82, 85, 144, 150, 169, 184, 187, 198]. Наиболее часто в носоглотке методом ПЦР идентифицируются такие возбудители, как аденовирус – 18,2%, вирус гриппа А, вирус гриппа В – 0,02%, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenza* – 54,5%, *Mycoplasma pneumonia* – 10,9%, *Chlamydia pneumonia* – 18,2% [156].

Полость среднего уха выстлана цилиндрическим ресничным эпителием респираторного типа, к которому у многих вирусов существует тропизм, а инфицирование происходит прямым путем через слуховую трубу из полости носа и/или носоглотки [67, 82, 84, 169]. Таким образом, авторы рассматривают развитие ЭСО ввиду наличия инфекционного очага в глоточной миндалине и его дальнейшего распространения на слуховую трубу [43, 58, 67, 82, 84, 87, 142, 198].

В детском возрасте ЭСО на ранних стадиях является трудно диагностируемой патологией в связи с бессимптомным течением и зачастую выявляется у детей в поздние сроки с уже стойко сформировавшимся нарушением слуха, именно поэтому ЭСО часто называют «тихим» отитом (это связано с тем, что родители зачастую связывают необычное поведение ребенка не с ухудшением

слуха, а с индивидуальными особенностями, непослушанием, невнимательностью, переутомлением и т. д., хотя проблема намного серьезнее) [51, 58, 100, 169, 177]. Задерживают процесс диагностики патологии отсутствие температурной реакции организма, резкой боли в ухе и острого нарушения слуха. Таким образом, пациенты с ЭСО обычно обращаются за помощью, когда уже наблюдается выраженное снижение слуха, а при аудиометрии регистрируются разные степени тугоухости [50, 51, 58, 159].

В настоящее время существуют работы, согласно которым патология имеет аллергическую природу, что, на самом деле, встречается достаточно редко. Скорее всего, у детей, предрасположенных к аллергическим заболеваниям, возникает закупорка просвета евстахиевой трубы лимфоидной тканью из-за течения хронических воспалительных процессов (хронические аденоидиты) или гипертрофии аденоидов [44, 91]. Также довольно часто встречается возникновение ЭСО после острого среднего отита, которому также может способствовать нарушение вентиляционно-дренажной функции слуховой трубы, развивающееся на фоне воспалительной реакции в носоглотке [43, 51, 137]. Клиническое течение подобных форм заболевания, как правило, вялотекущее и проявляется диффузным воспалением слизистой оболочки носоглотки, затрагивая слизистую оболочку слуховых труб, и обычно этот процесс двусторонний. Также ожирение в детском возрасте является фактором риска развития ЭСО, более того эти пациенты склонны к рецидивирующему течению ЭСО [64].

### **1.5. Лечение хронического аденоидита и экссудативного среднего отита**

Эффективность лечения, как правило, зависит от ранней диагностики и своевременно начатого лечения. Выбор тактики с учетом целесообразности консервативного или хирургического лечения ЭСО, ассоциированного с ХА, осуществляется с учетом стадии и характера воспалительного процесса в полости среднего уха и носоглотке, а также возраста ребенка [23, 151, 161, 169, 191, 195, 200].

### *1.5.1. Консервативное и хирургическое лечения детей, страдающих ЭСО в сочетании с хроническим аденоидитом*

В настоящее время общепринятой тактикой лечения является санация верхних дыхательных путей с учетом ведущей роли воспалительной патологии носоглотки и полости носа в развитии сопутствующей патологии хронического аденоидита и экссудативного среднего отита. На первоначальном этапе лечения ХА, ассоциированного с ЭСО, в ранней стадии необходимо уделить особое внимание ирригационно-элиминационной терапии, основными задачами которой являются очищение слизистой оболочки полости носа и носоглотки от частичек пыли, аллергенов, патогенных микроорганизмов вирусной и бактериальной природы, а также стимуляция мукоцилиарного транспорта и подготовка слизистой оболочки для действия последующих топических лекарственных препаратов [35, 39]. Опосредовано ирригационно-элиминационная терапия регулирует состав микробиоты слизистой оболочки полости носа и носоглотки, уменьшая количество патогенных микроорганизмов и тем самым создает благоприятные условия для увеличения разнообразия микроорганизмов-комменсалов.

Также необходимо устранение причин, вызывающих дисфункцию слуховой трубы, а в последующем проведение лечебных мероприятий, направленных на восстановление слуховой функции и предотвращение стойких морфологических изменений в полости среднего уха [22, 36, 163, 168].

При проведении местных лечебных мероприятий первично обращают внимание на состояние слизистой оболочки полости носа, носоглотки и слуховых труб. Лекарственные вещества необходимо доставлять непосредственно к очагу, источнику поражения, а именно в носоглотку, слуховые трубы и полость среднего уха, посредством трансназального, транстубарного способа, катетеризации слуховой трубы, а также транстимпанально или эндаурально.

Множество лекарственных препаратов (антибактериальные, десенсибилизирующие, муколитики, интраназальные глюкокортикостероидные гормоны и др.) используется при лечении данной патологии, но что наиболее

рационально и эффективно – остается дискуссионным [35, 79, 137, 148, 151, 168]. Так, например, вопрос о применении и включении системных антибактериальных препаратов в традиционную схему лечения до сих пор остается спорным.

Консервативное лечение ранних стадий ЭСО включает в себя немедикаментозные и медикаментозные способы. К немедикаментозным процедурам относится продувание слуховых труб, продувание по Политцеру, катетеризация слуховых труб. Также активно применяется физиотерапия в виде эндаурального электрофореза ферментных препаратов, а также электростимуляция мышц слуховой трубы, что нормализует ее функцию и способствует ускорению эвакуации слизистого секрета [44].

Консервативное лечение обострений хронического аденоидита включает ирригационно-элиминационную терапию и этиотропную терапию, а именно назначение антибактериального препарата, при этом в большинстве случаев лечение назначается, не дожидаясь результатов исследований, направленных на выявление природы возбудителя. А рутинное назначение и нерациональное использование антибактериальных препаратов увеличивает частоту рецидивов, приводит к дисбиозу микробиоты слизистой оболочки носоглотки и увеличивает количество патогенных микроорганизмов [18, 24, 116, 175].

По данным литературы, в настоящее время остается спорным необходимость назначения антибактериальных препаратов в детском возрасте при лечении детей с обострением ХА, ассоциированного с ЭСО [79, 148, 150, 151]. Авторы, описывающие отсутствие необходимости назначения, объясняют это тем, что микроорганизмы, принимающие участие в развитии данной патологии, имеют не только бактериальную природу, но и вирусную. Ряд авторов считает применение системной антибактериальной терапии при лечении ЭСО оправданным, увеличивая вероятность разрешения патологического процесса и ускоряет процесс выздоровления, предупреждая тем самым гнойные осложнения со стороны среднего уха, а экссудат среднего уха станет стерильным. Теория неэффективности применения антибактериальной терапии может быть связана с трудностью достижения уровня перорально препарата достаточного для элиминации бактерий в

среднем ухе [79]. Однако антибактериальная терапия может привести к появлению микрофлоры, устойчивой к используемым препаратам, иммуносупрессии и развитию дисбиоза [116, 148, 175, 189].

Существуют исследования, согласно которым лечение антибактериальными препаратами группы макролидов эффективно: ускоряют мукоцилиарный клиренс и нейтрализуют нейтрофильную активность слизистой оболочки носоглотки, переходящую на слуховую трубу, тем самым увеличивая отток слизистого содержимого из полости среднего уха [175]. Согласно Кокрановскому обзору, в который вошло 23 исследования и 3027 пациентов, антибактериальное лечение пациентов с ЭСО группой пенициллинов курсом от 10 дней до 6 месяцев не показало достоверного положительного влияния на изменение слуха у пациентов и не снижает частоту хирургического лечения, а именно проведение тимпаностомии [175]. Однако исследователи в Китае продемонстрировали эффективность применения двухмесячного лечения низкими дозами антибактериальных препаратов группы макролидов пациентов с ЭСО [175].

Эффективность применения кортикостероидных гормонов в комплексном лечении патологии также активно изучается. Назначение гормональных препаратов обладает противовоспалительным, антиэкссудативным, противоаллергическим действием, обеспечивая улучшение функции слуховой трубы [62]. Положительный эффект использования ИГКС описан в различных работах, авторы считают его безопасным и снижающим частоту рецидивов и послеоперационных осложнений способом [62, 77, 93, 101], особенно в сочетании с антибактериальной терапией [83]. Патогенетическое действие препарата проявляется уменьшением проявлений аллергических реакций и отека слизистой оболочки слуховой трубы, что способствует восстановлению ее функции [155], но наряду с этим существуют исследования, опровергающие положительную динамику при воздействии ИНГКС [79, 83, 192]. Эффективность применения пероральных ГКС при лечении ЭСО отрицается в большинстве исследований, рассматривающих данный вопрос [75, 83, 110].

Неоднозначным остается вопрос о применении деконгестантов и антигистаминных средств, исключая развитие патологии на аллергическом фоне, где их применение оправдано [79, 161]. Ряд исследований говорит об отсутствии положительного эффекта от применения этих препаратов [79, 162].

Однако в настоящее время не существует достоверных данных для включения всех этих лекарственных препаратов в общепринятое лечение, и клиническими рекомендациями большинства стран они не прописываются к применению [79, 151, 161, 162].

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 [137, 140, 141, 154, 157, 164]. В настоящее время активно изучают возможности консервативного лечения детей с данной патологией [66, 68, 124, 140, 173].

Изучается возможность использования экзогенного лизоцима в качестве вспомогательного терапевтического средства при лечении ХА и ЭСО, но исследований, подтверждающих эффективность данной схемы, недостаточно [66, 124, 173].

### ***1.5.2. Роль топических природных препаратов в лечении детей с хроническим аденоидитом и экссудативным средним отитом***

Детский возраст предрасполагает к ОРИ, и наиболее частым этиологическим фактором воспалительного процесса ВДП является инфекционный фактор вирусного генеза [22]. Вирусы, внедряясь в слизистую оболочку, пройдя через слизь полости носа, начинают размножаться, в последующем разрушают эпителиоциты, а поврежденная поверхность слизистой оболочки является благоприятной средой для проникновения вторичной бактериальной флоры.

Воспалительный процесс в полости носа, а в дальнейшем в носоглотке, и нарушение МЦК способствуют нарушению защитных механизмов слуховой трубы, что ведет к развитию воспалительного процесса в полости среднего уха в

различных проявлениях [22, 37, 59, 67]. Таким образом, нарушение мукоцилиарного клиренса в развитии хронического аденоидита и экссудативного среднего отита – это основа формирования единого патологического процесса, а микроорганизмы, принимающие участие в формировании данного воспаления, имеют и вирусную и бактериальную природу, что подчеркивает необходимость этиотропного лечения, направленного и на вирусы, и на бактерии.

В последнее время особое внимание уделяется нерациональному рутинному назначению антибактериальных препаратов и поиску альтернативных решений. Авторы активно изучают лекарственные препараты природного происхождения, обладающие антимикробным действием [24, 66, 140].

В настоящее время для лечения воспалительной патологии полости носа и носоглотки создано множество препаратов местного применения антисептического действия. Согласно литературным данным, большинство антисептических препаратов имеют неселективное действие, таким образом, подавляют не только патогенные микроорганизмы, но и ингибируют индигенные микроорганизмы [24, 53, 54, 148]. В настоящее время в связи с этим активно изучается вопрос о поиске альтернативных, а именно естественных препаратов природного происхождения, обладающих противомикробным действием.

Входными воротами для патогенных микроорганизмов является слизистая оболочка полости рта, ротоглотки и носоглотки. С защитной целью в данном биотопе, а именно в слюне, находятся разные антимикробные компоненты, в том числе лизоцим [24, 53, 54]. Согласно литературным данным, лизоцим ингибирует патогенные микроорганизмы. Описывают два механизма действия: ферментативный гидролиз бета-1,4-гликозидной связи между N-ацетилмурамилом и N-ацетилглюкоза-минином пептидогликана – главного составляющего бактериальной клеточной стенки, вызывая тем самым лизис ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов; катионный – молекулы лизоцима встраиваются в клеточную мембрану патогенных микроорганизмов, образуя в ней «промежутки», вызывая осмотическую гибель бактериальной клетки, а также увеличивает проницаемость клеточной стенки

бактерий для антибактериальных препаратов [66, 104, 122]. Таким образом, два взаимодополняющих бактерицидных механизма обеспечивают уничтожение патогенных микроорганизмов. Однако некоторые формы микроорганизмов вырабатывают резистентность к действию лизоцима, путем изменения структуры клеточной стенки, но сохранить устойчивость к катионному действию лизоцима практически не представляется возможным. Механизм формирования резистентности микроорганизмов к действию лизоцима представляет собой модификацию пептидогликана клеточной стенки бактерий, позволяющее уменьшить его чувствительность к лизоциму (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *St. Suis* и др.); прямое подавление функции лизоцима (*Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Neisseria spp.* и др.); механизмы межклеточной химической коммуникации в формировании устойчивости к лизоциму (*St. pyogenes*) [104].

Как было сказано выше, некоторые грамотрицательные микроорганизмы обладают определенной устойчивостью к лизоциму, ввиду особенностей строения их клеточной стенки. Этилендиаминтетраацетата муреина связывается с ионами кальция, делая липополисахаридный слой доступным для действия мурамидазы.

Согласно последним исследованиям, описано, что лизоцим обладает противовирусным действием. Еще в 1973 г. Н. Arimura впервые доказал противовирусное действие лизоцима. Согласно его исследованию, лизоцим, полученный из плаценты человека, уменьшал адсорбцию вируса экстремелии на поверхности клеток. Более поздние исследования указывают на способность лизоцима белка куриного яйца, а также человеческого лизоцима с-типа, выделенного из разных источников (моча, молоко и нейтрофилы), дозозависимо подавлять репликацию ВИЧ-1 в культурах Т-лимфоцитов и моноцитов, чувствительных к этому вирусу.

Таким образом, давно открытому веществу врожденного иммунитета характерны разные по молекулярным механизмам, но универсальные противовирусные эффекты в отношении различных вирусов.

Следует отметить, что также описано и противогрибковое действие лизоцима, в том числе в отношении *Candida albicans* и *Coccidioides immitis*.

Точные механизмы противогрибкового действия изучали с помощью электронной и световой микроскопии, благодаря чему было установлено, что подавление роста *C. albicans* происходит посредством структурных изменений клеточной стенки грибов.

Согласно [Marquis G.], описано два механизма действия лизоцима: ферментативного гидролиза N-гликозидных связей между полисахаридами и структурными гликопептидами клеточной стенки и катионный гидролиз. Доказано действие лизоцима, способствующее увеличению эффективности антимикотических лекарственных средств (полиенам и азолам в отношении *C. Albicans*).

Способность лизоцима разрушать клеточные стенки патогенных бактерий объясняет его антимикробное действие. Согласно последним исследованиям, лизоцим ингибирует рост *Escherichia coli*, а также *Klebsiella pneumoniae*. Другие работы описывают возможность лизоцима разрушать биопленку *Staphylococcus aureus* и воздействие на патогенные биопленки левофлоксацина.

В заключение важно отметить, что экзогенный лизоцим – не только важный фактор врожденной иммунной защиты, обладающий противовирусным, противогрибковым и антимикробным действием, но это еще и неотъемлемая часть систем лизосом-фагоцитирующих клеток, что позволяет ему влиять на сбалансированность иммунного ответа [158].

Включение в схему консервативного лечения пациентов с ХА, ассоциированного с ЭСО, препаратов экзогенного лизоцима позволит корректировать его уровень в организме, в частности, концентрацию в слюне, особенно в детском возрасте, в виду того, что концентрация и активность лизоцима в слюне у них ниже, чем у взрослых.

Учитывая незрелость клеточных адаптивных процессов и недостаточностью выработки мономерного секреторного IgA в детском возрасте, можно говорить о

том, что дети наиболее восприимчивы к инфекциям верхних дыхательных путей, полости рта и глотки.

### *1.5.3. Хирургическое лечение детей с ХА и ЭСО*

При отсутствии своевременного лечения ХА, ассоциированного с ЭСО, патологический процесс переходит в хроническую стадию и клинические проявления более выражены. В этом случае консервативное лечение уже сочетается с хирургическими методами, среди которых тимпанопункция, мириготомия, лазерная мириготомия, баллонная дилатация слуховых труб, мириготомия с установкой силиконового шунта в барабанную перепонку, а также аденотомия [5, 18, 42, 45-47, 163, 168, 171, 175].

Основной целью применения хирургических методов является санация очага хронической инфекции, восстановление проходимости слуховой трубы, удаление или уменьшение экссудации, увеличение воздушного объема барабанной полости, восстановление слуха и предупреждение рецидивов заболевания [5, 18, 42, 47, 69, 85, 107, 112, 123, 163, 168, 171, 175]. При тимпанопункции не предоставляется возможным удаление вязкого экссудата; также следует отметить, что слишком низкая эффективность от проведения данной манипуляции, более того она может спровоцировать ряд осложнений в детском возрасте. Именно поэтому применение тимпанопункции в настоящее время ограничено [44, 112].

Целесообразность мириготомии при ЭСО остается предметом изучения еще с 1967 года и до настоящего времени. Для оценки эффективности Archard проводил одностороннюю мириготомию с удалением экссудата, а второе ухо оставлено нетронутым для контроля у пациентов с двусторонним ЭСО. Результаты исследования не показали достоверной разницы между оперированными и неоперированными ушами [185]. Подобные исследования проведены и в настоящее время, где сравнивали современные методы мириготомии и установки вентиляционных трубок, в некоторых случаях методы могут быть альтернативными друг другу, но большинство авторов предпочтение

отдает постановке шунта, объясняя это непродолжительным и менее эффективным результатом от миринготомии [112, 140, 161, 171].

Зачастую вышеупомянутая миринготомия осуществляется параллельно с хирургической санацией носоглотки (аденотомией) [85, 185]. Крюков А. И. и соавт. (2013) обследовали и пролечили 93 ребенка с ЭСО в возрасте от 3 до 11 лет, поэтапное лечение проводилось в зависимости от степени патологического процесса в носоглотке и полости среднего уха. Согласно полученным результатам, после проведения одномоментной аденотомии и миринготомии купирование ЭСО с полным восстановлением аудиологических показателей было отмечено у 20 из 25 пациентов. Авторы придерживаются той точки зрения, что в случае неэффективности консервативного лечения ЭСО и ХА рекомендовано одномоментно с хирургической санацией носоглотки проведение миринготомии, а при невозможности полностью эвакуировать густой вязкий экссудат из полости среднего уха – шунтирование барабанной полости [185, 194].

Согласно исследованию других авторов [Schilder A. G., 2010], были исследованы 2712 детей, при этом изучена эффективность применения аденотомии с/без тимпаностомии и с /без миринготомией у детей с ЭСО. Результаты работы показывают значительное преимущество применения аденотомии для разрешения патологического процесса, связанного с накоплением экссудата в барабанной полости. Если устранить причины, нарушающие проходимость слуховой трубы, не удалось, а разрез барабанной перепонки зарастает достаточно быстро, патологический процесс приобретает склонность к рецидивированию и переходит в хроническую форму [114, 169].

При лечении третьей и четвертой стадии (мукозной и фиброзной ЭСО) использование консервативного лечения и миринготомии низкоэффективно. На более поздних стадиях, в зависимости от стадии патологического процесса, рекомендовано проведение тимпаностомии с введением тимпаностомической трубки, удалением вязкого густого экссудата, ревизия барабанной полости, а также проведение хирургической санации носоглотки при наличии показаний [29, 31, 48, 89, 90, 123, 137, 169, 171, 175, 179].

Согласно международным рекомендациям по тактике ведения больных с ЭСО [175], основными показаниями для тимпаностомии являются нарушение слуха по данным аудиометрии и рецидивирующие острые отиты. Авторы описывают, что при решении вопроса о постановке тимпаностомической трубки следует ориентироваться на изменения, зарегистрированные на аудиограмме от 25–40 дБ, что соответствует 1-й степени тугоухости. Однако немаловажно оценить: на сколько изменение слуха снижает качество жизни пациента, особенно в детском возрасте. Один ребенок может не проявлять жалобы и вести нормальную социальную жизнь при снижении слуха до 40дБ, в то время как другой ребенок испытывать трудности при снижении слуха на 25 дБ, что требует индивидуального подхода в решении этого вопроса. Более того, однократное проведение аудиометрии не предоставляет возможности оценить полноценно слух в детском возрасте, поэтому рекомендовано при первично выявленных изменениях слуха в течение определенного периода времени провести исследование в динамике. Следующим показанием для тимпаностомии является количество эпизодов рецидивирующего острого среднего отита, а именно, менее 3 за последние 6 месяцев или менее 4 за последний год [175, 179].

Таким образом, большинство авторов склоняется к необходимости дренирования барабанной полости более длительное время, что осуществляется с помощью постановки шунта в барабанную перепонку [30, 47, 48, 79, 114, 161, 163, 168, 169, 171, 174, 175]. Однако данный метод лечения имеет ряд осложнений: раннее отторжение шунта, воспалительная оторрея, обтурация дренажной трубки секретом, образование стойкой перфорации после экстракции шунта, тимпаносклероз [94, 123, 126, 137, 193, 197]. Согласно исследованию Padia R. (2018), проанализировано 14058 детей, которые находились под наблюдением в течение 5 лет после выполненной тимпаностомии: 14,4% пациентам потребовалась повторная тимпаностомия, 5,1% имели стойкую перфорацию [153].

Несмотря на существующее большое количество методов консервативного и хирургического лечения, в настоящее время не существует единой тактики ведения детей с данной сопутствующей патологией, что объясняет актуальность

данного исследования и необходимость разработки комплексной поэтапной терапии и обоснованной рациональной фармакотерапии. При этом необходимы исследования, направленные на изучение роли микроорганизмов в генезе данной патологии, а также разработка комплексной диагностики, которая обоснует этапность лечения.

Анализируя все вышеизложенное, следует отметить, что проблема хронического воспаления глоточной миндалины и развитие патологии среднего уха в оториноларингологии является актуальной. Несмотря на существующие методы диагностики и лечения, заболеваемость в последние годы не имеет тенденции к снижению. Роль патогенных микроорганизмов (вирусно-бактериальной природы) у детей с ХА остается спорной в развитии ЭСО, при этом дискуссионен вопрос о стерильности экссудата полости среднего уха при ЭСО. Отсутствие полноценных данных об этиологии сочетанной патологии осложняет выбор рациональных методов лечения и профилактики данного заболевания. До сих пор нет четкого представления о тактике ведения данной сопутствующей патологии с назначением консервативного лечения и сроках выжидательной тактики, а также хирургического лечения.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследование выполнено на кафедре детской оториноларингологии имени профессора Б.В. Шеврыгина ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России (зав. каф. – проф. Е. П. Карпова) на базе ДГКБ им З. А. Башляевой ДЗМ. Лабораторные методы исследования проводили на базе ФБУН Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора.

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

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

**1-я часть – ретроспективное исследование.** Для изучения доли детей с ХА, ассоциированным с 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 2015 г. по 2018 г.).

**2-я часть – проспективное исследование.** Нами было проведено обследование и лечение 174 детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с экссудативным средним отитом, (114 мальчиков и 60 девочек) в возрасте от 3 до 14 лет.

### **2.1. Критерии включения и исключения участников в исследование**

Для отбора пациентов для исследования разработаны критерии включения и исключения.

Критерии включения: дети обоего пола в возрасте от 3 до 14 лет с хроническим аденоидитом, ассоциированным с экссудативным средним отитом, а также с подписанным родителями или законным представителем добровольным информированным согласием на участие в исследовании.

Критерии исключения: хронический гнойный средний отит, наличие сформированного ретракционного кармана барабанной перепонки, течение ЭСО более 2 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.

## 2.2. Общая характеристика пациентов

Анализ возрастных особенностей течения хронического аденоидита, ассоциированного с ЭСО, проведен по схеме международной возрастной периодизации: 3–6 лет (группа дошкольного возраста) 89 детей (51%), 7–10 лет (группа детей младшего школьного возраста) 53 ребенка (31%), 11–14 лет (группа старшего школьного возраста) 32 ребенка (18%).

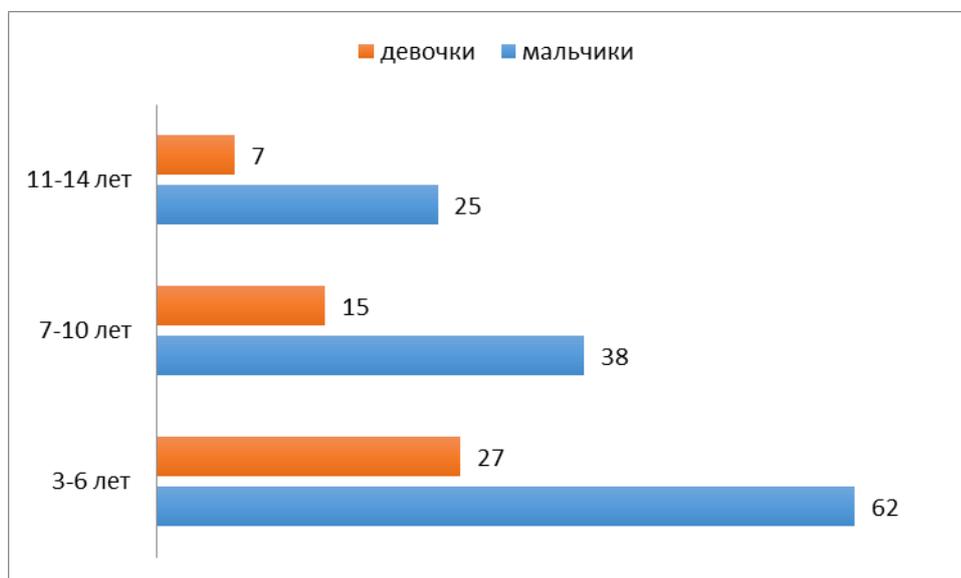
**Таблица 1** – Возрастная и гендерная характеристика обследуемых детей с ХА, ассоциированным с ЭСО (n = 174)

<i>Возраст</i>	<i>Мальчики</i>	<i>Девочки</i>	<i>Всего</i>
3–6 лет	62 чел.	27 чел.	89 чел.
7–10 лет	38 чел.	15 чел.	53 чел.
11–14 лет	25 чел.	7 чел.	32 чел.
Всего	125 чел.	49 чел.	174 чел.

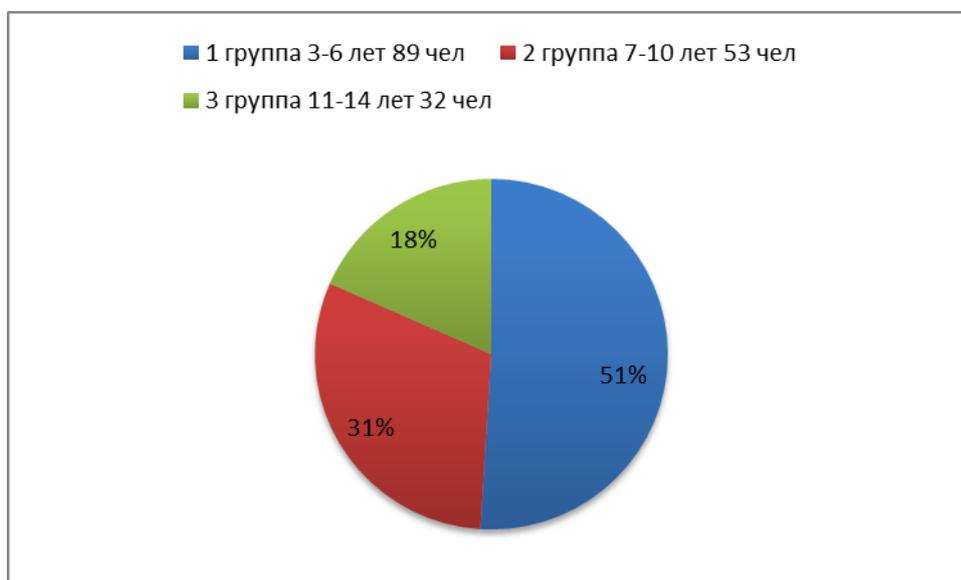
Согласно данным таблицы, наибольшее количество детей, с подтвержденным диагнозом, включенных в исследование, мы наблюдали в дошкольной группе (3–6 лет), где было 89 человек, что составило 51%, в младшей школьной группе 53 человека (31%), в старшей школьной группе (11–14 лет) 32 ребенка (18%).

Таким образом, наиболее характерным возрастным периодом для данной

патологии является дошкольный (3–6 лет), где количество наблюдаемых детей составило более 51%, при этом чаще у мальчиков, чем у девочек, что согласуется с данными большинства исследователей [73-75].



**Рисунок 1** – Возрастная и гендерная характеристика обследуемых детей с ЭСО и ХА (n = 174)



**Рисунок 2** – Распределение наблюдаемых пациентов по возрасту (n = 174)

Проведена статистическая обработка полученных данных. При оценке достоверности относительных величин средняя ошибка  $m$  рассчитана по формуле:

$$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}, \quad (1)$$

где  $\sigma$  – среднее квадратическое отклонение;  
 $n$  – число наблюдений.

Длительность заболевания у исследуемых пациентов от 1 недели до 1 года.

**Дизайн исследования**, в соответствии с задачами исследования, сочетал одномоментное поперечное когортное исследование для изучения значимости бактериально-вирусной инфекции в картине ЭСО у детей с ХА и самостоятельное открытое контролируемое исследование в параллельных группах для сравнительной оценки схем лечения детей с ХА, ассоциированного с ЭСО.

## **2.3. Методы исследования**

### ***2.3.1. Анамнестический этап***

Анамнестический этап (сбор анамнеза жизни: акушерский анамнез и анамнез развития ребенка (наличие патологии беременности, сроках рождения, характер вскармливания, вредные привычки родителей (курение); сбор аллергологического анамнеза (стоит ли ребенок на учете у врача-аллерголога, с какого возраста); посещение детских дошкольных и/или школьных учреждений; сбор анамнеза заболевания (выясняли когда впервые появились жалобы, где и при каких обстоятельствах впервые проявились признаки заболевания, с каких клинических признаков началось заболевание, когда было первое обращение к лор врачу, количество отитов, перенесенных ребенком за один год, сопровождались ли отиты острой болью, гноетечением, жалобами на снижение слуха, жалобами на ощущение заложенности в ухе, а также подробно применяемое лечение).

### ***2.3.2. Клинический этап***

Клинический этап включает:

1. Жалобы (оценка жалоб родителей и ребенка согласно ВАШ: жалобы на затруднение носового дыхания, характер отделяемого из носа, жалобы на снижение слуха, жалобы на ощущение заложенности в ушах, синдром обструктивного апноэ сна (храп).

2. Данные объективных методов исследования: стандартный лор осмотр, включающий эндоскопию полости носа и носоглотки, которая была проведена

всем детям, включенным в исследование, с предварительной анемизацией слизистой оболочки полости носа раствором оксиметазолина 0,025–0,05% у детей до 6 лет и 0,1% у детей старше 6 лет и аппликационной анестезии раствором лидокаина 10%. С помощью жёстких эндоскопов диаметром 2,7 мм 0° и 30° для трансназального применения, а также диаметром 4 мм 70° для трансорального осмотра и гибкого волоконно-оптического эндоскопа фирмы KARL STORZ (Германия) с наружным диаметром 2,7 мм и углом обзора 0 градусов. Возможность изменения угла изгиба дистального конца эндоскопа позволяла досконально оценить состояние глоточных устьев слуховых труб. Полученное изображение фиксировали на жесткий диск. Интраоперационно эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки проводили с целью визуального контроля при выполнении хирургического вмешательства.

Основные параметры, которые оценивали при диагностической эндоскопии полости носа и носоглотки, были следующие: цвет, отечность слизистой оболочки полости носа, глоточных устьев слуховых труб, а также наличие отделяемого из устья слуховых труб и его характер. Также оценивали: состояние перегородки носа, размер глоточной миндалины, степень закрытия хоан, расположение относительно устьев слуховых труб, наличие или отсутствие патологического рефлюкса. Размер глоточной миндалины определяли согласно классификации Лихачева А. Г. (1963):

- 1-я степень – аденоидная ткань прикрывает верхнюю треть сошника и хоан;
- 2-я степень – прикрывает половину сошника;
- 3-я степень – прикрывает более 2/3 сошника.

При отоскопии проведена оценка следующих характеристик барабанной перепонки: цвет (бледная, с желтым оттенком, бледно-розовая, желтая), прозрачность (прозрачная, мутная), состояние (втянутость, наличие ретракции, экссудата, пузырьков воздуха) в зависимости от индивидуальных особенностей пациентов, в том числе особенностей строения наружного слухового прохода осмотр выполняли с помощью эндоскопического исследования или отомикроскопии. Отоэндоскопию выполняли с помощью отоскопа Welch Allen (США) и эндоскопов диаметром 4,0 и 2,7 с углом обзора 0 и 30 гр. Karl Storz.

3. Данные аудиометрии и тимпанометрии. Акустическая импедансометрия и тимпанометрия в данном исследовании были проведены на клиническом анализаторе среднего уха Interacoustics АТ 235 (Дания). Результаты тимпанометрии оценивали согласно классификации J. Jerger (1970).

Акустическая импедансометрия – метод исследования слухового анализатора, в основе которого лежит регистрация акустической проводимости звукопроводящего аппарата слуховой системы. Данный вид обследования необходим для оценки состояния подвижности системы звукопроведения среднего уха, позволяя отличить различные патологии среднего уха (ЭСО, отосклероз, адгезивный средний отит и др.).

При помощи тимпанометрии фиксируют значение внутритимпанального давления, на основании чего можно судить о недостаточной проходимости слуховой трубы для воздуха, а также о наличии экссудата. Результаты данного метода обследования оценивают согласно классификации Jerger. Согласно которой выделяют три типа тимпанограмм А, В и С. При отсутствии патологии среднего уха и слуховой трубы давления в барабанной полости равно атмосферному, ввиду этого максимальную податливость барабанной перепонки фиксируют при создании в наружном слуховом проходе давления равного атмосферному. В таком случае регистрируется нормальная тимпанограмма типа А.

В случае, когда максимальная податливость барабанной перепонки фиксируется при создании давления в наружном слуховом проходе равному давлению в барабанной полости, регистрируется отрицательное давление в полости среднего уха, как правило, это вызвано нарушением проходимости слуховой трубы. Тимпанограмма типа С имеет нормальную конфигурацию, но при этом смещена в сторону отрицательного давления.

Если в барабанной полости присутствует экссудат, изменение давления в наружном слуховом проходе не влечет за собой изменение податливости барабанной перепонки. Тимпанограмма типа В регистрируется в виде прямой линии или горизонтально восходящей в сторону отрицательного давления без пика.

## Тональная пороговая аудиометрия

Тональную пороговую аудиометрию проводили в оториноларингологическом отделении ДГКБ им З. А. Башляевой в специальной звукоизолирующей комнате. Для проведения данного вида обследования использовали аудиометр Interacoustics AC40 (Дания).

Основная задача тональной пороговой аудиометрии – определение порогов слухового восприятия наименьшей интенсивности, которые воспринимает исследуемый пациент. В зависимости от возраста обследуемого ребенка использовали различные методики исследования порогового восприятия тональных сигналов: 5 лет и старше использовали общепринятую методику на частотах от 125 до 8000 Гц, в возрасте до 5 лет проводили тональную пороговую игровую аудиометрию по методике М. Dix и С. Hallpike (1947). Интерпретировали полученные результаты согласно международной классификации степеней тугоухости (1997 год) (среднее значение порогов слышимости (дБ) на частотах 500, 1000, 2000 и 4000 Гц):

- I степень – порог слышимости 26–40 дБ,
- II степень – 41–55 дБ,
- III степень – 56–70 дБ,
- IV степень – 71–90 дБ,
- выше 91 дБ – глухота.

Детям, которым было невозможно провести тональную пороговую аудиометрию в силу возраста или психо-эмоциональных особенностей развития, проводили исследование методом задержанной вызванной отоакустической эмиссии на Otoread Interacoustics (Дания).

На основании клинико-anamнестических данных нами была разработана рабочая шкала для определения тактики лечения детей с ХА и ЭСО, которую заполнял врач при визите детей с родителями.

Рабочая шкала включала оценку факторов риска, субъективных данных, результатов объективных методов исследования, наличие сопутствующей патологии.

**Таблица 2** – Рабочая шкала для определения тактики лечения детей с ХА и ЭСО

<i>Критерий</i>	<i>Значение</i>	<i>Балл</i>
<i>Субъективные данные</i>		
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
<i>Факторы риска</i>		
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
<i>Объективные данные</i>		
Тимпанометрия	Тип С	1
	Тип В	2
Аудиометрия	1-я степень	1
	2-я степень	2
	3-я степень	3
Длительность заболевания	< 3 месяцев	0
	> 3 месяцев	2

Для оценки факторов риска развития у детей с ХА и ЭСО мы ранжировали факторы риска (данные представлены на Рисунке 3).

Для оценки субъективных данных мы предлагали родителям и детям заполнить разработанную анкету, согласно которой оценивали степень выраженности субъективных симптомов (затруднение носового дыхания, снижение слуха, ощущение заложенности в ушах, гнусавость) оценивали в баллах (6-бальная Визуально-Аналоговая Шкала): 0 – отсутствие симптома, 1 – симптом

непостоянный в течение суток, 2 – симптом слабо выражен, 3 – симптом умеренно выражен, 4 – симптом выраженный, 5 – симптом сильно выражен).

Каждый оцениваемый показатель – прогностический критерий, сопряженный с риском развития снижения слуха (кондуктивной тугоухости 2-й степени), имеющий количественные/качественные градации, каждый из которых соответствует определенному количеству баллов, в зависимости от степени выраженности (данные представлены на Рисунке 3).

На основании полученных данных рабочей шкалы определяли этапы лечения детей с ХА и ЭСО. На основании совокупности баллов, полученных при заполнении разработанной рабочей шкалы, определяли дальнейшее лечение. Если сумма баллов составляла менее 19 баллов, то мы назначали консервативное лечение; если сумма – более 19 баллов, то хирургическое лечение. Детей с установленной сопутствующей патологией ЖКТ и с отягощенным аллергоанамнезом мы отправляли 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.

Пациенты, у которых сумма менее 19 баллов, согласно разработанной рабочей шкале, были разделены методом рандомизации на 2 группы:

**1-я 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 повторялся в течение года.

**2-я группа** контрольная (40 чел.) – дети с установленным диагнозом ХА и ЭСО отит, которым проводили консервативное традиционное лечение в РФ (ирригационно-элиминационная терапия, интраназально – комбинированный препарат (дексаметазон, неомицин, полимиксин В).

На момент исследования пациентов они не имели достоверно значимых

различий по полу, анамнестическим данным, сопутствующим патологиям и предъявляемым жалобам ( $p > 0,05$ ).

Согласно международным рекомендациям лечения ЭСО при впервые выявленном диагнозе рекомендована тактика активного наблюдения с назначением консервативного лечения. При отсутствии положительной динамики применяют хирургические методы. В международных документах по тактике ведения детей с ХА и ЭСО рекомендованы следующие наиболее эффективные методы: аденотомия, тимпанопункция, мириготомия с установкой силиконового шунта в барабанную перепонку) основной целью которых является восстановление проходимости слуховой трубы, удаление экссудата, восстановление слуха и предупреждение рецидивов заболевания. В настоящее время выбор метода хирургического лечения остается дискуссионным. Существуют работы, свидетельствующие об эффективности тимпаностомии с введением тимпаностомической трубки, удалением вязкого густого экссудата, ревизия барабанной полости, а также проведение хирургической санации носоглотки по наличию показаний [168, 200]. В тоже время при обзоре литературы есть исследования, описывающие формирование осложнений после проведения тимпаностомии: раннее отторжение шунта, воспалительная оторрея, обтурация дренажной трубки секретом, образование стойкой перфорации после экстракции шунта, тимпаносклероз [193]. Именно поэтому мы сравнили эффективность проведения аденотомии и аденотомии с одномоментным шунтированием барабанной полости у детей с ХА, ассоциированным с ЭСО.

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

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

1) **1-я группа** (39 чел.) – дети, которым выполнена только аденотомия;

2) **2-я группа** (54 чел.) – дети, которым выполнена одномоментно аденотомия с тимпаностомией.

В послеоперационном периоде до момента экструзии тимпаностомических трубок у всех детей, включенных в исследование. Оценку клинической эффективности проводили на 10-й день, через 1, 3, 6 месяцев и через 12 месяцев на основании субъективных данных и объективных данных.

На момент исследования пациентов, они не имели достоверно значимых различий по полу, анамнестическим данным, сопутствующим патологиям и предъявляемым жалобам ( $p > 0,05$ ).

### ***2.3.3. Лабораторный этап: Микробиологическая диагностика мазков из носоглотки методом real-time ПЦР и полногеномного секвенирования NGS***

**Комплексное микробиологическое (вирусологическое и бактериологическое) исследование отделяемого и носоглотки**

Всем детям с ЭСО и ХА, включенным в исследование, до начала лечения мы проводили микробиологическое исследование отделяемого из носоглотки.

Взятие мазка проводили сухим стерильным тупфером Transwab с тонким удлиненным тампоном  $\Sigma$ -Swab®, извлеченным из индивидуальной упаковки. Тупфер со специальным защитным проводником вводили трансназально, 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, коронавирусы,

бокавирус и энтеровирус) проводили в лаборатории Научно-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.

Выбранные вирусные и бактериальные возбудители были выбраны согласно литературным данным.

Определение бактериальных и вирусных возбудителей (РС-вирус, метапневмовирус, вирус парагриппа, риновирус, аденовирус, коронавирусы, бокавирус и энтеровирус) проводили в лаборатории Научно-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.

Следующая часть метагеномных исследований, в том числе и исследования структуры микробиомов, выполняли с помощью анализа гена прокариот 16S рРНК:

**1-й этап – Выделение ДНК** из образцов мазков носоглотки и экссудатов из среднего уха производили с помощью **DNeasy-Blood&Tissue Kit** (Qiagen);

**2-й этап** – ПЦР для наработки фрагментов генов 16S рРНК ставили с определенных праймеров;

**3-й этап – Секвенирование и анализ данных.**

Из полученных ПЦР продуктов формировали эквимоллярные 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.

Достигнутый результат после проведенного лечения оценивали по следующим показателям: клиническая эффективность (в течение 12 месяцев не отмечали рецидива, данные аудиометрии и тимпанометрии были в норме), рецидив (в течение 12 месяцев отмечали отиты, регистрировали изменения на аудиометрии и тимпанометрии), осложнение (после экструзии тимпаностомической трубки отмечали перфорацию).

#### ***2.3.4. Спиральная компьютерная томография височных костей***

Данное исследование выполняли при осложненных формах заболевания, а также при секреторной стадии ЭСО для исключения наличия патологии развития цепи слуховых косточек, определения распространённости процесса, выявления анатомических отклонений в строении слуховой трубы, а также с целью дифференцировать с хроническим гнойным средним отитом. СКТ височных костей проводили в отделении рентген-диагностики ДГКБ им З. А. Башляевой (зав. Отделением- Бычкова О.В.) на компьютерном томографе фирмы Toshiba Aquilion 64 (США) высокого разрешения в аксиальной и фронтальной проекциях.

Шаг томографа 0,6 мм при толщине среза 0,6 мм. Всего было выполнено 2 исследования, по результатам которых пациенты были исключены из исследования и был пересмотрен объем хирургического вмешательства.

### 2.3.5. Методы статистической обработки

Для статистического и графического анализа, на основании информации об исследуемых пациентах с ЭСО и ХА сформирована база данных по программе Statistica 10.0 (StatSoft ink., USA) с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни для независимых выборок. Динамику в ходе лечения оценивали с помощью рангового критерия Уилкоксона. Проверка нормальности распределения в тесте Шапиро – Уилка осуществляли при выбранном уровне значимости  $p < 0,05$ .

Для оценки достоверности различий между сравниваемыми совокупностями по номинальным показателям были использованы непараметрические критерии согласия:  $\chi$ -квадрат, а также точный критерий Фишера для малых частот. Анализ соответствия микрофлоры в ушах и носоглотке проводили при помощи критерия Вилкоксона для зависимых групп, исходя из предположения, что микрофлора в ушах и носоглотке зависима анатомически. 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.

Среднюю арифметическую вычисляли способом моментов по формуле:

$$M = M_i + A, \quad (2)$$

где  $M$  – средняя арифметическая;

$M_i$  – условно принятая средняя, равная  $M_0$ ,

$M_0$  – мода – варианта, чаще всего встречающаяся в вариационном ряду,

$V$  – варианта – числовое значение изучаемого признака,

$A$  – среднее отклонение вариант от условной средней или момент первой степени.

Значение  $A$  вычисляли по формуле:

$$A = \frac{Id_i 4P}{n}, \quad (3)$$

где  $di$  – отклонение каждой варианты от условно принятой средней  $di = V - MO$ ;  
 $P$  – частота – величина, показывающая сколько раз встречается данная варианта в вариационном ряду;  
 $n$  – сумма частот.

Средне-квадратическое отклонение вычисляли по формуле:

$$ct = \pm V(C - A^2), \quad (3)$$

где  $a$  – средне-квадратическое отклонение;  
 $C$  – момент второй степени,  $C = (X di N P) / n$ .

Среднюю ошибку средней арифметической  $m$  вычисляли по формуле:

$$m = \pm \frac{a}{V_n}. \quad (4)$$

Достоверность разности средних величин определяли путем расчета критерия  $t$  по формуле:

$$t = (M_1 - M_2) / V (T^2 + T_3^2). \quad (5)$$

Для оценки тесноты связи по значению коэффициента корреляции Спирмена в работе использовалась шкала Чеддока:

<i>Диапазон коэффициента корреляции</i>	<i>Теснота связи</i>
0,1–0,3	слабая
0,3–0,5	умеренная
0,5–0,7	заметная
0,7–0,9	высокая
0,9–0,99	весьма высокая

### **Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОГО АДЕНОИДИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЭКССУДАТИВНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ, У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП**

Работа включала два этапа за период с 2015 по 2018 годы:

**1-я часть – ретроспективное исследование.** Для изучения доли детей с ХА, ассоциированного с ЭСО, по данным госпитализации в ЛОР стационар 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-я часть – проспективное исследование.** Нами было проведено обследование и лечение 174 детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с экссудативным средним отитом (114 мальчиков и 60 девочек), в возрасте от 3 до 14 лет.

#### **3.1. Изучение актуальности хронического аденоидита и экссудативного среднего отита у детей, находящихся на лечении в ЛОР стационаре**

Проведен анализ историй болезни детей, находившихся на стационарном лечении в детском лор отделении ДГКБ им З. А. Башляевой за 4 года (с 2015 по 2018 года). Результаты представлены в Таблице 3.

**Таблица 3 – Доля детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с экссудативным средним отитом, в практике ЛОР врача стационара с 2015 по 2018 года**

	2015	2016	2017	2018	Всего
Общее количество больных	3362	3799	3997	4014	15172
Средние отиты	804	915	925	1173	3817
ХА (ГА)	1290	1728	1909	2036	6963
ЭСО	178	190	197	244	809
ХА + ЭСО	161	178	184	235	758

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, а 758 (5%) детей с сочетанной патологией ХА и ЭСО.

Доля ЭСО у детей, госпитализированных в ЛОР-стационар, согласно нашему исследованию, 5,3% от общего количества госпитализированных детей с 2015 по 2018 годы; и 21,2% от числа пациентов с различными заболеваниями уха, что подтверждает высокую распространенность ЭСО в детском возрасте. При этом доля детей с сопутствующей патологией (ХА и ЭСО) – 93% от детей с ЭСО и 5% от общего количества госпитализированных детей в ЛОР-стационар.

### **3.2. Проспективное исследование**

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

Всех пациентов разделили на 3 возрастные группы, согласно международной возрастной периодизации:

- 1) 1-я группа (3–6 лет) 89 чел.;
- 2) 2-я группа (7–10 лет) 53 чел.;
- 3) 3-я группа (11–14 лет) 32 чел.

На основании полученных данных выявлено, что наиболее часто ХА, ассоциированный с ЭСО, выявлен у детей дошкольного возраста с 3 до 6 лет. При этом мальчиков больше, чем девочек в 1-й группе (3–6 лет), в то время как в 3-й группе (старше 11 лет) мальчиков и девочек было одинаковое количество.

### **3.3. Результаты анамнестического этапа**

Клиническое обследование всех детей, включенных в исследование, включало в себя сбор анамнеза и выяснение жалоб у детей и их родителей.

Проанализированы основные факторы риска развития ЭСО у детей с ХА, описаны наиболее значимые. На основании полученных результатов выявлено, что 109 (63%) матерей имели патологию 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, что увеличивает риск заболеваемости ОРВИ, а, следовательно, является отягощающим фактором для формирования хронической воспалительной патологии носоглотки с последующими нарушениями в среднем ухе.

Таким образом, при анализе анамнестических данных выявлено, что наиболее значимыми факторами риска для формирования хронической воспалительной патологии носоглотки с последующим развитием ЭСО у детей являются: искусственное вскармливание, вредные привычки родителей (курение), патология беременности, роды путем кесарева сечения, а также посещение детских дошкольных и/или школьных учреждений. Эти факторы были выделены красным цветом и учитывались в дальнейшем при заполнении рабочей шкалы.

Для определения дальнейшей тактики лечения детей с ХА и ЭСО, нами разработана схема определения факторов риска ЭСО у детей с ХА, которую заполнял врач при визите детей с родителями (данные представлены на Рисунке 3).

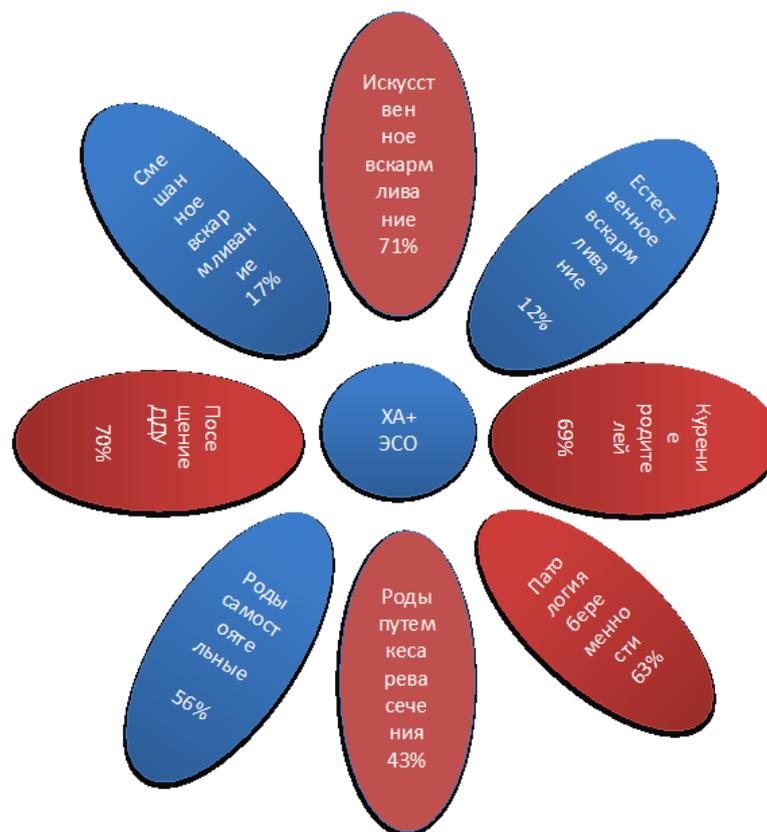


Рисунок 3 – Факторы риска формирования ЭСО у детей с ХА

Данная схема позволяет оптимизировать диагностический поиск, определить риск и разработать лечебный алгоритм.

### 3.4. Результаты клинического этапа. Изучение клинических особенностей течения экссудативного среднего отита и хронического аденоидита у детей различных возрастных групп

При анализе клинических данных выявлены наиболее частые жалобы детей и их родителей. Данные представлены в Таблице 4.

**Таблица 4** – Субъективные жалобы детей и их родителей (n = 174 детей)

<i>Жалобы</i>	<i>1-я группа (n = 89)</i>	<i>2-я группа (n = 53)</i>	<i>3-я группа (n = 32)</i>	<i>Всего</i>
Снижение слуха	81 (91%)	48 (90%)	26 (81%)	155 (90%)
Чувство «заложенности» в ушах	67 (75%)	45 (85%)	27 (84%)	139 (80%)
Затруднение носового дыхания	86 (97%)	53 (100%)	29 (91%)??	168 (97%)
Слизисто-гнойное отделяемое из носа	67 (75%)	48 (90%)	26 (81%)	141 (82%)
Клинические проявления СОАС	23 (26%)	7 (13%)	0	30 (17%)
Гнусавость	60 (67%)	37 (70%)	18 (56%)	115 (66%)

Выявлено, что у детей 1-й группы (3–6 лет) наиболее частыми жалобами были: снижение слуха – 81 (91%) детей, затруднение носового дыхания – 86 (97%) детей, гнусавость – 60 (67%), клинические проявления синдрома обструктивного апноэ сна (храп, вскрикивание во время пробуждения) у 23 (26%) детей; у детей 2-й группы (7–11 лет) чаще мы наблюдали жалобы на снижение слуха у 48 (90%) детей, ощущение «заложенности в ушах» у 45 (85%) детей и на слизисто-гнойное отделяемое у 48 (90%), гнусавость у 37 (70%) детей, в то время как жалобы на клинические проявления синдрома обструктивного апноэ сна были меньше у 7 (13%) детей; у детей 3-й группы наиболее часто были жалобы на ощущение «заложенности в ушах» у 27 (84%) детей и на слизисто-гнойное отделяемое 26 (81%), в наименьшем количестве были жалобы на гнусавость – у 18 (56%), а синдром обструктивного апноэ сна отсутствовал.

Далее мы разработали рабочую шкалу для определения этапности лечебной

тактики введения детей с ХА и ЭСО. Данные представлены в Таблице 6. Рабочая шкала включала оценку факторов риска, субъективных данных, результатов объективных методов исследования, наличие сопутствующей патологии. Для оценки факторов риска развития у детей с ХА и ЭСО за каждый параметр «красного цвета» мы добавляли 1 балл при заполнении разработанной рабочей шкалы. Для оценки субъективных данных мы предлагали родителям и детям заполнить разработанную анкету, согласно которой оценивали степень выраженности субъективных симптомов (затруднение носового дыхания, снижение слуха, ощущение заложенности в ушах, гнусавость) оценивали в баллах (6-бальная Визуально-Аналоговая Шкала): 0 – отсутствие симптома, 1 – симптом непостоянный в течение суток, 2 – симптом слабо выражен, 3 – симптом умеренно выражен, 4 – симптом выраженный, 5 – симптом сильно выражен).

**Таблица 5** – Рабочая шкала для определения тактики лечения детей с ХА и ЭСО

<i>Оцениваемые параметры</i>	<i>Баллы</i>
Затруднение носового дыхания	0–5 баллов
Снижение слуха	0–5 баллов
Ощущение заложенности в ушах	0–5 баллов
Гнусавость	0–5 баллов
Отягощенный анамнез (согласно анализу факторов риска)	По 1 баллу за каждый параметр «красного цвета»
Отягощенный аллергоанамнез	Да – 0 баллов / Нет – 2 балла
Сопутствующая патология ЖКТ (ГЭРБ)	Да – 0 баллов / Нет – 2 балла
Объективные данные	
Тимпанометрия	Тип С – 1 балл / Тип В – 2 балла
Аудиометрия	Кондуктивная тугоухость 1-й степени – 1 балл / 2-й степени – 2 балла / 3-й степени – 3 балла
Длительность заболевания	< 3 месяцев – 1 балл / > 3 месяцев – 2 балла
<b>СУММА БАЛЛОВ ПО ВАШ</b>	<b>&lt; 19 баллов / &gt; 19 баллов</b>

Каждый оцениваемый показатель – прогностический критерий, сопряженный с риском развития снижения слуха, имеющий

количественные/качественные градации, каждый из которых соответствует определенному количеству баллов, в зависимости от степени выраженности.

На основании полученных данных рабочей шкалы определяли этапы лечения детей с ХА и ЭСО. Если сумма баллов составляла менее 19 баллов, то мы назначали консервативное лечение; если сумма – более 19 баллов, то хирургическое лечение.

Баллы за объективные методы исследования начислялись согласно классификациям результатов тимпанометрии и аудиометрии. Длительность заболевания более 3 месяцев от первичной постановки диагноза указывала на увеличение тяжести (согласно международным стандартам лечения ЭСО).

Нами был предложен диагностический алгоритм, включающий различные аспекты диагностики. Учитывая полученные данные факторов риска, анамнеза, субъективный и объективных данных мы разработали этапную лечебную тактику всех отобранных детей с индивидуальным подходом.

### 3.5. Данные эндоскопического исследования носоглотки

Диагностическую эндоскопию полости носа и носоглотки проводили всем детям, включенным в исследование, при этом регистрировали размер аденоидных вегетаций, состояние тубарного валика и устья слуховой трубы (отек слизистой оболочки, наличие слизисто-гнойного отделяемого, явление рефлюкса, а также состояние полости носа (воспалительные изменения слизистой оболочки, наличие или отсутствие искривления перегородки носа, состояние носовых раковин). Результаты эндоскопического исследования полости носа и носоглотки представлены в Таблице 6.

**Таблица 6** – Степень гипертрофии аденоидов по результатам эндоскопического исследования носоглотки у детей с ХА, ассоциированным с ЭСО, с учетом возрастных особенностей (N = 174)

<i>Степень гипертрофии аденоидов</i>	<i>1-я группа (3–6 лет)</i>	<i>2-я группа (7–11 лет)</i>	<i>3-я группа (11–14 лет)</i>	<i>Всего</i>
1-я степень	12 (13%)	14 (26%)	23 (72%)	49 (28%)
2-я степень	40 (45%)	18 (34%)	7 (22%)	65 (37%)

3-я степень	35 (40%)	23 (43%)	2 (6%)	60 (34%)
Итого	89 (100%)	53 (100%)	32 (100%)	174

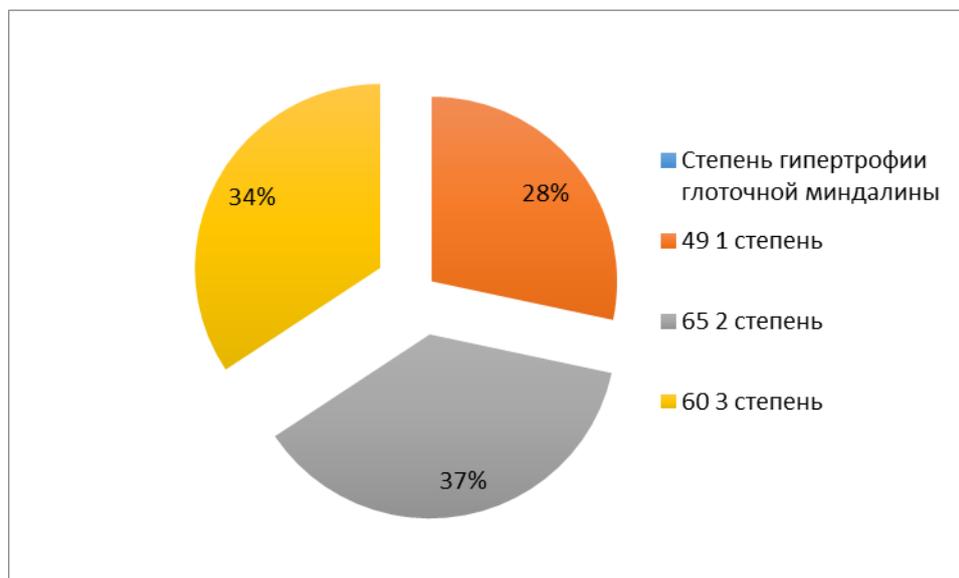
По результатам проведенного исследования мы отмечали блок устьев слуховых труб при 2-й степени гипертрофии аденоидной ткани у 29 (32,6%) детей группы 3–6 лет, у 7 (13,2%) детей 7–11 лет, у 2 (6,2%) детей 11–14 лет; а при 1-й степени гипертрофии аденоидной ткани: у 4 (4,5%) детей группы 3–6 лет, у 1 (1,9%) ребенка 7–11 лет, у 2 (6,2%) детей 11–14 лет; при этом при 3-й степени гипертрофии аденоидов у 31 (34,7%) детей группы 3–6 лет, у 13 (24,5) детей 7–11 лет, не наблюдали у детей 11–14 лет. При этом тубарный рефлюкс нами был выявлен у 4 (12,5%) детей 11–14 лет, у 6 (11,3%) детей 7–11 лет, у 4 (4,5%) детей группы 3–6 лет. Отек слизистой оболочки полости носа выявлен чаще всего у детей 7–11 лет у 12 (22,6%), а также у детей группы 3–6 лет – 15 (16,9%), и у детей 11–14 лет у 3 (9,4%).

Гипертрофию нижних носовых раковин наиболее часто мы диагностировали у детей старшей возрастной группы 11–14 лет – у 11 (34,4%), это проявление вазомоторного ринита, вероятнее всего связанное с применением сосудосуживающих препаратов, в то время как у других групп регистрировали реже: у 4 (4,5%) детей группы 3–6 лет, у 7 (13,2%) детей 7–11 лет.

Искривление перегородки носа также мы диагностировали в большем количестве в группе 11–14 лет у 7 (21,9%) детей, при этом у 3 (3,4%) детей группы 3–6 лет, а у 6 (11,3%) детей 7–11 лет.

Слизисто-гнойное отделяемое из носа мы наблюдали приблизительно в равном количестве во всех возрастных группах: у 6 (6,7%) детей группы 3–6 лет, у 5 (9,4%) детей 7–11 лет, у 3 (9,4%) детей 11–14 лет.

Таким образом, гипертрофия аденоидной ткани далеко не всегда сопровождается блоком устьев слуховых труб. Это подтверждает положение о том, что тубарная дисфункция – не единственная причина формирования нарушений со стороны среднего уха. Далее мы оценили степень гипертрофии аденоидов у детей с ХА, ассоциированным с ЭСО, включенных в исследование. Данные представлены на Рисунке 4.



**Рисунок 4** – Результаты эндоскопического исследования носоглотки у детей с ХА, ассоциированным с ЭСО (N = 174).

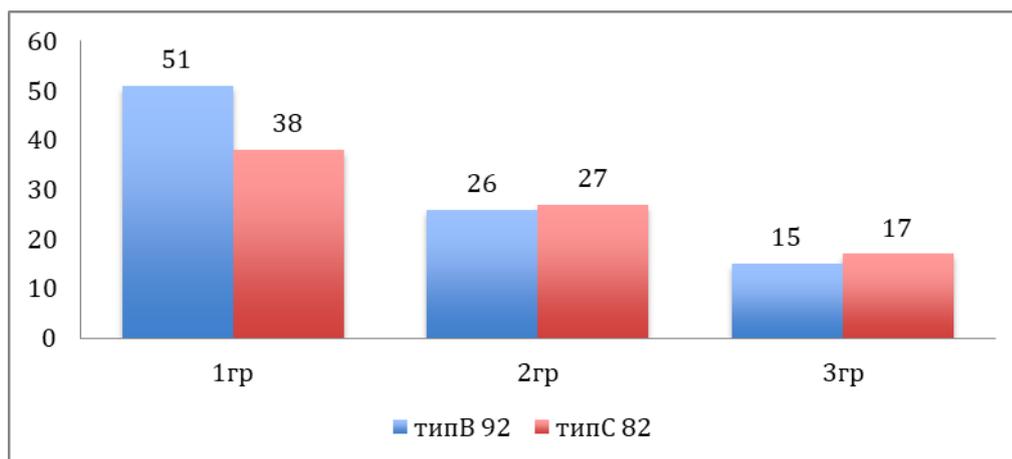
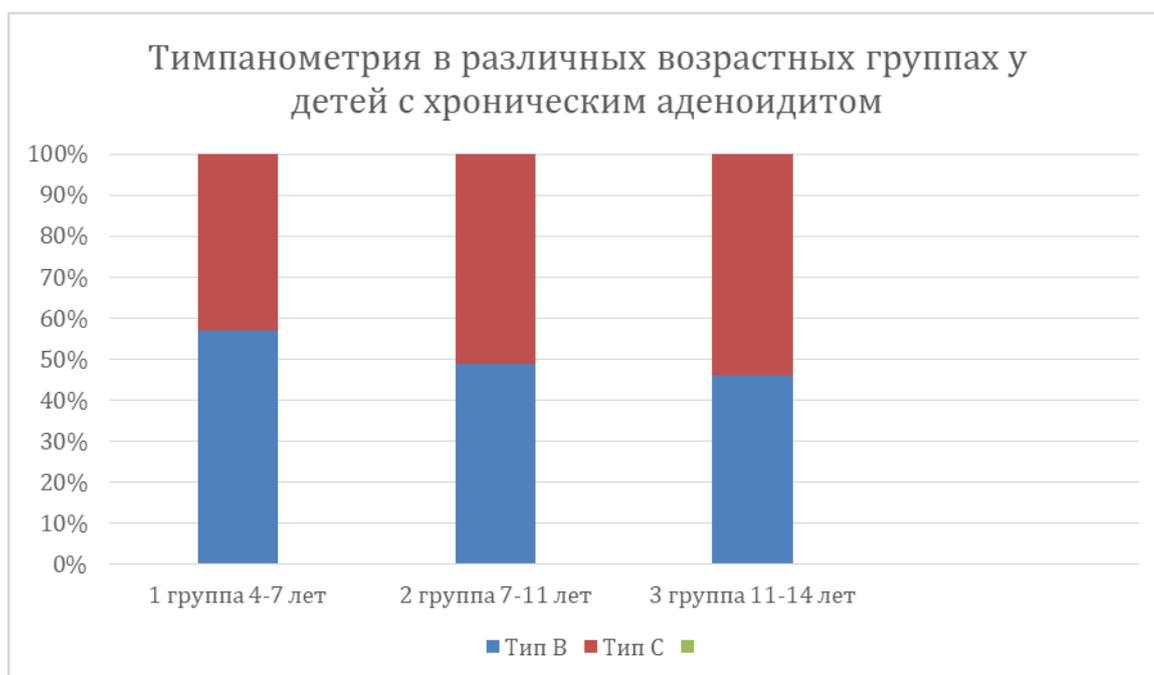
Таким образом, согласно полученным данным, наиболее часто среди исследуемых детей диагностировали 2-ю степень гипертрофии аденоидных вегетаций у 65 детей (37%), 3 степень – у 50 детей (29%), 1-я степень – у 59 детей (34%). При этом в 1-й группе (3–6 лет) наиболее часто наблюдается 2-я степень гипертрофии аденоидов у 40 детей (45%), 1-я степень ГА у 20 детей (22%), 3-я степень – у 29 детей (33%); во 2-й группе (7–11 лет) наиболее часто наблюдается 3-я степень гипертрофии аденоидов у 19 детей (36%), 2-я степень – у 18 детей (34%), 1-я степень – у 16 детей (30%); а в 3-й группе (11–14 лет) наиболее часто встречается гипертрофия 1-й степени аденоидных вегетаций у 23 детей (72%), 2-й степени – у 7 детей (22%), 3-й степени – у 2 детей (6%).

### **3.6. Аудиологическая характеристика детей с ХА и ЭСО (n = 174)**

Одним из объективных симптомов экссудативного среднего отита у детей является нарушение слуховой функции, сопровождающееся преимущественным поражением звукопроводения и развитием кондуктивной и смешанной форм тугоухости различной степени. С целью диагностики степени выраженности нарушения слуха мы проводили аудиологическое обследование. Всем детям, включенным в исследование, выполняли игровую, тональную пороговую аудиометрию.

**Таблица 7** – Данные тимпанометрии у детей разных возрастных групп (n = 174)

Тип	1-я гр. (3–6 лет), n = 89		2-я гр. (7–11 лет), n = 53		3-я гр. (11–14 лет), n = 32	
	n	%	n	%	n	%
тип А	–	–	–	–	–	–
тип В	51	29,3	26	14,9	15	8,6
тип С	38	22,3	27	15,5	17	9,9
Всего	89		53		32	

**Рисунок 5** – Результаты тимпанометрии у детей с ХА и ЭСО в разных возрастных группах (n = 174)**Рисунок 6** – Результаты тимпанометрии у детей с ХА, ассоциированным с ЭСО, в разных возрастных группах (n = 174)

Согласно полученным данным при проведении тимпанометрии всем детям, тимпанограмм типа А не зарегистрировано, что подтверждает факт, что у всех

пациентов, включенных в исследование, наблюдали нарушения со стороны среднего уха и слуховой трубы. При этом дисфункция слуховой трубы, наличие выпота или рубцовых изменений в барабанной полости было выявлено у детей во всех группах.

В 1-й группе 3–6 лет были зарегистрированы тимпанограммы типа В у 51 ребенка (29,3%), тимпанограммы типа С у 38 ребенка (22,3%); во второй группе 7–11 лет – тимпанограмма типа В была выявлена у 26 детей (14,9%), тимпанограмма типа С – у 27 детей (15,5%); в 3-й группе тимпанограмма типа В – у 15 детей (8,6%), тимпанограмма типа С – у 17 детей (9,9%).

**Таблица 8** – Данные тональной пороговой аудиометрии у детей разных возрастных групп (n = 174)

Степень тугоухости	1-я гр. (3–6 лет), n = 89		2-я гр. (7–11 лет), n = 53		3-я гр. (11–14 лет), n = 32	
	n	%	n	%	n	%
1-я степень	21	24%	24	46%	5	15%
2-я степень	68	76%	29	54%	27	86%
3-я степень	–	–	–	–	–	–
Всего	89		53		32	

Таким образом, у детей дошкольной группы чаще диагностировали тип В, в то время как у детей старшего школьного возраста чаще выявляли тип С при проведении тимпанометрии.

По результатам проведенной аудиометрии у детей с ХА, ассоциированным с ЭСО, выявлены 1-я и 2-я степень тугоухости, 3-я степень не выявлена ни у одного пациента.

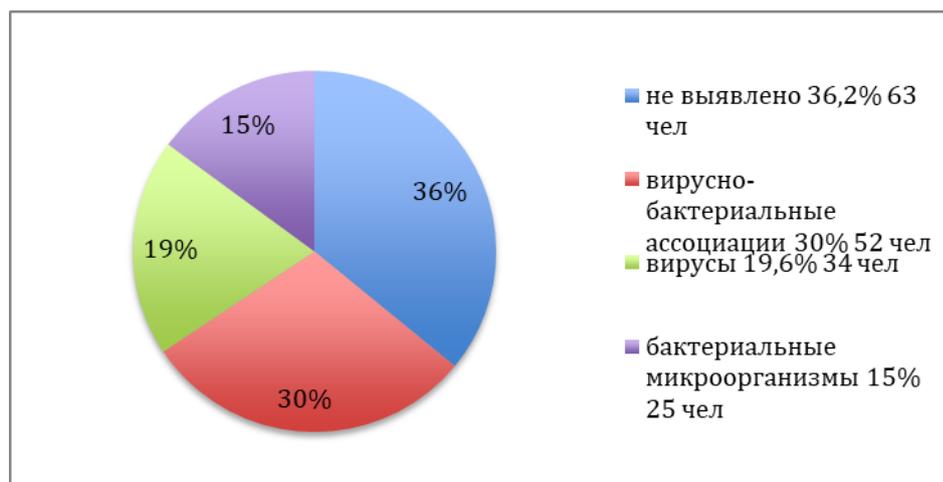
Наиболее часто мы диагностировали 2-ю степень тугоухости у детей 27 (86%) 3-й группы (11–14 лет), у 68 (76%) детей 1-й группы (3–6 лет) и у 29 (54%) детей 2-й группы (7–11 лет). В то время как 1-я степень тугоухости мы наблюдали чаще у 24 (46%) детей 2-й группы (7–11 лет), у 21 (24%) детей 1-й группы (3–6 лет) и у 5 (15%) детей 3-й группы (11–14 лет).

### 3.7. Результаты комплексного микробиологического исследования отделяемого из носоглотки у детей с ХА и ЭСО

Перед проведением микробиологического исследования, нами, на основании анализа доступных литературных источников [7, 44, 79, 83, 104, 105, 107, 108, 111], были выявлены основные эпидемиологически значимые микроорганизмы, идентификации которых в процессе нашего исследования было отведено особое внимание. К данным микроорганизмам были отнесены следующие вирусные и бактериальные патогены: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, аденовирус, риновирус, бокавирус, РС-вирус, вирус гриппа В, вирус парагриппа 1-го и 3-го типов.

Для выявления закономерностей клинического течения ХА и ЭСО с видовым составом микробиоты на первом этапе проводили комплексное микробиологическое исследование отделяемого из носоглотки вначале методом ПЦР диагностики, затем полногеномное секвенирование NGS микробиоты и сопоставляли данные.

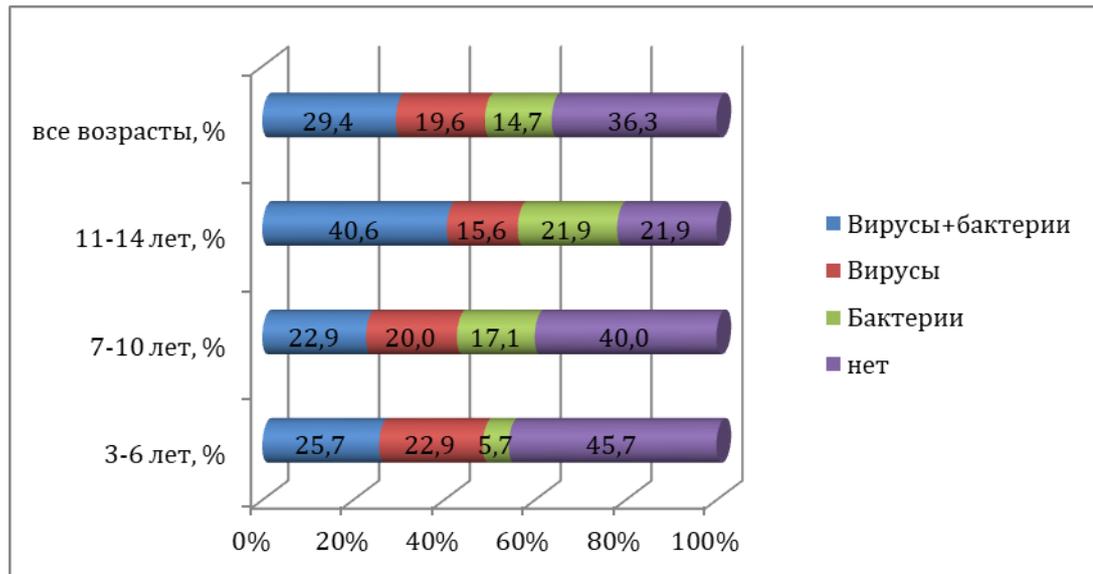
Результаты комплексного микробиологического исследования отделяемого из носоглотки у детей с ХА, ассоциированным с ЭСО, методом ПЦР в режиме real time представлены на Рисунке 12, с учетом возрастных особенностей на Рисунке 7.



**Рисунок 7** – Результаты микробиологического исследования отделяемого со слизистой оболочки носоглотки у детей с ХА и ЭСО методом ПЦР в режиме real time (n = 174)

Как следует из рисунка, наиболее часто были идентифицированы возбудители вирусно-бактериальной природы – у 52 (30%) детей, на втором месте – вирусной 20(19,6%), на третьем – бактериальной у 25 (15%) детей, при этом у 34 (19,6%) детей возбудитель не был обнаружен.

Что касается анализа по возрастным группам, то нами были отмечены следующие особенности (Рисунок 8).



**Рисунок 8** – Возрастные особенности ХА, ассоциированного с ЭСО, по результатам комплексного микробиологического исследования отделяемого из носоглотки методом ПЦР в режиме real time с учетом возрастных особенностей (n = 174)

Вирусные возбудители наиболее часто были идентифицированы в группе 3–6 лет у 20 (22,5%) детей, в то время как в группе 7–10 лет у 11 (20,7%) детей, а в группе старше 11 лет у 5 (16,6%) детей. Вирусно-бактериальные ассоциации чаще были выявлены в группе старше 11 лет у 13 (40,6%) детей, в то время как в группе 7–10 лет почти в двое реже, лишь у 12 (22,6%) детей, а в группе 3–6 лет у 23 (25,8%) детей.

Бактериальную патогенную микробиоту выделяли чаще в группе пациентов старше 11 лет у 7 (21,8%) детей, в группе 7–10 лет у 9 (16,9%) детей, в группе 3–6 лет у 51 (5,7%) ребенка.

Среди респираторных вирусов наиболее часто обнаруживали риновирус – у 32 (18,4%), чуть реже вирусы парагриппа 1, 2, 3 типов – у 23 (13,2%), аденовирус

– у 20 (11,5%), РС-вирус – у 7 (0,04%), вирус гриппа В – у 2 (0,01%), бокавирус – у 6 (0,03%). При этом у 59 (34%) детей вирусы не были выделены.

Полученные результаты комплексного микробиологического исследования показали, что у детей с ХА, ассоциированным с ЭСО, в генезе данных состояний могут принимать участие как вирусные и бактериальные патогены, так и вирусно-бактериальные ассоциации.



**Рисунок 9** – Частота встречаемости различных вирусных патогенов у детей с ХА, ассоциированным с ЭСО, методом ПЦР в режиме real-time (n = 174)

Согласно нашему исследованию, наиболее часто обнаруживаемыми ассоциациями микроорганизмов в носоглотке пациентов с ХА и ЭСО явились следующие: *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%).

Наиболее часто выявленными возбудителями бактериальной природы у всех исследуемых детей явились *Streptococcus pneumoniae* 49 (28,1%) и *Haemophilus influenzae* 42 (24,1%). При этом в 12 (6,9%) случаях *Streptococcus pneumoniae* был единственным возбудителем заболевания, а в – 37 (21,3%) в сочетании с разнообразными вирусами (аденовирус – 8 (4,6%); риновирус – 6 (4,2%); вирус парагриппа 1-го типа – 5 (2,87%); В 8 (4,6%) случаях *Haemophilus influenzae* был единственным возбудителем заболевания, а в – 28 (16%) в сочетании с разнообразными вирусами (аденовирус – 3 (1,7%); риновирус – 21 (12%); вирус парагриппа 1-го и 3-го типа – 4 (2,2%); РСВ – 2 (1,1%);

Полученные данные позволяют утверждать, что большую роль в развитии сочетанной патологии (ХА и ЭСО) в детском возрасте играют вирусно-бактериальные ассоциации, что необходимо учитывать при назначении рационального лечения.

**Таблица 9** – Частота встречаемости различных вирусных патогенов, а также вирусных ассоциаций и вирусно-бактериальных у детей с ХА и ЭСО (n = 174)

<i>Возбудитель</i>		<i>Абс. цифры</i>	<i>(%)</i>
Не выявлен		59	33,9
<b>Монокультура</b>		<b>58</b>	<b>33,3</b>
Вирус парагриппа 1-го типа		14	8
Риновирус		10	5,7
Аденовирус		7	4
<i>РСВ</i>		3	1,7
Вирус гриппа типа В		1	0,56
Бокавирус		5	2,9
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		12	6,9
<i>Haemophilus influenzae</i>		8	4,6
<b>Ассоциации из двух микроорганизмов</b>		<b>45</b>	<b>25,9</b>
<i>S. pneumoniae</i>	Аденовирус	8	4,6
	Риновирус	6	4,2
	Вирус парагриппа 1-го типа	5	2,87
	<i>РСВ</i>	2	1,1
	Вирус гриппа типа В	1	0,56
	Бокавирус	1	0,56
	<i>Haemophilus influenzae</i>	4	2,3
<i>Haemophilus influenzae</i>	Риновирус	14	8
	Аденовирус	2	1,1
	Вирус парагриппа	2	1,1
<b>Ассоциации из трех микроорганизмов</b>		<b>12</b>	<b>6,9</b>
<i>S. pneumoniae</i>	+ <i>Haemophilus influenzae</i> + риновирус	5	2,9
	<i>Haemophilus influenzae</i> + аденовирус	1	0,56
	<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>РСВ</i>	2	1,1
	<i>Haemophilus influenzae</i> + Вирус парагриппа 3 типа	2	1,1
<i>Haemophilus influenzae</i>	Аденовирус + Риновирус	2	1,1

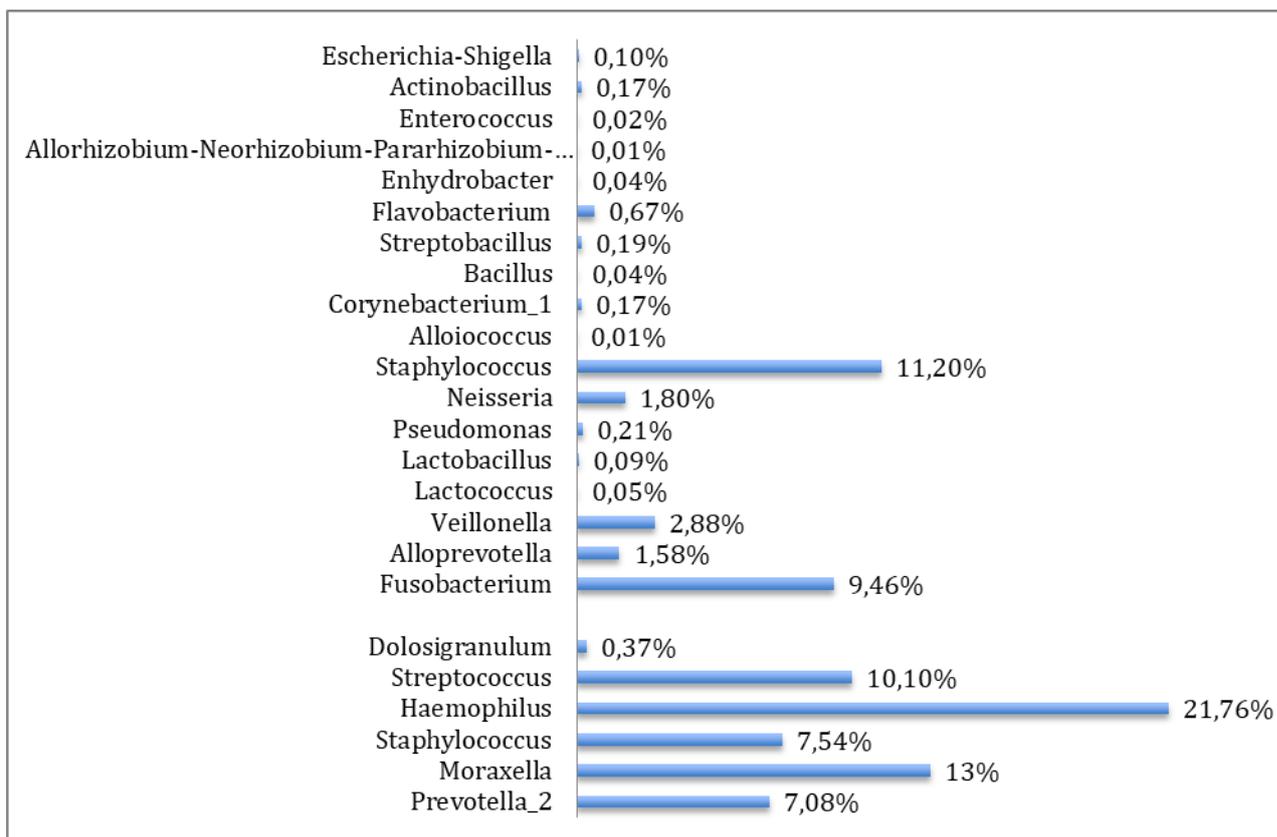
### 3.8. Результаты полногеномного секвенирования NGS

Следующим этапом нашего исследования стало сравнение полученных результатов качественного состава микроорганизмов, колонизирующих слизистую оболочку носоглотки со спектром микроорганизмов, колонизирующих полость среднего уха у детей с ХА, ассоциированным с ЭСО.

Все живые микроорганизмы, заселяющие определенную анатомическую нишу (вирусы, бактерии, грибы и др.), обозначаются в настоящее время термином «микробиота». Этот термин включает в себя как комменсалов, так и патогенные микроорганизмы. Под термином «микробиом» подразумевается совокупность генов всех микроорганизмов. Таким образом, микробиом можно рассматривать как коллективный геном микробиоты. Индигенная микробиота обеспечивает свое количественное превосходство в слизистой оболочке носоглотки, обуславливает колонизационную резистентность слизистой и формирует устойчивость к чрезмерному росту патогенных микроорганизмов, за счет прямого угнетения их роста или других механизмов межмикробной конкуренции [24, 54, 108, 144, 148].

На Рисунках 10 и 11 представлен состав микробиоты слизистой оболочки носоглотки и экссудата полости среднего уха, идентифицированной методом метагеномного секвенирования NGS у пациентов с ХА, ассоциированным с ЭСО.

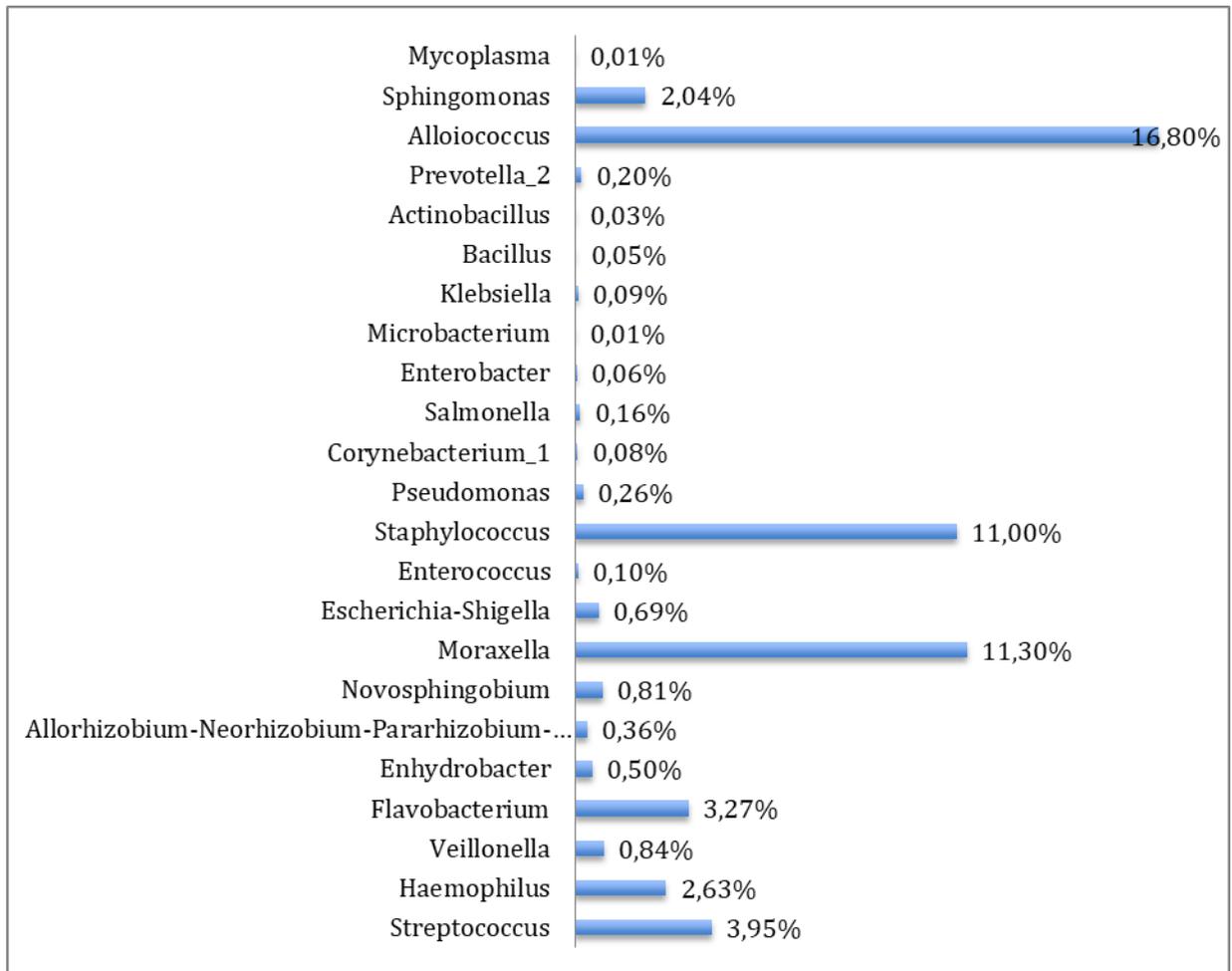
Среди бактерий, относящихся к индигенной микробиоте слизистой оболочки носоглотки, нами были идентифицированы следующие микроорганизмы (Рисунок 13): *Flavobacterium* выделен в 0,67% случаев, *Corynebacterium* – в 0,17%, *Lactococcus* – в 0,05%, *Bifidobacteria* – 1,76%, *Lactobacillus* – 0,09%; среди представителей условно-патогенной микробиоты: *Moraxella* – в 13%, *Escherichia-Shigella* – 0,1%, *Actinobacillus* – 0,17%, *Enterococcus* – 0,02%, *Allorhizobium-N-P* – 0,01%, *Enhydrobacter* – 0,04%, *Streptobacillus* – 0,19%, *Alloicoccus* – 0,01%, *Staphylococcus* – 18,74%, *Neisseria* – 1,8%, *Pseudomonas* – 0,21%, *Veillonella* – 2,88%, *Alloprevotella* – 1,58%, *Fusobacterium* – 9,46%, *Dolosigranulum* – 0,37%, *Streptococcus* – 10,1%, *Haemophilus* – 21,76%, *Prevotella* – 7,08%;



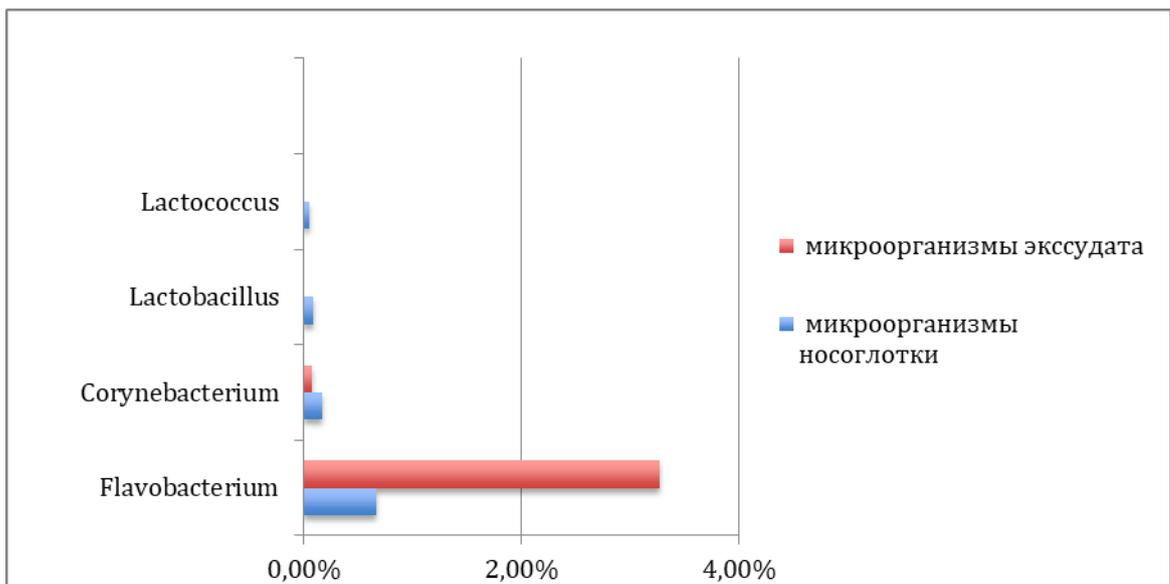
**Рисунок 11** – Видовой состав условно-патогенных и индигенных микроорганизмов, выявленных при комплексном метагеномном секвенировании NGS отделяемого из носоглотки у пациентов с ХА, ассоциированным с ЭСО

Согласно данным полученным при анализе микробиоты экссудата полости среднего уха, мы идентифицировали индигенные микроорганизмы (Рисунок 14): *Corynebacterium* – в 0,08%, *Flavobacterium* – 3,27%; и условно-патогенные микроорганизмы: *Moraxella* – в 11,3%, *Escherichia-Shigella* – 0,69%, *Actinobacillus* – 0,03%, *Enterococcus* – 0,1%, *Allorhizobium-N-P* – 0,36%, *Enhydrobacter* – 0,5%, *Alloiococcus* – 16,8%, *Staphylococcus* – 11%, *Pseudomonas* – 0,26%, *Veillonella* – 0,84%, *Streptococcus* – 3,95%, *Haemophilus* – 2,63%, *Prevotella* – 0,2%; *Mycoplasma* – 0,01%, *Sphingomonas* – 2,04%, *Actinobacillus* – 0,03%, *Bacillus* – 0,05%, *Klebsiela* – 0,09%, *Microbacterium* – 0,01%, *Enterobacter* – 0,06%, *Salmonella* – 0,16%, *Novosphingobium* – 0,81%, *Veillonella* – 0,84%;

Затем мы провели сравнительный анализ микробиоты слизистой оболочки носоглотки и экссудата полости среднего уха.



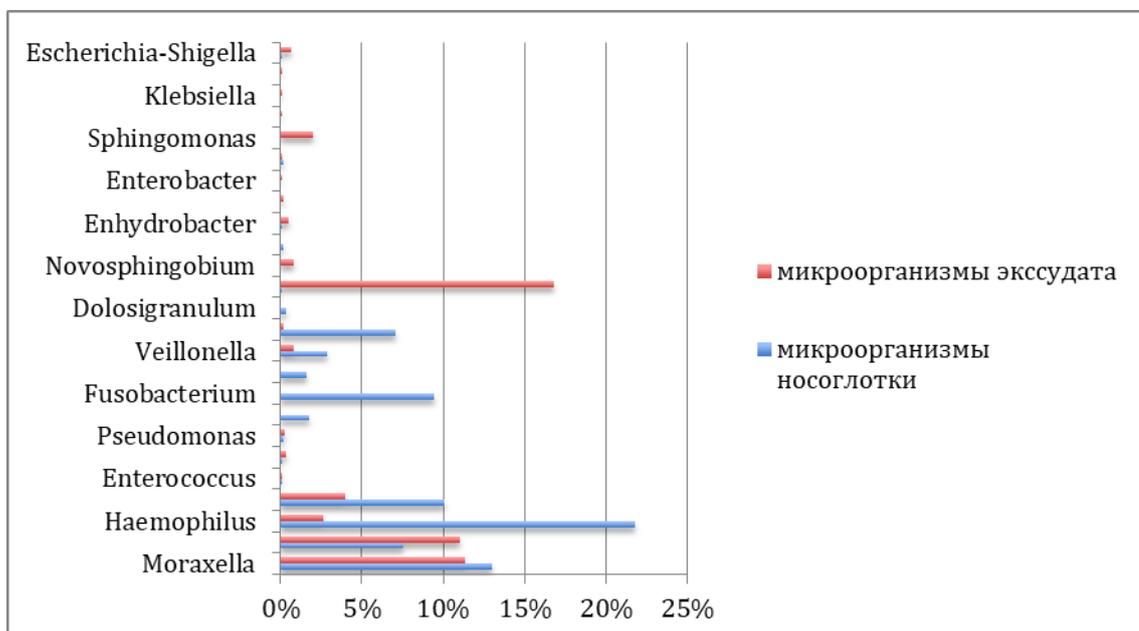
**Рисунок 11** – Видовой состав условно-патогенных и индигенных микроорганизмов, выявленные при комплексном метагеномном секвенировании NGS экссудата полости среднего уха у пациентов с ХА, ассоциированным с ЭСО



**Рисунок 12** – Сравнение видового состава индигенных микроорганизмов бактериальной природы, выявленных по результатам комплексного метагеномного секвенирования NGS отделяемого из носоглотки и в экссудате полости среднего уха у детей с ХА, ассоциированным с ЭСО (n = 174)

В результате сравнительного анализа микробиоты слизистой оболочки носоглотки и экссудата полости среднего уха были выявлены наиболее часто встречающиеся представители индигенной микробиоты: *Flavobacterium* идентифицировали в 0,67% случаев в носоглотке и 3,27% в экссудате; *Corynebacterium* – в 0,17% в носоглотке и 0,08% в экссудате.

Также установлена связь между условно-патогенными микроорганизмами ОСОН и экссудата: *Moraxella* – 11,3% и 13%; *Staphylococcus* – 11% и 18,74%; *Haemophilus* – 2,63% и 21,76%; *Prevotella* – 0,2% и 7,08%; *Veillonella* – 0,84% и 2,88%.



**Рисунок 13** – Видовой состав транзитных микроорганизмов бактериальной природы, выявленных по результатам комплексного метагеномного секвенирования NGS из носоглотки и экссудата полости среднего уха у детей с ХА, ассоциированным с ЭСО (n = 174)

Помимо этого, в процессе анализа результатов полученных нами данных, была также:

- выявлена высокая частота встречаемости определенных вирусно-бактериальных ассоциаций (Таблица 10);

- выявлена высокая корреляционная связь между *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria* ( $R_s = 0,93$ ;  $p = 0,006$ );

- выявлена высокая корреляционная связь между *Moraxella* и аденовирусом ( $R_s = 0,83$ ;  $p = 0,02$ );



Следующим этапом мы провели сравнительный анализ микробиоты слизистой оболочки носоглотки и экссудата полости среднего уха, для этого мы использовали ранжированный метод сравнения. Проанализировав все особенности корреляционных связей между микроорганизмами, колонизирующими слизистую оболочку носоглотки со структурой микроорганизмов, персистирующих в экссудате полости среднего уха, мы составили сводную таблицу особенностей микробиоты слизистой оболочки носоглотки и микробиоты полости среднего уха у пациентов с ХА и с ЭСО (Таблицы 12, 13).

**Таблица 12** – Связь видового состава микробиоты слизистой оболочки носоглотки и микробиоты экссудата полости среднего уха у детей с ХА и ЭСО (n = 174) (продолжение)

Слизистая оболочка носоглотки	Экссудат							
	Salmonella	Enterobacter	Klebsiella	Bacillus	Actinobacillus	Prevotella_2	Sphingomonas	Mycoplasma
Prevotella_2					0 R = ,67			R = 0,74
Moraxella	R = 0,67		R = 0,62			R = 0,64		
Streptococcus		R = 0,64						
Dolosigranulum							R = 0,67	
Flavobacterium				R = -0,63		R = 0,64		

Исходя из анализа значимых коэффициентов корреляции Спирмена, нами:

– установлено наличие положительных внутригрупповых связей, свидетельствующих о наличии высокой положительной корреляции между микроорганизмами слизистой оболочки носоглотки и экссудата полости среднего уха при  $k > 0,67$ . Уровень значимости для всех показателей  $p < 0,05$ ;

– выявлена обратная высокая корреляционная связь между присутствием *Veillonella* и *Flavobacterium* ( $R_s$  составила - 0,61;  $p < 0,05$ );

– выявлена высокая корреляционная связь между персистенцией *Flavobacterium* и *Dolosigranulum* ( $R_s = 0,79$ ;  $p < 0,05$ ); *Fusobacterium* ( $R_s = 0,66$ ;  $p < 0,05$ ); *Alloprevotella* ( $R_s = 0,68$ ;  $p < 0,05$ );

– выявлена высокая корреляционная связь между присутствием *Enhydrobacter* и *Neisseria* ( $R_s = 0,67$ ;  $p < 0,05$ ); *Corynebacterium\_1* ( $R_s = 0,64$ ;  $p < 0,05$ );

– установлена высокая корреляционная связь между присутствием *Novosphingobium* и *Fusobacterium* ( $R_s = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ); и обратная связь между присутствием *Novosphingobium* и *Enhydrobacter* ( $R_s = -0,65$ ;  $p < 0,05$ );

– выявлена обратная высокая корреляционная связь между присутствием *Escherichia (Shigella)* и *Dolosigranulum* ( $R_s = 0,64$ ;  $p < 0,05$ ); *Alloprevotella* ( $R_s = 0,7$ ;  $p < 0,05$ ); *Veillonella* ( $R_s = 0,59$ ;  $p < 0,05$ );

– установлена обратная высокая корреляционная связь между персистенцией *Staphylococcus* и *Dolosigranulum* ( $R_s = 0,89$ ;  $p < 0,05$ ); *Alloprevotella* ( $R_s = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ); *Veillonella* ( $R_s = 0,59$ ;  $p < 0,05$ );

– выявлена высокая корреляционная связь между присутствием *Enterococcus* и *Prevotella\_2* ( $R_s = 0,84$ ;  $p < 0,05$ ); и обратная высокая корреляция между присутствием *Enterococcus* и *Escherichia (Shigella)* ( $R_s = -0,59$ ;  $p < 0,05$ );

– выявлена высокая корреляционная связь между присутствием *Salmonella* и *Moraxella* ( $R_s = -0,67$ ;  $p < 0,05$ );

– выявлена высокая корреляционная связь между присутствием *Enterobacter* и *Streptococcus* ( $R_s = 0,64$ ;  $p < 0,05$ );

– выявлена высокая корреляционная связь между присутствием *Klebsiella* и *Moraxella* ( $R_s = 0,62$ ;  $p < 0,05$ );

– выявлена обратная высокая корреляционная связь между присутствием *Bacillus* и *Flavobacterium* ( $R_s = -0,63$ ;  $p < 0,05$ );

– выявлена высокая корреляционная связь между присутствием *Actinobacillusi* *Prevotella\_2* ( $R_s = 0,67$ ;  $p < 0,05$ );

– выявлена высокая корреляционная связь между присутствием *Salmonella* и *Moraxella* ( $R_s = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ); *Flavobacterium* ( $R_s = 0,64$ ;  $p < 0,05$ );

– выявлена высокая корреляционная связь между *Sphingomonas* и *Dolosigranulum* ( $R_s = 0,67$ ;  $p < 0,05$ );

– выявлена высокая корреляционная связь между *Mycoplasma s* и *Prevotella\_2* ( $R_s = 0,67$ ;  $p < 0,05$ );

Помимо определения частоты встречаемости различных микроорганизмов на поверхности слизистой оболочки носоглотки у пациентов с ХА, ассоциированным с

ЭСО, по результатам полногеномного секвенирования NGS, нами было выявлено наличие определенных связей между присутствием определенных представителей микробиоты и клиническими проявлениями ЭСО и ХА по результатам проведенного метагеномного секвенирования NGS (Таблица 13).

Как следует из Таблицы 13, установлена высокая корреляционная связь между присутствием *Streptococcus pneumoniae* и снижением слуха ( $R_s = 0,77$ ;  $p = 0,00001$ ) и заметная корреляционная связь между персистенцией *Streptococcus pneumoniae* и «ощущением заложенности в ушах» ( $R_s = 0,62$ ;  $p = 0,001$ ).

**Таблица 13** – Степень выраженности корреляционных связей клинических проявлений ХА и ЭСО и характером микробного присутствия на слизистой оболочке носоглотки ( $n = 174$ )

	Этиологически значимый микроорганизм							
	S. pneumoniae	H. influenzae	Moraxella	S. aureus	Аденовирус	Бокавирус	Рино-вирус	Pseudomonas
Снижение слуха	$R = 0,77$ $p = 0,00001$	$R = 0,51$ $p = 0,01$	$R = 0,51$ $p = 0,008$		$R = 0,81$ $P = 0,04$	$R = 0,44$ $P = 0,03$		
Ощущение «заложенности» ушей	$R = 0,62$ $p = 0,001$	$R = 0,53$ $p = 0,007$						
Затруднение носового дыхания	+				+		+	
Слизистогнойное отделяемое из носа				$R = 0,84$ $p = 0,04$				$R = 0,84$ $P = 0,03$
Отягощенный аллергоanamнез			$R = 0,48$ $p = 0,01$	$R = 0,46$ $P = 0,02$	$R = 0,48$ $p = 0,01$			

Также была выявлена высокая корреляционная связь между присутствием бактерий рода *Pseudomonas* и слизисто-гнойным отделяемым из носа ( $R_s = 0,84$ ;  $p = 0,03$ );

– выявлена высокая корреляционная связь между *S.aureus* и слизисто-гнойным отделяемым из носа ( $R_s = 0,84$ ;  $p = 0,03$ );

– выявлена умеренная корреляционная связь между персистенцией бокавируса и снижением слуха ( $R_s = 0,44$ ;  $p = 0,03$ );

– выявлена также высокая корреляционная связь между присутствием аденовируса и снижением слуха ( $R_s = 0,81$ ;  $p = 0,04$ );

– выявлена заметная корреляционная связь между *Haemophilus influenzae* и снижением слуха ( $R_s = 0,51$ ;  $p = 0,01$ ) и заметная корреляционная связь между *Haemophilus influenzae* и ощущением «заложенности» ушей ( $R_s = 0,53$ ;  $p = 0,007$ );

– выявлена заметная корреляционная связь между присутствием бактерий рода *Moraxella* и снижением слуха ( $R_s = 0,51$ ;  $p = 0,008$ );

– выявлена умеренная корреляционная связь между персистенцией аденовируса ( $R_s = 0,48$ ;  $p = 0,01$ ); и *Moraxella* ( $R_s = 0,48$ ;  $p = 0,01$ ); и *Staphylococcus aureus* ( $R_s = 0,46$ ;  $p = 0,02$ ) и наличием отягощенного аллергоанамнеза.

Таким образом, в микробиологическом исследовании носоглотки детей с ХА, ассоциированным с ЭСО, методом ПЦР в real-time режиме наиболее часто выявляли вирусно-бактериальную флору у 52 (30%) пациентов, вирусную – у 33 (19%) пациентов и только лишь у 26 (15%) пациентов – бактериальную. Лидирующую позицию среди вирусных патогенов занимал риновирус 32 (18,4%), вирус парагриппа 23 (13,2%), аденовирус – 20 (11,5%) В 7 (0,04%) случаях был идентифицирован РС-вирус, бокавирус – 6 (0,03%), существенно реже вирус гриппа типа В – в 2 случаях (0,01%);

Выявлено, что состояние глоточной миндалины напрямую зависит от состава микробиоты, при этом более разнообразный микробный пейзаж слизистой оболочки носоглотки коррелирует с менее выраженным клиническим течением. Установлено, что более высокая частота персистенции микроорганизмов рода *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria* в носоглотке способствует длительному сохранению воспаления слизистой оболочки носоглотки и в полости среднего уха. А присутствие *Lactobacillus* напротив способствуют торможению активных форм воспалительного процесса, так как индигенные микроорганизмы обладают антагонистической активностью в отношении условно-патогенных микроорганизмов.

#### **Глава 4. ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ И ЭКССУДАТИВНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ**

В настоящее время общепризнанной точкой зрения является, что наиболее эффективно начатое лечение на ранних сроках, что диктует необходимость в своевременной диагностике на ранних этапах [132].

Согласно клиническим рекомендациям, при впервые выявленном ЭСО рекомендована выжидательная тактика с назначением консервативного лечения, а при неэффективности в течение 3–6 месяцев показано проведение хирургического лечения. Среди методов хирургического лечения выделяют аденотомию, тимпанопункцию, парацентез, миринготомию с шунтированием барабанной полости (тимпаностомия), тимпанотомию (ревизия) с дренированием барабанной полости. Однако в настоящее время показания для хирургического лечения пациентов с ХА, ассоциированного с ЭСО, неоднозначные, что объясняет необходимость разработки комплексной терапии и обоснованной рациональной фармакотерапии.

Полученные данные в результате проведенного нами алгоритма диагностики данной сочетанной патологии, позволили разработать алгоритм лечения детей, включенных в исследование. Можно сказать так: полученные в результате комплексной диагностики ЭСО ассоциированного с ХА с использованием разработанного нами алгоритма данные легли в основу предлагаемой нами лечебной тактики детей с данной патологией.

На основании совокупности баллов, полученных при заполнении разработанной рабочей шкалы, определяли тактику лечения данной сочетанной патологии. Детям с установленным диагнозом хронический аденоидит и экссудативный средний отит с суммой баллов менее 19 баллов назначали консервативное лечение, пациентам с установленным диагнозом хронический аденоидит и экссудативный средний отит с суммой баллов более 19 баллов рекомендовали хирургическое вмешательство.

В настоящее время, несмотря на существующие методы консервативного лечения детей с ХА, ассоциированного с ЭСО, тенденции к снижению роста

заболеваемости нет. Это диктует необходимость разработки новых способов консервативного лечения. Согласно результатам нашего исследования, микробиота слизистой оболочки носоглотки играет важную роль в развитии сочетанной патологии в детском возрасте, ввиду дисбиотических расстройств слизистой, в том числе после антибактериальных препаратов при лечении. Необходимо уделить особое внимание целостности структуры микробиома слизистой оболочки носоглотки и поддерживать баланс между представителями индигенных и условно-патогенных микроорганизмов, что позволяет сделать препараты природного происхождения с антимикробной активностью. Одним из представителей этой группы препаратов является мурамидаза.

Мурамидаза гидролизует гликозидные связи муреина клеточной мембраны между N-ацетилмураминовой кислотой и N-ацетилглюкозамином гликополисахарида и вызывает тем самым лизис ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Многие грамотрицательные микроорганизмы обладают определенной устойчивостью к мурамидазе, ввиду особенностей строения их клеточной стенки. Этилендиаминтетраацетата муреина связывается с ионами кальция, делая липополисахаридный слой доступным для действия мурамидазы.

Тактика лечения отличалась в зависимости от базальной оценки по разработанной рабочей шкале, и поэтому в ходе нашего исследования пациенты, подлежащие **консервативной терапии**, были разделены методом рандомизации на 2 группы:

1) **1-я 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 повторялся в течение года;

2) **2-я группа** контрольная (40 чел.) – дети с установленным диагнозом ХА и ЭСО отит, которым проводили консервативное традиционное лечение в РФ

(ирригационно-элиминационная терапия, интраназально – комбинированный препарат (дексаметазон, неомицин, полимиксин В).

Дети, прошедшие курс консервативного лечения, в анамнезе с отсутствием положительной динамики или ухудшением результатов, а также дети с суммой баллов более 19, согласно разработанной рабочей шкале, в процессе проведения исследования были разделены методом рандомизации на 2 группы в зависимости от типа планирующегося **хирургического** лечения.

1) **1-я группа** (39 чел.) – дети с установленным диагнозом ХА и ЭСО, с суммой баллов более 19 баллов, согласно разработанной рабочей шкале, которым выполнена аденотомия;

2) **2-я группа** (54 чел.) – дети с установленным диагнозом ХА и ЭСО, с суммой баллов более 19 баллов, согласно разработанной рабочей шкале, которым выполнена аденотомия с тимпаностомией.

**Резюме к главе 4.** В 1-й группе детям проводили традиционное консервативное лечение с включением в схему препарата мурамидазы. Во 2-й группе детям проводили традиционное консервативное лечение. Хирургическое лечение: 1) в 1-й группе детям проводили эндоскопическую аденотомию; 2) во 2-й группе детям проводили эндоскопическую аденотомию с одномоментным выполнением тимпаностомии.

## Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ АДЕНОИДИТОМ И ЭКССУДАТИВНЫМ СРЕДНИМ ОТИТОМ

### 5.1. Результаты консервативного лечения детей с хроническим аденоидитом, ассоциированным с экссудативным средним отитом

Оценку клинической эффективности лечения во всех группах проводили на 10-й день, через 1, 3, 6 месяцев, в группе хирургического лечения дополнительно оценивали через 12 месяцев, на основании на основании субъективных и объективных данных (отоскопии, тимпанометрии и аудиометрии). Катамнестическое наблюдение детей проводили через 6 месяцев и 1 год (в группе хирургического лечения).

Субъективную оценку результатов лечения проводили согласно ВАШ, в которой степень выраженности симптомов оценивали в баллах (6-бальная Визуально-Аналоговая Шкала): 0 – отсутствие симптома, 1 – симптом непостоянный в течение суток, 2 – симптом слабо выражен, 3 – симптом умеренно выражен, 4 – симптом выраженный, 5 – симптом сильно выражен).

На момент исследования пациентов, они не имели достоверно значимых различий по полу, анамнестическим данным, предъявляемым жалоба и данным тональной пороговой аудиометрии ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 14** – Динамика основных жалоб детей с ХА и ЭСО, 1-й и 2-й группы до лечения на 10-е сутки от начала лечения

Клинические симптомы	1-я группа (n = 41)				2-я группа (n = 40)			
	До леч.	Балл	10 сут.	Балл	До леч.	Балл	10 сут	Балл
Снижение слуха	39 (95%)	3,63	20 (48%)*	1,65	35 (87%)	3,25	34 (85%)	2,75
Ощущение «заложенности ушей»	29 (70%)	2,44	22 (53%)	1,36	32 (80%)	2,58	30 (75%)	1,67
Затруднение носового дыхания	40 (98%)	3,68	23 (56%)	1,24	38 (95%)	3,5	25 (62%)	1,61
Слизисто-гнойное отделяемое	31 (76%)	3,07	13 (41%)**	0,9	28 (70%)	2,83	25 (62%)	1,51
Клинические проявления СОАС	10 (24%)	0,83	8 (19%)	0,8	12 (30%)	1,05	12 (30%)	0,8
Гнусавость	25 (61%)	2,37	19 (46%)	1,63	28 (70%)	2,58	26 (65%)	2,07
<i>Примечание: ** – <math>p &lt; 0,01</math>; * – <math>p &lt; 0,001</math>; ^ – <math>p &lt; 0,05</math></i>								

Как видно из таблицы, снижение слуха, слизисто-гнойное отделяемое из носа на 10-й день от начала лечения наименее выражены у пациентов 1-й группы ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 15** – Динамика основных жалоб детей с ХА и ЭСО, 1-й и 2-й группы через 1 и 3 месяца от начала лечения

Клинические симптомы	1-я группа (n = 41)				2-я группа (n = 40)			
	1 мес.	Балл	3 мес.	Балл	1 мес.	Балл	3 мес.	Балл
Снижение слуха	16 (39%)**	1,36	11 (26%)*	0,61	28 (70%)	1,8	26 (65%)	1,15
Ощущение «заложенности ушей»	18 (44%)^	1,05	11 (26%)^	0,34	27 (68%)	1,28	22 (53%)	0,65
Затруднение носового дыхания	19 (46%)	0,97	13 (32%)**	0,73	30 (57%)	1,48	25 (62%)	0,95
Слизисто-гнойное отделяемое	10 (24%)*	0,6	10 (24%)**	0,29	25 (62%)	0,95	22 (55%)	0,62
Клинические проявления СОАС	4 (10%)	0,14	2 (5%)	0,04	9 (22%)	0,3	8 (20%)	0,25
Гнусавость	13 (32%)	0,61	9 (22%)^	0,26	21 (52%)	0,93	18 (45%)	0,4
<i>Примечание: ** – <math>p &lt; 0,01</math>; * – <math>p &lt; 0,001</math>; ^ – <math>p &lt; 0,05</math></i>								

Как видно из таблицы, снижение слуха, слизисто-гнойное отделяемое из носа через 1 и 3 месяца от начала лечения наименее выражены у пациентов 1-й группы ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 16** – Динамика основных жалоб детей с ХА и ЭСО, 1-й и 2-й группы через 6 месяцев от начала лечения

Клинические симптомы	1-я группа (n = 41)		2-я группа (n = 40)		p
	6 мес.	Балл		Балл	
Снижение слуха	9 (21%)*	0,34	26 (65%)	0,87	0,01
Ощущение «заложенности ушей»	4 (10%)^	0,12	13 (33%)	0,32	
Затруднение носового дыхания	9 (21%)	0,24	19 (47%)	0,54	0,006
Слизисто-гнойное отделяемое	4 (10%)**	0,09	14 (35%)	0,38	
Клинические проявления СОАС	4 (10%)	0,14	9 (22%)	0,3	0,01
Гнусавость	6 (15%)*	0,14	14 (35%)	0,33	0,0001
<i>Примечание: ** – <math>p &lt; 0,01</math>; * – <math>p &lt; 0,001</math>; ^ – <math>p &lt; 0,05</math></i>					

Таким образом, уже на 10-е сутки от начала лечения снижение слуха мы отмечали у 20 (48%) детей 1-й группы, получавших в составе комплексной терапии мурамидазу, а у пациентов 2-й группы на 10-й день терапии – у 34 (85%) детей, что было статистически значимо ( $p = 0,0004$ ), слизисто-гнойное отделяемое из носа – у 13 (41%) детей 1-й группы, а у пациентов 2-й группы на 10-й день – у 25 (62%) детей ( $p = 0,009$ ). Ни у одного пациента, получавшего в составе комплексной терапии мурамидазу, не было отмечено ухудшения состояния к 10-му дню.

Также отмечена разница через 1 месяц от начала лечения: снижение слуха мы зафиксировали у 16 (39%) vs 28 (70%) ( $p = 0,005$ ); слизисто-гнойное отделяемое из носа – у 10 (24%) vs 25 (62%) ( $p = 0,0005$ ).

Помимо этого мы отметили определенные изменения в состоянии пациентов в отдаленном периоде. Так, через 3 месяца от начала лечения снижение слуха мы отмечали у 11 (26%) vs 26 (65%) ( $p = 0,0004$ ); ощущение «заложенности» в ушах у 11 (26%) vs 22 (53%) ( $p = 0,01$ ); слизисто-гнойное отделяемое из носа – у 10 (24%) vs 22 (55%) ( $p = 0,01$ ).

Как видно из таблицы, снижение слуха, слизисто-гнойное отделяемое из носа и гнусавость через 6 месяцев от начала лечения наименее выражены у пациентов 1-й группы ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 17** – Динамика отоскопической картины у детей с ХА и ЭСО, 1-й и 2-й группы до лечения и на 10-е сутки от начала лечения

Отоскопические признаки	1-я группа (n = 41)		2-я группа (n = 40)	
	До лечения	10-й день	До лечения	10-й день
Ретракция бп	13 (31%)	9 (22%)	13 (32%)	11 (27%)
Пузырьки воздуха за бп	21 (51%)	17 (41%)	18 (45%)	15 (37%)
Экссудат	32 (78%)	20 (48%) <sup>^</sup>	29 (73%)	28 (70%)
Серая, мутная	13 (31%)	16 (39%)	11 (27%)	13 (32%)
Розовая	10 (23%)	6 (15%)	13 (35%)	10 (25%)
Желтая	18 (46%)	13 (32%)	16 (40%)	14 (35%)
Серая	0	4 (9,8%)	0	3 (7,5%)

*Примечание:* \*\* –  $p < 0,01$ ; \* –  $p < 0,001$ ; ^ –  $p < 0,05$

Как видно из таблицы, экссудат за барабанной перепонкой на 10-й день от начала лечения наименее выражены у пациентов 1-й группы ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 18** – Динамика отоскопической картины у детей с ХА и ЭСО, 1-й и 2-й группы через 1, 3 и 6 месяцев от начала лечения

Отоскопические признаки	1-й группа (n = 41)			2-я группа (n = 40)		
	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 мес.	3 мес.	6 мес.
Ретракция бп	5 (12%)	4 (9%)	3 (7%)	9 (23%)	8 (20%)	8 (20%)
Пузырьки воздуха за бп	11 (26%)	6 (14%)	3 (7%)	15 (37%)	14 (35%)	11 (27%)
Экссудат	17 (41%) <sup>^</sup>	10 (24%) <sup>**</sup>	7 (17%) <sup>**</sup>	25 (62%)	20 (50%)	21 (52%)
Серая, мутная	20 (48%)	21 (51%)	8 (19%)	14 (35%)	15 (37%)	14 (35%)
Розовая	4 (10%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	9 (22%)	3 (7%)	1 (2,5%)
Желтая	8 (19%)	5 (12%)	4 (9,7%)	12 (30%)	11 (27%)	13 (32%)
Серая	9 (21,9%)	14 (34,1%)	28 (68%)	5 (12,5%)	14 (35%)	17 (42%)
<i>Примечание: ** – <math>p &lt; 0,01</math>; * – <math>p &lt; 0,001</math>; ^ – <math>p &lt; 0,05</math></i>						

Как видно из таблицы, результаты динамики отоскопической картины (ретракция бп, экссудат за бп, цвет бп) через 1, 3, 6 месяцев от начала лечения наименее выражены у пациентов 1-й группы ( $p < 0,05$ ).

Согласно объективным данным, по результатам импедансометрии через 6 месяцев тип А тимпанометрической кривой наиболее часто диагностировали в 1-й группе у 19 (46%) детей ( $p = 0,01$ ), по сравнению со 2-й группой – 11 (27%).

**Таблица 19** – Результаты акустической импедансометрии у детей с ХА и ЭСО, в 1-й и 2-й группах до и после консервативного лечения

Тип	1-я группа (n = 41)			2-я группа (n = 40)		
	Первично	1 мес.	6 мес.	Первично	1 мес.	6 мес.
Тип А		15 (37%)	19 (46%) <sup>^</sup>		10 (25%)	11 (27%)
Тип В	31 (75%)	11 (26%)	6 (15%)	28 (70%)	17 (42%)	12 (30%)
Тип С	10 (15%)	15 (37%)	16 (39%)	12 (30%)	13 (32%)	17 (43%)
<i>Примечание: ** – <math>p &lt; 0,01</math>; * – <math>p &lt; 0,001</math>; ^ – <math>p &lt; 0,05</math></i>						

Результаты аудиометрии, проведенной детям с ХА и ЭСО в группах консервативного лечения, представлены в таблицах. На момент исследования

пациентов, они не имели достоверно значимых различий по данным тональной пороговой аудиометрии ( $p > 0,05$ ). Через 1 месяц от начала лечения положительная динамика отмечена в обеих группах.

**Таблица 20** – Сравнительная динамика результатов тональной пороговой аудиометрии в сравниваемых группах первоначально и через 1 месяц от начала лечения

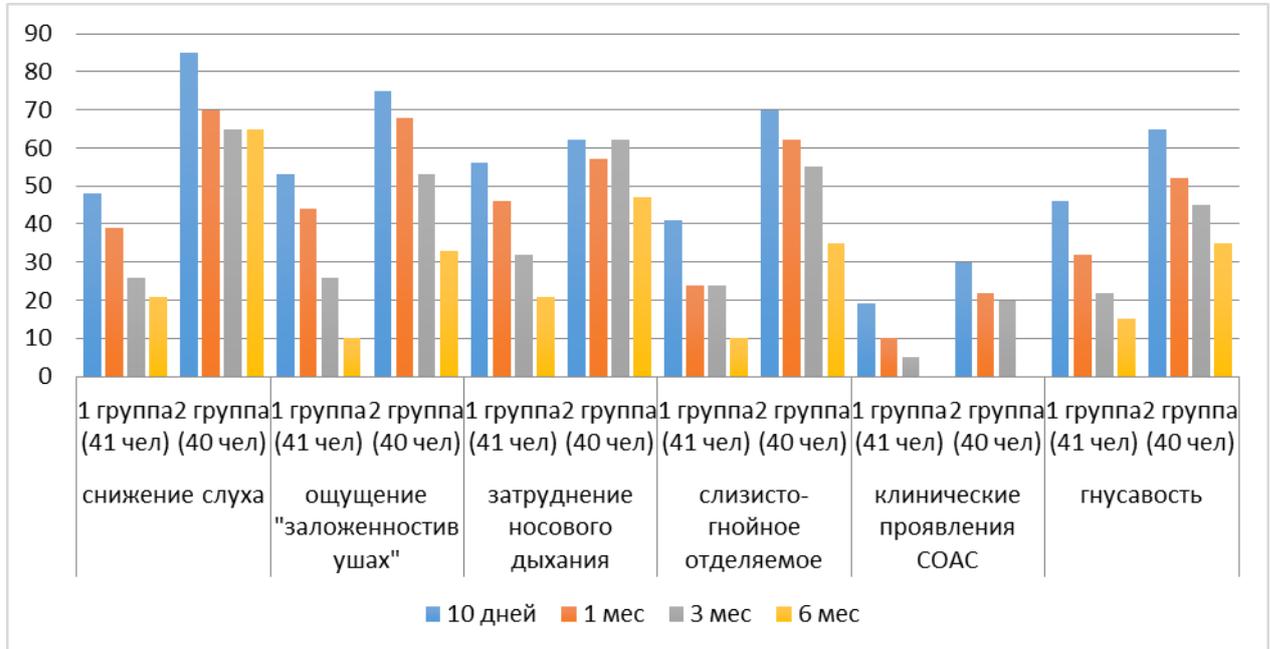
Степень тугоухости	1-й группа (n = 41)		2-я группа (n = 40)	
	первично	через 1 месяц	первично	через 1 месяц
1-я степень	18 (44%)	13 (32%)	14 (17%)	13 (32%)
2-я степень	23 (56%)	11 (27%)	26 (83%)	17 (43%)
3-я степень	0	0	0	0
Норма	0	17 (41%)	0	10 (25%)
<i>Примечание: ** – <math>p &lt; 0,01</math>; * – <math>p &lt; 0,001</math>; ^ – <math>p &lt; 0,05</math></i>				

Через 3 месяца от начала лечения мы отметили улучшение в обеих группах консервативного лечения, однако в 1-й группе, согласно результатам проведенной аудиометрии, 2-я степень кондуктивной тугоухости была зарегистрирована у меньшего количества детей в 1-й группе – у 4 (10%) детей, а во 2-й группе - у 13 (32%) детей; нормальное состояние слуха выявили у 26(63%) детей в 1-й группе и у 11 (28%) детей во 2-й группе, что было статистически значимо ( $p = 0,0004$ ). Через 6 месяцев от начала лечения наилучший результат также был у детей в 1-й группе – 28 (68%), в то время как во 2-й группе у 14 (35%) детей ( $p = 0,005$ ).

**Таблица 21** – Сравнительная динамика результатов тональной пороговой аудиометрии в сравниваемых группах через 3 и 6 месяцев от начала лечения

Степень тугоухости	1-й группа (n = 41)		2-я группа (n = 40)		p
	через 3 месяца	через 6 месяцев	через 3 месяца	через 6 месяцев	
1-я степень	11 (27%)	10 (24%)	16 (40%)	15 (37%)	
2-я степень	4 (10%)	3 (8%)	13 (32%)	11 (28%)^	$p = 0,01$
3-я степень	0	0	0	0	
Норма	26 (63%)	28 (68%)	11 (28%)*	14 (35%)**	$p = 0,0004$ $p = 0,005$
<i>Примечание: ** – <math>p &lt; 0,01</math>; * – <math>p &lt; 0,001</math>; ^ – <math>p &lt; 0,05</math></i>					

Таким образом, через 3 и 6 месяцев от начала лечения детей с ХА и ЭСО клинически более эффективным было лечение, включающее в состав комплексной терапии мурамидазу, по сравнению с традиционным консервативным лечением.



**Рисунок 14** – Результаты консервативного лечения детей с ХА и ЭСО 1-й и 2-й группы

## 5.2. Результаты хирургического лечения детей с хроническим аденоидитом и с экссудативным средним отитом

Дети, прошедшие курс консервативного лечения, с отсутствием положительной динамики (18 детей), а также дети с суммой баллов более 19, согласно разработанной рабочей шкале, разделены методом рандомизации на 2 группы в зависимости от назначенного хирургического лечения:

**1-я группа** (39 чел.) – дети, которым выполнена аденотомия;

**2-я группа** (54 чел.) – дети, которым выполнена аденотомия с тимпаностомией.

Как видно из Таблицы 21., снижение слуха и ощущение «заложенности» в ушах на 10-й день от начала лечения наименее выражены у пациентов 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 22** – Динамика основных жалоб детей с ХА и ЭСО, 1-я и 2-я группы до лечения на 10-е сутки от начала лечения

Клинические симптомы	1-я группа (n = 39)				2-я группа (n = 54)			
	До леч.	Балл	10 сут.	Балл	До леч.	Балл	10 сут.	Балл
Снижение слуха	35 (90%)	3,23	30 (77%)**	2,25	46 (85%)	3,98	22 (41%)	1,5
Ощущение «заложенности ушей»	32 (82%)	2,03	28 (72%)*	1,36	46 (85%)	2,69	20 (37%)	1,76
Затруднение носового дыхания	39 (100%)	4	10 (25%)	1,6	51 (94%)	3,67	13 (25%)	1,37
Слизисто-гнойное отделяемое	35 (90%)	3,64	2 (5%)	2,26	47 (87%)	3,39	3 (5%)	1,7
Клинические проявления СОАС	3(8%)	0,31	0	0,26	5 (9%)	0,33	0	0,3
Гнусавость	27 (69%)	1,85	6 (15%)	1,63	35 (65%)	2,4	9 (17%)	1,35
<i>Примечание: ** – p &lt; 0,01; * – p &lt; 0,001; ^ – p &lt; 0,05</i>								

Как видно из Таблицы 23, снижение слуха через 1 и 3 месяца от начала лечения наименее выражены у пациентов 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 23** – Динамика основных жалоб детей с ХА и ЭСО, 1-й и 2-й группы через 1 и 3 месяца от начала лечения

Клинические симптомы	1-я группа (n = 39)				2-я группа (n = 54)			
	1 мес.	Балл	3 мес.	Балл	1 мес.	Балл	3 мес.	Балл
Снижение слуха	27 (69%)**	1,69	25 (64%)*	1,08	20 (37%)	1,2	12 (22%)	0,4
Ощущение «заложенности ушей»	27 (70%)**	1,31	22 (56%)^	0,67	8 (15%)	1,13	5 (9%)	0,54
Затруднение носового дыхания	6 (15%)	1,33	5 (12%)	0,51	8 (15%)	1,09	4 (7%)	0,57
Слизисто-гнойное отделяемое	1 (2%)	0,85	3 (5%)	0,51	3 (5%)	0,52	2 (4%)	0,37
Клинические проявления СОАС	0	0	0	0	0	0	0	0
Гнусавость	6 (15%)	0,72	5 (12%)	0,25	7 (13%)	0,79	5 (9%)	0,4
<i>Примечание: ** – p &lt; 0,01; * – p &lt; 0,001; ^ – p &lt; 0,05</i>								

Согласно полученным результатам, уже на 10-е сутки от начала лечения снижение слуха мы отмечали у 30 (77%) детей 1-й группы, а у пациентов 2-й группы на 10-й день – у 22 (41%) детей, что было статистически значимо ( $p = 0,002$ ), ощущение «заложенности» в ушах мы зафиксировали у 28 (72%) детей 1-й группы, а у пациентов 2-й группы на 10-й день – у 20 (37%) детей ( $p = 0,002$ ). Через 1 месяц снижение слуха мы отмечали у 27 (69%) детей 1-й группы, а у

пациентов 2-й группы – у 20 (37%) детей, что было статистически значимо ( $p = 0,002$ ), ощущение «заложенности» в ушах мы зафиксировали у 27 (70%) детей 1-й группы, а у пациентов 2-й группы – у 19 (35%) детей ( $p = 0,002$ ).

Через 3 месяца снижение слуха мы отмечали у 25 (64%) детей 1-й группы, а у пациентов 2-й группы – у 12 (22%) детей, что было статистически значимо ( $p = 0,002$ ), ощущение «заложенности» в ушах мы зафиксировали у 22 (56%) детей 1-й группы, а у пациентов 2-й группы – у 5 (9%) детей ( $p = 0,004$ ).

**Таблица 24**– Динамика основных жалоб детей с ХА и ЭСО, 1-й и 2-й группы через 6 месяцев от начала лечения

Клинические симптомы	1-я группа (n = 39)		2-я группа (n = 54)		p
	6 мес.	Балл	6 мес.	Балл	
Снижение слуха	14 (36%) <sup>^</sup>	0,5	5 (9%)	0,8	0,01
Ощущение «заложенности ушей»	17 (43%) <sup>**</sup>	0,49	7 (13%)	0,22	0,002
Затруднение носового дыхания	4 (10%)	0,33	3 (5%)	0,33	
Слизисто-гнойное отделяемое	2 (5%)	0,1	2 (4%)	0,16	
Клинические проявления СОАС	0	0	0	0	
Гнусавость	4 (10%) <sup>*</sup>	0,18	3 (5%)	0,18	
<i>Примечание: ** – p &lt; 0,01; * – p &lt; 0,001; ^ – p &lt; 0,05</i>					

Через 6 месяцев от начала лечения положительная динамика отмечена в обеих группах хирургического лечения, однако, наименее выражены у пациентов 1-й группы ( $p < 0,05$ ).

Снижение слуха через 6 месяцев мы отмечали у 14 (36%) детей 1-й группы, а у пациентов 2-й группы – у 5 (9%) детей, что было статистически значимо ( $p = 0,01$ ), ощущение «заложенности» в ушах мы зафиксировали у 17 (43%) детей 1-й группы, а у пациентов 2-й группы – у 7 (13%) детей ( $p = 0,002$ ).

Как видно из Таблицы 25, ретракция бп, пузырьки воздуха за бп, экссудат за барабанной перепонкой на 10-й день от начала лечения наименее выражены у пациентов 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

Как видно из Таблицы 26, динамика отоскопической картины (ретракция бп, пузырьки воздуха за бп, экссудат за бп) через 1, 3 и 6 месяцев от начала

лечения была наименее выражена у пациентов 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 25** – Динамика отоскопической картины у детей с ХА и ЭСО, 1-й и 2-й группы до лечения на 10-е сутки от начала лечения

Отоскопические признаки	1-я группа (n = 39)		2-я группа (n = 54)	
	До лечения	10-й день	До лечения	10-й день
Ретракция бп	11 (28%)	10 (26%)*	16 (30%)	0*
Пузырьки воздуха за бп	17 (43%)	15 (38%)*	21 (40%)	0*
Экссудат	27 (71%)	25 (64%)^	47 (87%)	6 (11%)*
Серая, мутная	13 (33%)	15 (38%)**	6 (11%)	6 (11%)
Розовая	15 (38%)	13 (33%)**	11 (20%)	5 (9%)
Желтая	10 (28%)	9 (23%)	37 (68%)	21 (38%)
Серая	1 (3%)	2 (5%)	0	22 (40%)

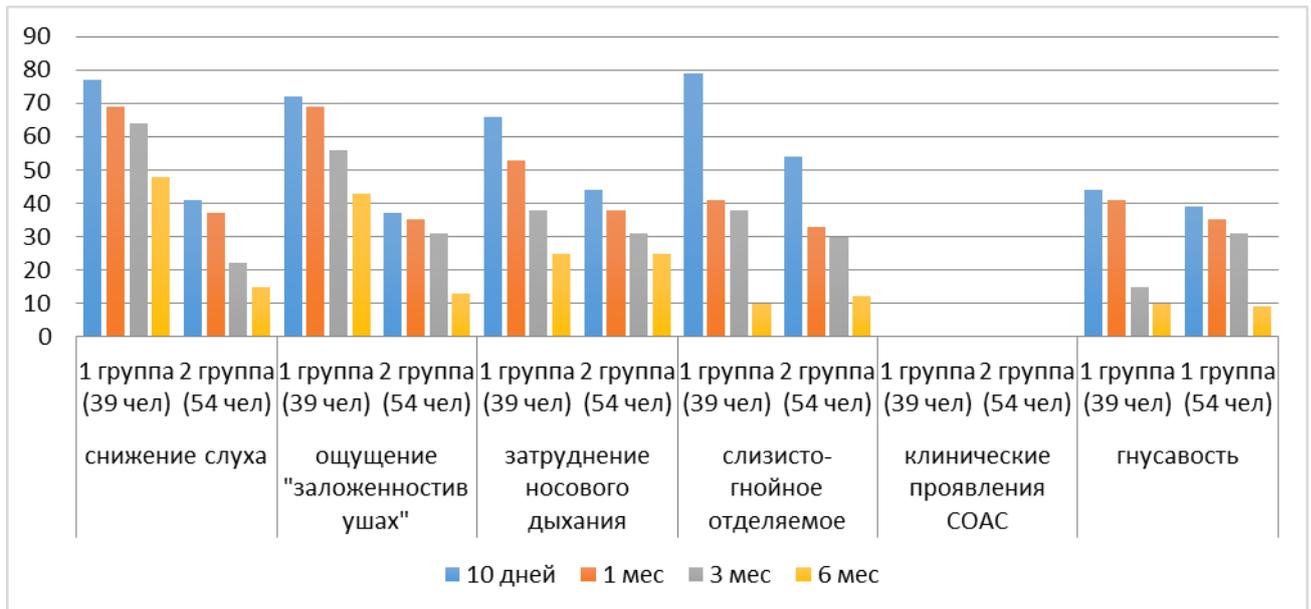
*Примечание: \*\* –  $p < 0,01$ ; \* –  $p < 0,001$ ; ^ –  $p < 0,05$*

**Таблица 26** – Динамика отоскопической картины у детей с ХА и ЭСО, 1-й и 2-й группы через 1, 3 и 6 месяцев от начала лечения

Отоскопические признаки	1-й группа (n = 39)			2-я группа (n = 54)		
	1 мес.	3 мес.	6 мес.	1 мес.	3 мес.	6 мес.
Ретракция бп	8 (21%)*	7 (18%)*	6 (15%)*	2 (3%)*	1 (1,8%)*	1 (1,8%)*
Пузырьки воздуха за бп	13 (33%)*	11 (28%)*	9 (23%)*	–	–	–
Экссудат	21 (54%)*	19 (49%)*	14 (35%)*	5 (9,2%)	3 (5,5%)	2 (3,7%)
Серая, мутная	15 (38%)*	16 (41%)*	12 (30%)*	5 (9,2%)	4 (7,4%)	2 (3,7%)
Розовая	9 (23%)^	3 (8%)	1 (2,5%)	3 (5,5%)	1 (1,8%)	–
Желтая	9 (21%)	7 (18%)	7 (18%)	6 (11%)	2 (3,9%)	1 (1,8%)
Серая	6 (15%)	13 (33%)	19 (49%)	40 (74%)	47 (87%)	51 (94%)

*Примечание: \*\* –  $p < 0,01$ ; \* –  $p < 0,001$ ; ^ –  $p < 0,05$*

Также отмечена разница в клинических проявлениях между двух групп через 1 месяц от начала лечения: снижение слуха мы отмечали у 27 (69%) vs 20 (37%) ( $p = 0,002$ ); ощущение «заложенности» в ушах – у 27 (70%) vs 8 (15%) ( $p = 0,002$ ).



**Рисунок 15** – Результаты хирургического лечения детей с ХА и 1-й и 2-й группы хирургического лечения

Помимо этого, отмечали различия в динамике клинических симптомов у пациентов двух групп через 3 месяца от начала лечения: снижение слуха мы отмечали у 25 (64%) vs 12 (22%) ( $p = 0,01$ ); ощущение «заложенности» в ушах – у 22 (56%) vs 5 (9%) ( $p = 0,01$ ).

При анализе полученных субъективных данных, отмечали различия в динамике клинических симптомов у пациентов двух групп через 6 месяца от начала лечения: снижение слуха мы отмечали у 14 (36%) детей 1-й группы, в то время как во 2-й группе у 5 (9%) детей ( $p = 0,01$ ); ощущение «заложенности» в ухе у 17 (43%), а во 2-й группе у 7 (13%) детей ( $p = 0,002$ ).

**Таблица 27** – Сравнительная динамика результатов тональной пороговой аудиометрии в сравниваемых группах первоначально и через 1 месяц от начала лечения

Степень тугоухости	1-й группа (n = 39)		2-я группа (n = 54)	
	первично	через 1 месяца	первично	через 1 месяца
1-я степень	9 (23%)	16 (41%)	9 (17%)	9 (17%)
2-я степень	30 (77%)	19 (25%)	45 (83%)	5 (9%)
3-я степень	0	0	0	0
Норма	0	4 (10%)	0	40 (74%)*

Примечание: \*\* –  $p < 0,01$ ; \* –  $p < 0,001$ ; ^ –  $p < 0,05$

Результаты аудиометрии, проведенной детям с ХА и ЭСО в группах хирургического лечения, представлены в таблицах. На момент исследования пациентов, они не имели достоверно значимых различий по данным тональной пороговой аудиометрии ( $p > 0,05$ ).

Согласно полученным результатам, у всех наблюдаемых детей через 1, 3 и 6 месяцев от начала лечения можно наблюдать положительную динамику по выраженности степени тугоухости в обеих группах: так через 1 месяц 1-я степень тугоухости установлена у 16 (41%) детей в 1-й группе, у 9 (17%) детей 2-й группы, 2-я степень тугоухости у 19 (25%) детей 1-й группы хирургического лечения и у 5 (9%) детей 2-й группы хирургического лечения. Нормальное состояние слуха было отмечено у 4 (10%) детей 1й группы хирургического лечения и у 40 (74%) детей 2-й группы, что было статистически достоверно ( $p = 0,0001$ ).

**Таблица 28** – Сравнительная динамика результатов тональной пороговой аудиометрии в сравниваемых группах первоначально и через 3 и 6 месяцев от начала лечения

Степень тугоухости	1-й группа (n = 39)		2-я группа (n = 54)	
	через 3 месяца	через 6 месяцев	через 3 месяца	через 6 месяцев
1-я степень	15 (38,5%)	8 (21%)	7 (13%)	5 (9%)
2-я степень	15 (38,5%)	16 (41%)	2 (4%)*	2 (4%)*
3-я степень	0	0	0	0
Норма	9 (23%)	15 (38%)	45 (83%)*	47 (87%)*
<i>Примечание: ** – <math>p &lt; 0,01</math>; * – <math>p &lt; 0,001</math>; ^ – <math>p &lt; 0,05</math></i>				

Через 3 месяца 1-я степень тугоухости установлена у 15(38%) детей в 1-й группе, у 7 (13%) детей 2-й группы, 2-я степень тугоухости у 15 (38,5%) детей 1й группы хирургического лечения и у 2 (4%) детей 2-й группы хирургического лечения. Нормальное состояние слуха было отмечено у 9 (23%) детей 1й группы хирургического лечения и у 45 (83%) детей 2-й группы, что было статистически достоверно ( $p=0,0001$ ). Схожие результаты были получены через 6 месяцев 1-я степень тугоухости установлена у 8 (21%) детей в 1-й группе, у 5 (9%) детей 2-й группы, 2-я степень тугоухости у 16 (41%) детей 1й группы хирургического

лечения и у 2 (4%) детей 2-й группы хирургического лечения. Нормальное состояние слуха было отмечено у 15 (38%) детей 1-й группы хирургического лечения и у 47 (87%) детей 2-й группы, что было статистически достоверно ( $p = 0,0001$ ).

Таким образом, выполнение аденотомии с одномоментным проведением тимпаностомии привела к более значимым уменьшениям частоты регистрации основных симптомов ЭСО и ХА, по сравнению с 1-й группой, в которой была проведена только аденотомия.

### 5.3. Катамнестическое наблюдение детей с ХА и ЭСО

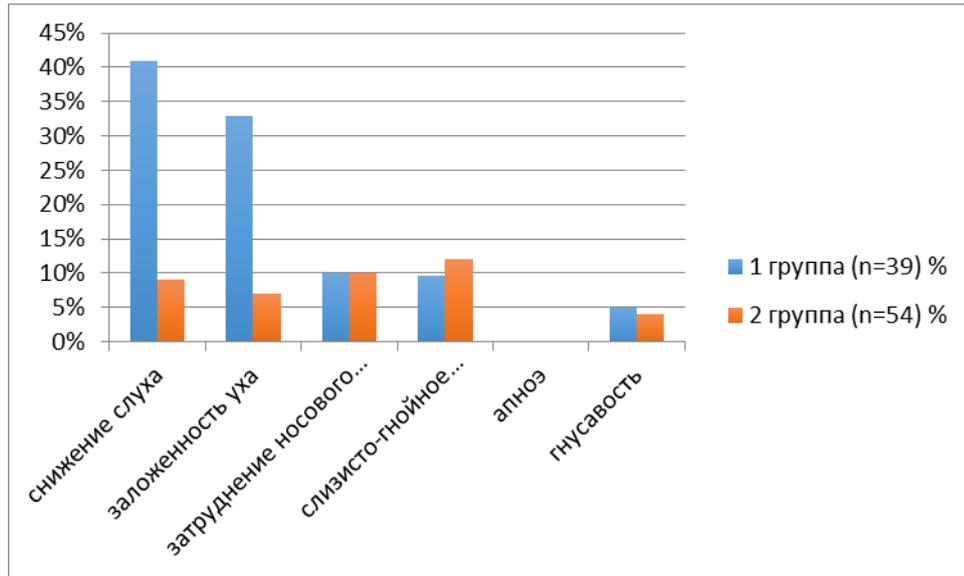
Отдаленные результаты проведенного лечения через 12 месяцев в наблюдаемых группах детей оценивали на основании субъективных данных (оценка жалоб, согласно разработанной ВАШ), объективных данных (отоскопия, тимпанометрия и аудиометрия).

**Таблица 29** – Результаты акустической импедансометрии в сравниваемых группах через 12 месяцев от начала лечения

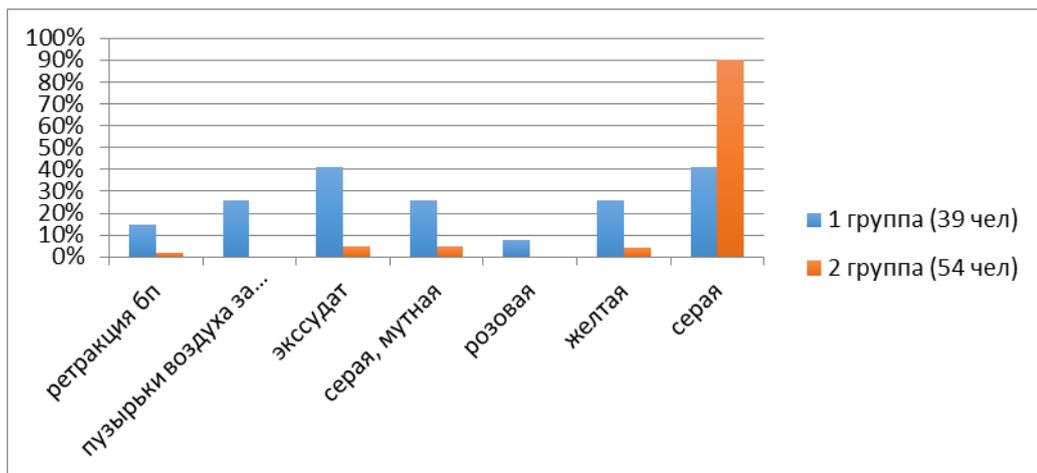
<i>Тип</i>	<i>1-я группа (n = 39)</i>	<i>2-я группа (n = 54)</i>	<i>p</i>
Тип А	16 (41%)	48 (89%)*	$p = 0,0001$
Тип В	13 (33%)	2 (4%)*	$p = 0,0002$
Тип С	10 (26%)	4 (7%)^	$p = 0,0113$
<i>Примечание: ** – <math>p &lt; 0,01</math>; * – <math>p &lt; 0,001</math>; ^ – <math>p &lt; 0,05</math></i>			

Согласно объективным данным, по результатам импедансометрии, проведенной после экструзии тимпаностомической трубки, через 12 месяцев от начала лечения тип А тимпанометрической кривой наиболее часто диагностировали в 4-й группы у 48 (89%) детей ( $p = 0,01$ ).

Согласно полученным субъективным данным, отмечали различия в динамике клинических симптомов у пациентов двух групп через 12 месяца от начала лечения: снижение слуха мы отмечали у 16 (41%) детей 1-й группы, в то время как во 2-й группе у 5 (9%) детей ( $p = 0,01$ ); ощущение «заложенности» в ухе у 13 (33%), а в 2-й группе у 4 (7%) детей ( $p = 0,01$ ).



**Рисунок 16** – Динамика основных жалоб детей 1-й и 2-й группы через 12 месяцев от начала лечения



**Рисунок 17** – Динамика отоскопической картины 1-й и 2-й группы через 12 месяцев от начала лечения

**Таблица 30** – Сравнительная динамика результатов тональной пороговой аудиометрии в сравниваемых группах первоначально и через 12 месяцев от начала лечения

Степень тугоухости	1-й группа (n = 39)		2-я группа (n = 54)		p
	первично	через 12 месяцев	первично	через 12 месяцев	
1-я степень	9 (23%)	5 (13%)	9 (17%)	5 (9%)	p = 0,5377
2-я степень	30 (77%)	16 (41%)	45 (83%)	2 (4%)*	p = 0,0001
3-я степень	0	3 (7%)	0	1 (2%)	p = 0,2300
Норма	0	15 (38%)	0	46 (85%)*	p = 0,0001

Примечание: \*\* – p < 0,01; \* – p < 0,001; ^ – p < 0,05

Таким образом, выполнение аденотомии с одномоментным проведением тимпаностомии привела к более значимым уменьшениям частоты регистрации основных симптомов ЭСО и ХА, по сравнению с 1-й группой, в которой была проведена только аденотомия.

У всех наблюдаемых детей через 12 месяцев от начала лечения можно наблюдать положительную динамику по выраженности степени тугоухости: 1-я степень тугоухости установлена у 9(23%) детей в 1-й группе, у 9 (17%) детей 2-й группы, у 5 (13%) детей 1й группы хирургического лечения и у 5 (9%) детей 2-й группы хирургического лечения.

**Таблица 27** – Результаты хирургического лечения детей с ХА и ЭСО

<i>Результаты</i>	<i>1-я группа (n = 39)</i>	<i>2-я группа (n = 54)</i>	<i>p</i>
Клиническая эффективность	25 (64%)	47 (87%)**	p = 0,0089
Рецидив	14 (36%)	5 (9%)**	p = 0,0014
Осложнение	–	2 (3,7%)	p = 0,2246
<i>Примечание: ** – p &lt; 0,01; * – p &lt; 0,001; ^ – p &lt; 0,05</i>			

Как видно из представленных таблиц клиническая эффективность зарегистрирована у 25(64%) детей 1-й группы, в то время как в большем количестве у детей 2-й группы у 47(87%) детей (p = 0,0089). Однако во 2-й группе зарегистрированы осложнения у 2 ( 4%) детей такие как перфорация барабанной перепонки, требующая дальнейшего хирургического лечения – мирингопластики.

Таким образом, у 47(87%) детей 2-й группы после проведения одномоментной тимпаностомии и аденотомии в динамике через 12 месяцев мы констатировали клиническую эффективность, что позволяет нам говорить об эффективности данного подхода к лечению хронического аденоидита, ассоциированного с экссудативным средним отитом.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В детском возрасте хронический аденоидит и экссудативный средний отит широко распространенные заболевания. Однако нет данных о частоте встречаемости сочетанной патологии среди разных возрастных групп детей, госпитализированных в детские лор стационары.

В связи с этим, первой задачей нашего исследования явилось изучение распространенности ХА и ЭСО среди госпитализированных детей в лор отделение стационара (ДГКБ им З. А. Башляевой). Согласно полученным данным, число госпитализированных детей в ЛОР отделение ДГКБ им З. А. Башляевой с 2015 по 2018 годы составило 15172 человек, из них с заболеваниями уха – 3817 (25,1%) детей, при этом 809 (21,2%) детей с ХА и ЭСО. Актуальность ЭСО и ХА в практике лор-врача, согласно нашему исследованию, 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 ХА и ЭСО в детском возрасте.

Сочетание сопутствующей патологии малоизученно, а влияние одной патологии на другую требует дальнейшего изучения. В возникновении ХА и ЭСО особое внимание уделяется особенностям микробиоты слизистой оболочки носоглотки и полости среднего уха, а также его количественного и качественного изменения на фоне проводимого лечения. Особое значение в развитии ЭСО уделяется лимфоидной ткани носоглотки, при этом гипертрофия в детском возрасте рассматривается как ответ на респираторную антигенную вирусно-бактериальную нагрузку. Вопрос о распространении воспалительного процесса на слуховую трубу при длительном сохранении в структуре лимфоидной ткани патогенных микроорганизмов, особенно при персистирующих вирусных инфекциях, и дальнейшее развитие экссудативного среднего отита в настоящее время остается дискуссионным.

В настоящее время предполагают, что важную роль в развитии ХА с дальнейшим формированием ЭСО играют не только бактериальные патогены, но и вирусные возбудители. Длительное присутствие вирусных патогенов на

слизистой оболочке носоглотки предрасполагает к присоединению вторичной бактериальной микрофлоры, формируя сочетанную вирусно-бактериальную ассоциацию. Однако не изучена коррелятивная связь патогенов полости среднего уха и слизистой оболочки носоглотки, принимающих участие в развитии сочетанной патологии.

Невозможность идентифицировать вирусные и бактериальные микроорганизмы в экссудате полости среднего уха у детей с ЭСО традиционными методами диагностики объясняется тем, что экссудат в среднем ухе не разрушает ДНК патогена, а обеспечивает ферментативное ингибирование нуклеиновой кислоты [135], в связи с чем микроорганизмы становятся доступными для диагностики с применением высокомолекулярных методов диагностики. Стерильность экссудата у пациентов с острым впервые выявленном ЭСО регистрировали в 87%, а у пациентов с хроническим течением – в 44% [188].

Расстройство микробиоты – изменение количественного и качественного состава микроорганизмов, имеет важное значение в развитии воспалительной патологии верхних отделов дыхательных путей и среднего уха. На сколько индигенная микробиота формирует устойчивость к чрезмерному росту патогенных микроорганизмов на слизистой оболочке носоглотки, за счет прямого угнетения их роста или других механизмов межмикробной конкуренции, необходимо изучить.

Необходимо отметить, что 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. Достижения в области метагеномных высокомолекулярных методов диагностики в настоящее время предоставляют возможность анализировать бактериальные сообщества («микробиом»), колонизирующие полость среднего уха и носоглотку у пациентов с ЭСО и ХА, что не удается выполнить другими существующими методами диагностики.

В связи с этим, мы поставили следующую задачу нашего исследования – изучить взаимосвязь микроорганизмов слизистой оболочки носоглотки и полости

среднего уха методом ПЦР в режиме real-time и методом полногеномного секвенирования NGS, а также проанализировать взаимосвязь клинических особенностей течения ХА и ЭСО в зависимости от структуры микробного пейзажа.

Согласно поставленной задаче, для оценки спектра микроорганизмов, колонизирующих слизистую оболочку носоглотки и полости среднего уха, мы проводили ПЦР диагностику мазков слизистой оболочки носоглотки. Согласно полученным результатам, наиболее часто идентифицировали возбудители вирусно-бактериальные ассоциации – у 52 (30%) детей, на втором месте – вирусной 20(19,6%), на третьем – бактериальной у 25 (15%) детей, и только у 34 (19,6%) детей возбудитель не обнаружен.

Затем мы проанализировали структуру ассоциаций микроорганизмов.

В результате проведенного полногеномного секвенирования NGS, выявлено, что микроорганизмы-комменсалы обеспечивают колонизационную резистентность слизистой оболочки носоглотки к чрезмерному росту транзиторных микроорганизмов. Уменьшение родового разнообразия микроорганизмов может свидетельствовать о развитии дисбиотических и патологических процессов на слизистой оболочке. Установлено, что более высокая частота персистенции микроорганизмов рода *Haemophilus*, *Moraxella* и *Neisseria* в носоглотке способствует длительному сохранению воспаления слизистой оболочки и в полости среднего уха, а также более выраженному проявлению клинических признаков ХА и ЭСО. Доказано, что выявленные нами Альфа- и гамма-гемолитический *Streptococcus*, *Lacto-Bifidobacterium* обладают антагонистической активностью к транзиторной микрофлоре.

При анализе результатов полногеномного секвенирования нами были выявлены особенности клинических проявлений ХА и ЭСО у детей в зависимости от этиологически значимых микроорганизмов:

– выявлена высокая корреляционная связь между *Streptococcus pneumoniae* и снижением слуха ( $R_s = 0,77$ ;  $p = 0,00001$ ) и заметная корреляционная связь между *Streptococcus pneumoniae* и «ощущением заложенности в ушах» ( $R_s = 0,62$ ;

$p = 0,001$ );

– выявлена высокая корреляционная связь между *Pseudomonas* и слизистогнойным отделяемым из носа ( $R_s = 0,84$ ;  $p = 0,03$ );

– выявлена высокая корреляционная связь между *St. aureus* и слизистогнойным отделяемым из носа ( $R_s = 0,84$ ;  $p = 0,03$ );

– выявлена умеренная корреляционная связь между бокавирусом и снижением слуха ( $R_s = 0,44$ ;  $p = 0,03$ );

– выявлена высокая корреляционная связь между аденовирусом и снижением слуха ( $R_s = 0,81$ ;  $p = 0,04$ );

– выявлена заметная корреляционная связь между *Haemophilus influenza* и снижением слуха ( $R_s = 0,51$ ;  $p = 0,01$ ) и заметная корреляционная связь между *Haemophilus influenza* и ощущение «заложенности» ушей ( $R_s = 0,53$ ;  $p = 0,007$ );

– выявлена заметная корреляционная связь между *Moraxella* и снижением слуха ( $R_s = 0,51$ ;  $p = 0,008$ );

выявлена умеренная корреляционная связь между отягощенным аллергоанамнезом и аденовирусом ( $R_s = 0,48$ ;  $p = 0,01$ ); и *Moraxella* ( $R_s = 0,48$ ;  $p = 0,01$ ); и *Staphylococcus aureus* ( $R_s = 0,46$ ;  $p = 0,02$ );

Полученные данные свидетельствуют, что индигенная микробиота слизистой оболочки носоглотки формирует устойчивость к чрезмерному росту патогенных микроорганизмов, за счет прямого угнетения их роста.

Следующей задачей стало создание диагностического алгоритма, для решения которой мы изучали факторы риска ХА и ЭСО в детском возрасте, клиническую картину, а также данные инструментальных и лабораторных обследований.

Для выявления значимости факторов риска в развитии ХА и ЭСО нами проведен их анализ. Полученные данные позволили ранжировать факторы риска следующим образом: 123 (71%) детей находились на искусственном вскармливании, 122 (70%) детей посещают детские дошкольные и школьные учреждения; у 109 (63%) матерей установлена патология беременности; у 98 (56%) – самостоятельные роды; у 75 (43%) матерей пациентов роды проходили

путем кесарева сечения, а; 29 (17%) – на смешанном вскармливании, а 22 (12%) – на естественном, вредные привычки родителей – курение у 121 (69,5%) детей.

Далее нами разработана рабочая шкала, позволяющая определить тактику лечения, что явилось следующей задачей исследования. Рабочая шкала учитывает значимость факторов риска, клинические данные (субъективные и объективные), данные лабораторных и инструментальных методов исследования.

При анализе выявлены наиболее часто встречаемые жалобы у детей с ХА и ЭСО, что позволило учитывать их значимость, которые мы учитывали в рабочей шкале.

Для оценки степени выраженности субъективных симптомов родители и дети заполняли анкету ВАШ. После проведения предложенного диагностического алгоритма на основании бальной оценки разработана этапная лечебная тактика для всех отобранных детей. Также всем детям, включенным в исследование, были проведены объективные методы обследования: эндоскопия полости носа и носоглотки, тимпанометрия, аудиометрия.

По результатам эндоскопического исследования выявлена разная степень гипертрофии аденоидных вегетаций, при этом даже при ГА 1-й степени у  $\frac{1}{4}$  больных (25%) мы выявили ЭСО. Проведенное исследование продемонстрировало, что не только степень гипертрофии глоточной миндалины, но и наличие хронического воспаления глоточной миндалины важно учитывать при выборе рационального лечения.

Согласно последним клиническим рекомендациям (American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation, 2016; the American Academy of Pediatrics, ICON 2019), разработанным разными странами, по тактике ведения ЭСО, и только в некоторых из них рассматривается сочетанная патология ХА и ЭСО. Анализ литературных данных показал, что нерациональное лечение ХА и ЭСО ведет к серьезным нарушениям микробиома слизистой оболочки носоглотки и полости среднего уха, а также к развитию осложнений после хирургического лечения, что приводит к необратимым последствиям и способствует хронизации

процесса [31, 32, 33, 37, 63]. Неоднозначным остается вопрос о длительности выжидательной тактики с назначением консервативной терапии.

Исследований, изучающих консервативную терапию недостаточно. В настоящее время активно изучают возможности консервативного лечения детей с данной патологией [37, 38, 41, 43].

Существующее в настоящей практике консервативное лечение ранних стадий ЭСО включает в себя немедикаментозное и медикаментозное. Говоря о медикаментозном лечении, по данным литературы, в настоящее время остается спорным необходимость назначения антибактериальных препаратов в детском возрасте при лечении детей с обострением ХА с ЭСО. Микроорганизмы, принимающие участие в развитии данной патологии, имеют не только бактериальную природу, но и вирусную, более того не наблюдается продолжительная эффективность применения и могут вызвать побочные явления. Более того антибактериальная терапия может привести к появлению микрофлоры, устойчивой к используемым препаратам, иммуносупрессии и развитию дисбиотических изменений на поверхности слизистой оболочки носоглотки.

Эффективность применения кортикостероидных гормонов в комплексном лечении патологии также активно изучается. Положительный эффект использования КСГ описан в различных работах, это безопасный и снижающий частоту рецидивов и послеоперационных осложнений способ, объясняющий патогенетическое действие препарата уменьшением проявлений аллергических реакций и уменьшению отека слизистой оболочки слуховой трубы, восстанавливая ее функцию [155], но наряду с этим существуют исследования опровергающие положительную динамику [192].

Следующей задачей нашего исследования явилась разработка эффективного этапного лечения. На ранних стадиях развития ХА и ЭСО возможно применение консервативного лечения. Согласно анализу литературы, в настоящее время доказано, что рутинное применение и нерациональное использование антибактериальных препаратов увеличивает частоту рецидивов и приводит к увеличению резистентности патогенных микроорганизмов. А учитывая высокую

вероятность развития осложнений после хирургического вмешательства, активно разрабатываются новые терапевтические подходы, направленные на своевременное консервативное лечение, а также предупреждение необходимости хирургического лечения.

В последние годы активно изучают применение противовоспалительных препаратов природного происхождения. В связи с этим появились работы, доказывающие эффективность применения экзогенного лизоцима в качестве вспомогательного терапевтического средства при лечении воспалительной патологии верхних дыхательных путей и полости среднего уха, но подтверждающих исследований недостаточно [37, 41, 43, 74, 104, 146, 182]. Для повышения эффективности лечения детей с ХА и ЭСО необходимо дальнейшее изучение влияния лизоцима на микробиоту слизистой оболочки носоглотки и полости среднего уха.

Последние исследования продемонстрировали антибактериальное и противовирусное, антикандидозное действие лизоцима [26, 102, 104, 131, 146, 182]. Кроме того, антимикробное действие лизоцима обусловлено также его способностью разрушать биопленки патогенных бактерий и грибов. [102, 131] Лизоцим обуславливает характер присутствия микроорганизмов на поверхности слизистой оболочки носоглотки в норме, то есть мы говорим о том, что именно лизоцим регулирует постоянства состава нормальной биопленки.

В связи с этим следующей задачей нашего исследования явилось изучение эффективности лечения при включении в традиционную схему консервативного лечения детей с ХА и ЭСО препарата мурамидазы. Согласно литературным данным, лизоцим ингибирует патогенные микроорганизмы. Описывают два механизма действия: ферментативный гидролиз бета-1,4-гликозидной связи между N-ацетилмурамилом и N-ацетилглюкозаминилом пептидогликана – главного составляющего бактериальной клеточной стенки, вызывая тем самым лизис ряда грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов; катионный – молекулы лизоцима встраиваются в клеточную мембрану патогенных микроорганизмов, образуя в ней «промежутки», вызывая

осмотическую гибель бактериальной клетки, а также увеличивает проницаемость клеточной стенки бактерий для антибактериальных препаратов. При отсутствии эффективности при консервативном лечении, согласно всем указанным выше клиническим рекомендациям, необходимо перейти к хирургическому лечению.

Научные исследования, посвященные изучению результативности методов хирургического лечения ХА и ЭСО противоречивы и требуют дальнейшего изучения. В настоящее время существует ряд методов хирургического лечения наиболее часто применяемых: тимпанопункция, мириготомия с установкой силиконового шунта в барабанную перепонку, баллонная дилатация слуховой трубы, а также аденотомия [79, 85, 89, 109, 134, 175, 183].

Ряд авторов описывает значительное преимущество применения аденотомии для разрешения патологического процесса, связанного с накоплением экссудата в барабанной полости при лечении детей с ХА и ЭСО [169, 177]. Однако в других исследованиях описано, что размер аденоидной ткани не влияет на снижение слуха и рекомендуют выполнять аденотомию только при абсолютных показаниях, особенно осторожно у детей старше 4 лет [100, 177]. При этом при сравнении применения тимпаностомии с аденотомией и без нее при лечении детей с ХА и ЭСО до 4 лет, согласно исследованию, достоверной эффективности не наблюдается, авторы рекомендуют из-за высокого риска развития послеоперационного кровотечения, выполнять аденотомию детям старше 4 лет [194]. Описана эффективность одновременного применения аденотомии с выполнением мириготомии [79, 85].

Однако, в случае если устранить причины, нарушающие проходимость слуховой трубы, не удалось, а разрез барабанной перепонки зарастает достаточно быстро, патологический процесс приобретает склонность к рецидивированию и переходом в хроническую форму. Таким образом, эффективность применения данного метода хирургического лечения другие авторы ставят под сомнение и описывают необходимость дренирования барабанной полости более длительное время, что осуществляется с помощью установления шунта в барабанную перепонку [8, 33, 163, 168, 169]. Согласно исследованию мета анализу 2017 года,

где были проанализированы 118 статей с 2011–2015 гг., посвященные лечению детей с ЭСО и ХА, описано преимущество проведения аденотомии совместно с проведением тимпаностомии [168].

Авторы отдают предпочтение постановке шунта в сравнении с миринготомией, объясняя это непродолжительным и менее эффективным результатом от миринготомии [161].

Однако литературный анализ наиболее эффективных методов лечения ХА и ЭСО продемонстрировал, что выполнение шунтирования барабанной полости зачастую сопровождается развитием осложнений – отмечается атрофическое рубцевание барабанной перепонки 51%, миринго- и тимпаносклероз барабанной перепонки, стойкая перфорация, образование грануляционных тканей, развитие хронического отита [174, 185].

В последние годы активно изучают применение другого метода хирургического лечения – баллонную дилатацию хрящевой части слуховой трубы, направленного на восстановление проходимости слуховой трубы, описывая высокую эффективность, особенно при одномоментном выполнении с миринготомией [89, 133]. Но некоторые исследования говорят о положительных результатах при применении во взрослой практике [109, 138].

Однако, в настоящее время остается дискуссионным наиболее эффективный метод хирургического лечения детей с ХА и ЭСО, при этом некоторые авторы описывают положительные результаты при сочетании методов – шунтировании барабанной полости и баллонной дилатации слуховой трубы.

Следующей задачей нашей работы мы поставили сравнить методы хирургического лечения детей с ХА и ЭСО, а именно проведение аденотомии с и без тимпаностомией.

Согласно результатам консервативного лечения детей разных групп (контрольной и основной), выявлено, что уменьшение представителей транзитной микрофлоры при выраженном росте и увеличении разнообразия представителей индигенной микрофлоры в наблюдаемом биотопе в основной группе лечения в сравнении с контрольной. Лечение детей в контрольной группе

приводит к развитию дисбиотических изменений, выражающихся в увеличении транзиторных микроорганизмов.

В настоящее время не существует единого подхода к лечению с ХА и ЭСО, что требует разработки новых методов лечения.

На основании совокупности баллов, полученных при заполнении разработанной рабочей шкалы, мы определяли дальнейшую тактику лечения. Пациентам с установленным диагнозом ХА и ЭСО с суммой баллов менее 19, согласно разработанной рабочей шкале, назначали консервативное лечение, пациентам с установленным диагнозом ХА и ЭСО с суммой баллов более 19 баллов, согласно разработанной рабочей шкале, назначали хирургическое лечение.

Оценку клинической эффективности проводили на 10-й день, через 1, 3, 6 месяцев.

Критериями эффективности явились: субъективные данные (нормализация носового дыхания, отсутствие слизисто-гнойного отделяемого из носа, отсутствие гнусавости, нормализация слуха) и объективных данных (типа А тимпанометрической кривой, данные аудиометрии).

В ходе нашего исследования дети, которым была показана консервативное лечение, были разделены методом рандомизации на 2 группы.

**1-я 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 повторялся в течение года.

**2-я группа** контрольная (40 чел.) – дети с установленным диагнозом ХА и ЭСО отит, которым проводили консервативное традиционное лечение в РФ (ирригационно-элиминационная терапия, интраназально – комбинированный препарат (дексаметазон, неомицин, полимиксин В).

Анализируя полученные субъективные данные, нам удалось установить определенную динамику клинической эффективности проводимой терапии на 10 день, через 1, 3 и 6 месяцев, результаты представлены на Рисунке 8. Через 6 месяцев от начала лечения: снижение слуха сохранялось у 9 (21%) детей 1-й группы, в то время как во 2-й группе у 26 (65%) детей ( $p = 0,0004$ ); ощущение «заложенности» в ухе в 1-й группе у 4 (10%), а во 2-й группе у 13 (33%) детей ( $p = 0,01$ ); Анализируя полученные субъективные данные, положительная динамика достигнута в обеих группах лечения, однако у детей 1-й группы более быстрый и эффективный результат.

Дети, прошедшие курс консервативного лечения с отсутствием положительной динамики или ухудшением результатов (18 детей), а также дети с суммой баллов, согласно разработанной рабочей шкале, более 19 баллов разделены методом рандомизации на 2 группы в зависимости от назначенного хирургического лечения;

- 1) **1-я группа** (39 чел.) – дети, которым выполнена аденотомия;
- 2) **2-я группа** (54 чел.) – дети, которым выполнена аденотомия с тимпаностомией.

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-й группы, в то время как во 2-й группе только у 8 (15%) детей ( $p = 0,01$ ); ощущение «заложенности» в ухе в 1-й группе – у 17 (43%), а во 2-й группе только у 7 (13%) детей ( $p = 0,01$ ).

Отдаленные результаты проведенного лечения через 12 месяцев в наблюдаемых группах детей оценивались на основании субъективных данных (оценка жалоб, согласно разработанной ВАШ), объективных данных (отоскопия, тимпанометрия и аудиометрия).

Согласно объективным данным, по результатам импедансометрии, проведенной после экструзии тимпаностомической трубки, через 12 месяцев от начала лечения тип А тимпанометрической кривой наиболее часто

диагностировали в 2-й группе у 48 (89%) детей ( $p = 0,01$ ), по сравнению с 1-й группой – 16(41%).

Таким образом, выполнение аденотомии с одномоментным проведением тимпаностомией привела к более значимым уменьшениям частоты регистрации основных симптомов ЭСО, по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, согласно полученным результатам, клиническая эффективность зарегистрирована у 25 (64%) детей 1-й группы, в то время как в большем количестве у детей 2-й группы у 47 (87%) детей. Однако во 2-й группе зарегистрированы осложнения у 2 (4%) детей такие как перфорация барабанной перепонки, требующая дальнейшего хирургического лечения – миронгопластики.

Таким образом, ХА и ЭСО является широко распространенной патологией в настоящее время, особенно в детском возрасте. Лечение детей с ХА и ЭСО должно быть комплексным, с включением в консервативное лечение препарата мурамидазы, а при наличии показания (тяжелой степени тяжести) хирургического лечения. Согласно полученным данным, у 47 (87%) детей 2-й группы после проведения одномоментной тимпаностомии и аденотомии в динамике через 12 месяцев мы констатировали клиническую эффективность, что позволяет нам говорить об эффективности проведенного лечения.

Таким образом, разработанный алгоритм диагностики детей с ХА и ЭСО, включающий разработанную рабочую шкалу, позволил обосновать тактику ведения детей с ХА и ЭСО.

Детям с ХА и ЭСО при сумме баллов менее 19 баллов, согласно разработанной рабочей шкале, возможно проведение консервативного лечения с включением в схему препарата мурамидазы, что позволяет увеличить эффективность лечения. А также сохранять важную структуру микробиома слизистой оболочки носоглотки в балансе, что особенно важно в детском возрасте. Доказана эффективность комплексного хирургического лечения – сочетание аденотомии и тимпаностомии, по сравнению с проведением аденотомии, что подтверждено катамнестически.

## 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 комплекса 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**

У детей с наиболее значимыми факторами риска развития ХА и ЭСО: искусственное вскармливание, вредные привычки родителей (курение), патология беременности, роды путем кесарева сечения, а также посещение детских дошкольных и/или школьных учреждений, необходимо проводить разработанный диагностический алгоритм.

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 СОКРАЩЕНИЙ**

ХА – хронический аденоидит

ЭСО – экссудативный средний отит

БП – барабанная перепонка

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

СКТ – спиральная компьютерная томография

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ВДП – верхние дыхательные пути

ЦМВ – цитомегаловирус

РСВ – респираторно-синцитиальный вирус

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Артюшкин, С. А. Естественные факторы защиты в лечении воспалительных заболеваний глотки и лимфаденоидного глоточного кольца / С. А. Артюшкин, Н. В. Еремина // Медицинский совет. – 2017. – №16. – С. 33-37.
2. Арутюнян, Г. С. Триггеры развития экссудативного среднего отита (обзор литературы) / Г. С. Арутюнян, С. Я. Косяков // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 40-45.
3. Богомильский, М. Р. Практическое руководство по диагностике, лечению и профилактике болезней уха, горла и носа у новорожденных, детей грудного и раннего возраста / М.Р. Богомильский, В.С. Минасян, И.В. Рахманова // практическое руководство для врачей первичного звена здравоохранения. – М.: Издательство РГСУ: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 2012. – 168 с.
4. Бурмистрова, Т. В. Этиопатогенетические аспекты экссудативного среднего отита: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.04 / Бурмистрова Татьяна Валентиновна; [Место защиты: ФГУ "Научно-клинический центр оториноларингологии"]. – Москва, 2006. – 140 С.
5. Вишняков, В. В. Сравнительный анализ эффективности шунтирования и лазерной мириготомии при экссудативном среднем отите / В. В. Вишняков, Ю. С. Праведникова // Вестник оториноларингологии. – 2016. – № 3. – С. 39-42.
6. Гаращенко, Т. И. Эндоскопическая хирургия слуховой трубы и среднего уха у детей с экссудативным отитом / Т. И. Гаращенко, Р. В. Котов, М. М. Полунин // Российская оториноларингология. – 2009. – № 3. – С. 34-41.
7. Гаращенко, Т.И. Состояние слуховой трубы у детей с экссудативным и рецидивирующим средним отитом / Т.И. Гаращенко, О.В. Карнеева, А.П. Якушенкова // XV Съезд оторинолар. России: Тез. докл. – СПб., 1995. – Т. 1. – С. 454-459.
8. Дмитриев, Н.С. Хирургическое лечение больных экссудативным средним отитом / Н.С. Дмитриев, Н.А. Милешина // Вестник оториноларингологии. – 2003. – № 6. – С. 49-51.

9. Дмитриев, Н.С. Экссудативный средний отит у детей. Метод рекомендации / Н.С. Дмитриев, Н.А. Милешина, Л.И. Колесова. – М., 1996. – 20 с.

10. Зеликович, Е. И. КТ височной кости в диагностике хронического экссудативного среднего отита / Е. И. Зеликович // Вестник оториноларингологии. – 2005. – № 1. – С. 25-29.

11. Зеликович, Е. И. Рентгеновская компьютерная томография височной кости в диагностике хронических заболеваний среднего уха: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.00.04 / Зеликович Елена Исааковна; [Место защиты: ГУЗ "Московский научно-практический центр оториноларингологии"]. – Москва, 2005. – 133 с.

12. Карнеева, О. В. Современные возможности диагностики и хирургического лечения сочетанной патологии среднего уха и носоглотки у детей / О. В. Карнеева, Д. П. Поляков, Е. И. Зеликович // Российская ринология. Приложение. – 2008. – № 2. – С. 47-51.

13. Карнеева, О.В. Критерии объективной оценки динамического состояния ретракционных карманов у детей с экссудативным средним отитом / О.В. Карнеева, Д.П. Поляков, Е.И. Зеликович // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 3. – С. 62-67.

14. Карпова, Е.П. Профилактика хронического аденоидита у детей / Е.П. Карпова, И.Е. Карпычева, Д.А. Тулупов // Вестник оториноларингологии. – 2015. – № 80(6). – С. 43-45.

15. Коваленко С.Л. Исследование слуха у детей дошкольного возраста на современном этапе / С.Л. Коваленко // Российская оториноларингология. – 2009. – № 4. – С. 69-74.

16. Косяков, С. Я. Эозинофильный средний отит – заболевание, ассоциированное с хроническим полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой / С. Я. Косяков, Ю. А. Рощектаева // Российская ринология. – 2008. – № 4. – С. 23-26.

17. Косяков, С.Я. Рациональная антибактериальная терапия острых воспалительных заболеваний ЛОР-органов / С.Я. Косяков, А.Г. Атанесян, К.С. Цаголова // Вестник Оториноларингологии – 2014. – № 1- С. 55-56.

18. Косяков, С.Я. Современные принципы лечения острого среднего, затянувшегося и рецидивирующего острого среднего отита 168 / С.Я. Косяков, А.С. Лопатин // Медицинская панорама. – 2005. – № 1 . – С. 19-21.

19. Крюков, А. И. Клиника и микробиологические особенности острого среднего отита / А. И. Крюков, Н. Л. Кунельская, А. В. Гуров [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2015. – № 4. – С. 52-55.

20. Крюков, А. И. Лечебно-диагностические критерии выбора метода лечения аденоидных вегетаций как очага хронической инфекции в детском возрасте / А. И. Крюков, А. Ю. Ивойлов, И. И. Архангельская [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2008. – № 3. – С. 29-31.

21. Крюков, А. И. Результаты эндоскопического исследования у больных с длительной тубарной дисфункцией / А. И. Крюков, А. Б. Туровский, М.Н. Шубин // Вестник оториноларингологии. – 2002. – № 6. – С. 6-8.

22. Крюков, А.И. Место иммуномодуляторов в лечении заболеваний лор-органов / А.И. Крюков, А.Ю. Ивойлов, Ю.В. Лучшева [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – № 6. – С. 68-72.

23. Кунельская, Н.Л. Боли в горле у детей. Дифференциальная диагностика и вопрос о назначении системной антибактериальной терапии / Н. Л. Кунельская, А.Ю. Ивойлов, М.И. Кулагина [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – № 15. – С. 54-55.

24. Кунельская, Н.Л. Коррекция местного иммунитета в лор-практике / Н.Л. Кунельская, Г.Н. Изотова, Ю.В. Лучшева [и др.] // Медицинский совет. – 2015. – № 3. – С. 40-43.

25. Кунельская, Н.Л. Метод консервативного лечения больных экссудативным средним отитом / Н.Л. Кунельская, Г.Н. Изотова, Е.С. Янюшкина // Материалы 3-го национального конгресса аудиологов, 7-го международного

симпозиума «Современные проблемы физиологии и патологии слуха». – Москва, 2009. – С. 130-131.

26. Лебедев, Ю.А. Секреторный средний отит и его хирургическое лечение: Учебно-методическое пособие / Ю.А. Лебедев. — Нижний Новгород: НГМА, 2000. – 23 с.

27. Манаков, А.С. Эндоскопическая аденотомия как этап лечения экссудативного среднего отита у детей / А.С. Манаков // Российская оториноларингология. – 2006. – № 1. – С. 130-131.

28. Мачулин, А.И. Диагностика и лечения хронического аденоидита грибковой этиологии у детей: автореф. дисс... канд. мед. наук / А.И. Мачулин. – М., 2013. – 26 с.

29. Мащенко, А.И. Диагностические критерии хирургической коррекции экссудативного среднего отита у детей / А.И. Мащенко, Т.А. Машкова // Вестник оториноларингологии. – 2010. – № 5. – С. 56-57.

30. Милешина, Н. А. Экссудативный средний отит / Н. А. Милешина // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2009. – № 2. – С. 24-26.

31. Милешина, Н.А. Возрастные особенности экссудативного среднего отита (диагностика, лечение, отдаленные результаты): дисс. ... канд. мед. наук / Н. А. Милешина. – М. 1994. – 132 с.

32. Никифоров, В.А. Микроэкология слизистой носоглотки и оценка состояния факторов мукоnazального и лимфоцитарного иммунитета у новобранцев в период формирования организованного коллектива / В.А. Никифоров, Е.И. Ефимов, Ю.Г. Пискарев [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2014. – № 4(3). – С. 235-240.

33. Никифорова, Г.Н. Эффективность применения комплексных топических препаратов у пациентов с воспалительными заболеваниями глотки / Г.Н. Никифорова, В.М. Свистушкин, Д.Б. Биданова [и др.] // Медицинский совет. – 2017. – № 8. – С. 24-29.

34. Овчеренко, Л. С. Иммунная система слизистых оболочек и ассоциированная лимфоидная ткань: механизмы взаимодействия в норме и при

патологии, пути коррекции / Л. С. Овчеренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко [и др.] // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. – 2008. – № 4 (15). – С. 25-27.

35. Острый средний отит. Диагностика и лечение: метод. рекомендации / Правительство Москвы, Департамент здравоохранения; сост.: А. И. Крюков [и др.]. – Смоленск, 2004 (ГУП Смол. полигр. комб.). – 25 с.

36. Пальчун, В.Т. Роль хламидийной и микоплазменной инфекции в заболеваниях верхних дыхательных путей / В.Т. Пальчун [и др.] // Вестн. оториноларингологии (Материалы V Всероссийской конференции оториноларингологов). – 2006. – № 5. – С. 60-61.

37. Полякова, А.С. Подходы к лечению острых риносинуситов у детей / А.С. Полякова // Медицинский совет. – 2017. – № 19. – С. 101-102.

38. Пчеленок, Е.В. Эффективность хирургической облитерации паратимпанальных пространств у больных с холестеатомой среднего уха: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.03 / Пчеленок Екатерина Витальевна; [Место защиты: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации]. – Москва, 2019. – 130 с.

39. Радциг, Е. Ю. Ирригационная терапия в профилактике сезонной заболеваемости острыми респираторными инфекциями детей в дошкольных организованных коллективах / Е. Ю. Радциг, Н. В. Ермилова, М. Р. Богомильский // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 98-102.

40. Рациональная фармакотерапия заболеваний уха, горла и носа: руководство для практикующих врачей / И. А. Александрова [и др.]; под общ. ред. А. С. Лопатина. – М.: Литтерра, 2011. – 815 с. – С. 499-520.

41. Рощектаева, Ю. А. Клинико-эпидемиологические характеристики экссудативного среднего отита у детей / Ю.А. Рощектаева // Вестник оториноларингологии. –

42. Русецкий, Ю. Ю. Оценка эффективности функциональной органосохраняющей эндоскопической аденотомии с позиций доказательной

медицины / Ю. Ю. Русецкий, В. Ю. Шишина, А. П. Буянов // Российская оториноларингология. – 2004. – № 3 (10). – С. 86-90.

43. Русецкий, Ю. Ю. Сравнительное бактериологическое исследование микрофлоры поверхности и биоптатов миндалин у детей с патологией лимфоидного кольца / Ю.Ю. Русецкий, Т.К. Седых, И.О. Чернышенко [и др.] // Педиатрия. – 2012. – № 9 (2). – С. 52-56.

44. Савенко, И. В. Экссудативный средний отит / И.В. Савенко, М.Ю. Бобошко, А.И. Лопотко, И.Д. Цвылева. – СПб.: Диалог, 2010. – С. 1- 46.

45. Свистушкин, В. М. Эффективность применения радиоволновой и лазерной мириготомии у больных экссудативным средним отитом / В. М. Свистушкин, В. М. Егоров, А. В. Золотов // Вестник РГМУ. – 2015. – № 2. – С. 44-46.

46. Семенов, Ф. В. Применение ИАГ-Nd лазера для шунтирования барабанной полости у больных экссудативным средним отитом / Ф. В. Семенов, Л. А. Лазарева, А. А. Славинский // Вестник оториноларингологии. – 2002. – № 5. – С. 31-32.

47. Стратиева, О. В. Диагностика и способы хирургического лечения экссудативного среднего отита: дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.04 / Стратиева Ольга Валентиновна. – Санкт-Петербург, 1999. – 252 с

48. Стратиева, О. В. Показания к тимпаностомии в ранние сроки экссудативного среднего отита / О.В. Стратиева, Н.А. Афанасьева // Вестник оториноларингологии. – 2001. – № 1. – С. 12-16.

49. Стратиева, О. В. Экссудативный средний отит: причины, диагностика, лечение / О.В. Стратиева, А.А. Ланцов, Н.А. Арефьева. – Уфа: Башк. гос. мед. ун-т. – 1998. – 322 с.

50. Таварткиладзе, Г. А. Акустическая импедансометрия. Национальное руководство / Г. А. Таварткиладзе; под ред. В. Т. Пальчуна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 124-131.

51. Таварткиладзе, Г. А. Клиническая аудиология / Г.А. Таварткиладзе, Т.Г. Гвелесиани. – М.: Святогор пресс, 2003. – 74 с.

52. Тулупов, Д. А. Диагностика и лечение хронического аденоидита у детей с патологическим гастроэзофагеальным рефлюксом: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.04 / Тулупов Денис Андреевич; [Место защиты: Рос. мед. акад. последиплом. образования МЗ РФ]. – Москва, 2009. – 26 с.

53. Усенко, Д. В. Комбинированная терапия в лечение воспалительных заболеваний ротоглотки у детей / Д.В. Усенко, А.В. Горелов // Медицинский совет. – 2016. – № 1. – С. 54-57.

54. Усенко, Д. В. Новые подходы к терапии острых респираторных инфекций у детей с хронической лор-патологией / Д.В. Усенко, О.О. Погорелова, А.В. Горелов [и др.] // Фарматека. – 2010. – № 4. – С. 72-76.

55. Хулугурова, Л. Н. Особенности диагностики, клиники и лечения вирус-индуцированного экссудативного среднего отита у детей: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.03 / Хулугурова Лариса Николаевна; [Место защиты: ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и Социального развития Российской Федерации]. – Томск, 2013. – 116 с.

56. Шиленкова, В. В. Роль гастроэзофагеального рефлюкса в патогенезе риносинуситов у детей / В. В. Шиленкова // Российская оториноларингология. Приложение. – 2009. – № 1. – С. 173-180.

57. Этиопатогенетическая терапия острых средних отитов. Клинические рекомендации / С.В. Рязанцев, О.В. Карнеева, Т.И. Гаращенко [и др.]. – Москва – Санкт-Петербург, 2014. – 19 с.

58. Яновский, В. В. Диагностическая и лечебная тактика при экссудативном среднем отите у детей: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.01.03 / Яновский Валерий Валерьевич; [Место защиты: ГБУЗ «Московский Научно-практический центр оториноларингологии им Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы]. – Москва, 2014. – С. 97-108.

59. Abdel Tawab, H. M. Correlation Between Adenoid Hypertrophy, Tympanometry Findings, and Viscosity of Middle Ear Fluid in Chronic Otitis Media

With Effusion, Southern Oman / H. M. Abdel Tawab, S. M. S. Tabook // Ear, Nose & Throat Journal. – 2019. – P. 0145561319875438.

60. Abu Sitteh, M. H. Investigation of viral nucleic acids in middle-ear effusion specimens from children with acute otitis media / M. H. Abu Sitteh [et al.] // Mikrobiyoloji bulteni. – 2008. – Vol. 42, № 3. – P. 437-443.

61. Acuin, J. Extracts from “Concise clinical evidence”: chronic suppurative otitis media / J. Acuin // BMJ. – 2002. – Vol. 325. – P. 1159.

62. Ahmed, M. R. Effect of topical mometasone furoate on adenoidal lymphoid tissue: a light microscopic study [Electronic resource] / M. R. Ahmed [et al.] // The Journal of Laryngology & Otology. – 2019. – Vol. 1-4. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30616699>.

63. Al Sebeih, K. Postoperative complications following tonsil and adenoid removal in Kuwaiti children: A retrospective study / K. Al Sebeih, J. Hussain, A. N. Albatineh // Annals of medicine and surgery. – 2018. – Vol. 35. – P. 124-128.

64. Alaraifi, A. K. Impact of pediatric obesity on the prevalence and outcome of otitis media with effusion / A. K. Alaraifi, M. A. Alosfoor, F. Alsaab // International journal of pediatric otorhinolaryngology. – 2020. – Vol. 133. – P. 110005.

65. Anderson, M. A systematic review of the sinonasal microbiome in chronic rhinosinusitis / M. Anderson [et al.] // American journal of rhinology & allergy. – 2016. – Vol. 30, № 3. – P. 161-166.

66. André, G. O. Combined effects of lactoferrin and lysozyme on Streptococcus pneumoniae killing / G. O. André [et al.] // Microbial pathogenesis. – 2015. – Vol. 89. – P. 7-17.

67. Ari, O. The bacteriome of otitis media with effusion: Does it originate from the adenoid? / O. Ari [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2019. – Vol. 126. – P. 109624.

68. Ashhurst-Smith, C. Induction of inflammatory responses from THP-1 cells by cell-free filtrates from clinical isolates of Alloiococcus otitidis / C. Ashhurst-Smith [et al.] // Innate immunity. – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 283-289.

69. Atilla, M. Comparison between curettage adenoidectomy and endoscopic-assisted microdebrider adenoidectomy in terms of Eustachian tube dysfunction [Electronic resource] / M. H. Atilla [et al.] // Brazilian journal of otorhinolaryngology. – 2018. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30322828>.

70. ??? Aydın, E. Role of nasopharyngeal reflux in the etiology of otitis media with effusion / E. Aydın [et al.] // Journal of Otolaryngology--Head & Neck Surgery. – 2011. – Vol. 40, № 6. – P. 499-503.

71. Bakaletz, L.O. Immunopathogenesis of polymicrobial otitis media / L. O. Bakaletz // J. Leukoc. Biol. – 2010. – Vol. 87. – P. 213-222.

72. Bardy, J. Next generation sequencing and the microbiome of chronic rhinosinusitis: a primer for clinicians and review of current research, its limitations, and future directions / J. Bardy, A. J. Psaltis // Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. – 2016. – Vol. 125, № 8. – P. 613-621.

73. Bayazian, G. Is there any association between adenoid biofilm and upper airway infections in pediatric patients? / G. Bayazian [et al.] // Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi. – 2018. – Vol. 53, № 2. – P. 71.

74. Behbahani, M. Inhibition of human immunodeficiency type 1 virus (HIV-1) life cycle by different egg white lysozymes / M. Behbahani, M. Nosrati, H. Mohabatkar // Applied biochemistry and biotechnology. – 2018. – Vol. 185, № 3. – P. 786-798.

75. Bellmunt, A. M. Oral steroid usage for otitis media with effusion, eustachian tube dysfunction, and tympanic membrane retraction / A. M. Bellmunt [et al.] // Otolaryngology--Head and Neck Surgery. – 2016. – Vol. 155, № 1. – P. 139-146.

76. Belyea, J. Middle ear ventilation status postoperatively after translabyrinthine resection of vestibular schwannoma with mastoid obliteration and Eustachian tube occlusion: is the Eustachian tube enough to ventilate the middle ear without the mastoid air cell system? / J. Belyea, B. Wickens, M. Bance // Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery. – 2016. – Vol. 45, № 1. – P. 44.

77. Bhargava, R. A double-blind randomized placebo-controlled trial of topical intranasal mometasone furoate nasal spray in children of adenoidal hypertrophy with

otitis media with effusion / R. Bhargava, A. Chakravarti // American journal of otolaryngology. – 2014. – Vol. 35, № 6. – P. 766-770.

78. Bhat, V. Association of asymptomatic otitis media with effusion in patients with adenoid hypertrophy / V. Bhat [et al.] // Journal of Otology. – 2019. – Vol. 14, № 3. – P. 106-110.

79. Blanc, F. Management of otitis media with effusion in children. Société française d'ORL et de chirurgie cervico-faciale clinical practice guidelines / F. Blanc [et al.] // European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases. – 2018. – Vol. 135, № 4. – P. 269-273.

80. Boers, S. A. Characterization of the nasopharyngeal and middle ear microbiota in gastroesophageal reflux-prone versus gastroesophageal reflux non-prone children / S. A. Boers et al. // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 37, № 5. – P. 851-857.

81. Brook, I. Bacteriology of adenoids and tonsils in children with recurrent adenotonsillitis / I. Brook, K. Shah // Ann. Otol., Rhinol. Laryngol. – 2001. – Vol. 110 (9). – P. 844–888.

82. Buchman, C. A. Viral otitis media / C. A. Buchman, J. M. Brinson // Current allergy and asthma reports. – 2003. – Vol. 3, № 4. – P. 335-340.

83. Butler, C.C. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children / C.C. Butler, J.H. Van Der Voort // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2002. – № 4. – P. CD001935.

84. Buzatto, G.P. The pathogens profile in children with otitis media with effusion and adenoid hypertrophy / Buzatto G. P. [et al.] // PloS one. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. e0171049.

85. Capaccio, P. Endoscopic adenoidectomy in children with otitis media with effusion and mild hearing loss / P. Capaccio [et al.] // Clinical and experimental otorhinolaryngology. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 33.

86. Chan, C. L. *Alloiococcus otitidis* forms multispecies biofilm with *Haemophilus influenzae*: effects on antibiotic susceptibility and growth in adverse

conditions / C. L. Chan [et al.] //Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2017. – Vol. 7. – P. 344.

87. Chan, C. L. Identification of the bacterial reservoirs for the middle ear using phylogenic analysis / C. L. Chan [et al.] //JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. – 2017. – Vol. 143, № 2. – P. 155-161.

88. Chan, C. L. The microbiome of otitis media with effusion / C. L. Chan [et al.] // The Laryngoscope. – 2016. – Vol. 126, № 12. – P. 2844-2851.

89. Chen, S. Myringotomy and tube insertion combined with balloon eustachian tuboplasty for the treatment of otitis media with effusion in children / S. Chen [et al.] // Eur Arch Otorhinolaryngol. – 2020. – Vol. 277(5). – P. 1281-1287.

90. Chen, W. X. Advances in the role of adenoid hypertrophy in the pathogenesis of otitis media with effusion in children / W. X. Chen, Y. Fu // Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery. – 2018. – Vol. 32, № 17. – P. 1359-1362.

91. Cheng, X. Allergic rhinitis and allergy are risk factors for otitis media with effusion: A meta-analysis / X. Cheng [et al.] // Allergologia et immunopathologia. – 2017. – Vol. 45, № 1. – P. 25-32.

92. Chistiakova, V. P. The application of laripront in the pediatric otorhinolaryngological practice / V. P. Chistiakova, L. L. Miasnikov // Vestnik otorinolaringologii. – 2012. – № 5. – P. 78-81.

93. Chohan, A. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the role of mometasone in adenoid hypertrophy in children / A. Chohan [et al.] // International journal of pediatric otorhinolaryngology. – 2015. – Vol. 79, № 10. – P. 1599-1608.

94. Choi, H. Analysis of factors associated with multiple ventilation tube insertions in children with otitis media with effusion / H. Choi [et al.] // The Journal of laryngology and otology. – 2019. – Vol. 133, № 4. – P. 281-284.

95. Csakanyi, Z. Middle ear gas pressure regulation: the relevance of mastoid obliteration / Z. Csakanyi // Otol Neurotol. – 2014. – Vol. 35, № 6. – P. 944-953.

96. Damghani, M. A. Is there any association between *Helicobacter pylori* and otitis media with effusion? [Electronic resource] / M. A. Damghani, E. Dehghan // Brazilian journal of otorhinolaryngology. – 2018. – Mode of access: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869418301447>.

97. Davcheva-Chakar, M. Adenoid vegetations—reservoir of bacteria for chronic otitis media with effusion and chronic rhinosinusitis / M. Davcheva-Chakar, A. Kaftandzhieva, B. Zafirovska // Prilozi. – 2015. – Vol. 36, № 3. – P. 71-76.

98. De Lastours, V. Impact of fluoroquinolones on human microbiota. Focus on the emergence of antibiotic resistance / V. De Lastours, B. Fantin // Future microbiology. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. 1241-1255.

99. De Miguel Martínez, I. Bacterial implication in otitis media with effusion in the childhood / I. de Miguel Martínez, Á. R. Macías, E. M. Palau // Acta Otorrinolaringologica (English Edition). – 2007. – Vol. 58, № 9. – P. 408-412.

100. Durgut, O. The effect of adenoid hypertrophy on hearing thresholds in children with otitis media with effusion / O. Durgut, O. Dikici // International journal of pediatric otorhinolaryngology. – 2019. – Vol. 124. – P. 116-119.

101. El-Anwar, M. W. The efficacy of nasal steroids in treatment of otitis media with effusion: a comparative study / M. W. El-Anwar [et al.] // International archives of otorhinolaryngology. – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 298-301.

102. Ellepola, A. N. B. Impact of brief exposure to drugs with antifungal properties on the susceptibility of oral candida dubliniensis isolates to lysozyme and lactoferrin / A. N. B. Ellepola, R. S. Dassanayake, Z. Khan // Medical Principles and Practice. – 2018. – Vol. 27, № 6. – P. 523-530.

103. Els, T. The prevalence and impact of otitis media with effusion in children admitted for adeno-tonsillectomy at Dr George Mukhari Academic Hospital, Pretoria, South Africa / T. Els, I. P. Olwoch // International journal of pediatric otorhinolaryngology. – 2018. – Vol. 110. – P. 76-80.

104. Epaud, R. Bacterial killing is enhanced by exogenous administration of lysozyme in the lungs / R. Epaud [et al.] // Respiratory medicine and research. – 2019. – Vol. 76. – P. 22-27.

105. Fagö-Olsen, H. The adenoids but not the palatine tonsils serve as a reservoir for bacteria associated with secretory otitis media in small children / H. Fagö-Olsen [et al.] // *Msystems*. – 2019. – Vol. 4, № 1. – P. e00169–e00118.

106. Feng, C. Roles of T follicular helper cells in the pathogenesis of adenoidal hypertrophy combined with secretory otitis media / C. Feng [et al.] // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97, № 13. – P. e0211.

107. Ferreira, M. S. Comparison of three different adenoidectomy techniques in children-has the conventional technique been surpassed? / M. S. Ferreira [et al.] // *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. – 2018. – Vol. 104. – P. 145-149.

108. Ferrer, M. Antibiotic use and microbiome function / M. Ferrer [et al.] // *Biochemical pharmacology*. – 2017. – Vol. 134. – P. 114-126.

109. Formánková, D. Balloon Eustachian Tuboplasty Combined With Tympanocentesis Is not Superior to Balloon Eustachian Tuboplasty in Chronic Otitis Media With Effusion—A Randomized Clinical Trial / D. Formánková [et al.] // *Otology & Neurotology*. – 2020. – Vol. 41, № 3. – P. 339-344.

110. Francis, N. A. Oral steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children aged 2-8 years: the OSTRICH RCT / N. A. Francis [et al.] // *Health technology assessment (Winchester, England)*. – 2018. – Vol. 22, № 61. – P. 1-114.

111. Gizinger, O. A. Monitoring of microflora localized at the pharyngeal tonsil surface in the children residing in the city of Chelyabinsk and presenting with chronic adenoiditis / O. A. Gizinger, S. A. Shchetinin // *Vestnik otorinolaringologii*. – 2016. – Vol. 81, № 1. – P. 33-36.

112. Goldofsky, E. Tympanostomy tubes for chronic serous otitis media: a literature review / E. Goldofsky // *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. – 1987. – Vol. 54, № 4. – P. 355-358.

113. Günel, C. The effect of adenoid hypertrophy on tympanometric findings in children without hearing loss / C. Günel, B. Ermişler, H. S. Başak // *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. – 2014. – Vol. 24, № 6. – P. 334-338.

114. Hao, J. Compare two surgical interventions for otitis media with effusion in young children / J. Hao [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2019. – Vol. 276, № 8. – P. 2125-2131.

115. International consensus on the treatment of pediatric otitis media with effusion and current status of treatment in China // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery*. – 2018. – Vol. 32(21). – P. 1674-1678.

116. Jain, R. The effect of medical treatments on the bacterial microbiome in patients with chronic rhinosinusitis: a pilot study / R. Jain [et al.] // *International forum of allergy & rhinology*. – 2018. – Vol. 8, № 8. – P. 890-899.

117. Jervis Bardy, J. Next generation sequencing and the microbiome of chronic rhinosinusitis: a primer for clinicians and review of current research, its limitations, and future directions / J. Jervis Bardy, A. J. Psaltis // *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. – 2016. – Vol. 125, № 8. – P. 613-621.

118. Jervis-Bardy, J. Microbiology of otitis media in Indigenous Australian children / J. Jervis-Bardy [et al.] // *The Journal of Laryngology & Otology*. – 2017. – Vol. 131, № S2. – P. S2-S11.

119. Jervis-Bardy, J. The microbiome of otitis media with effusion in Indigenous Australian children / J. Jervis-Bardy [et al.] // *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. – 2015. – Vol. 79, № 9. – P. 1548-1555.

120. Johnston, J. J. Adenotonsillar microbiome: an update / J. J. Johnston, R. Douglas // *Postgraduate medical journal*. – 2018. – Vol. 94, № 1113. – P. 398-403.

121. Johnston, J. Pathogen reservoir hypothesis investigated by analyses of the adenotonsillar and middle ear microbiota / J. Johnston et al. // *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. – 2019. – Vol. 118. – P. 103-109.

122. Joslin, S. N. A *Moraxella catarrhalis* two-component signal transduction system necessary for growth in liquid media affects production of two lysozyme inhibitors / S. N. Joslin // *Infection and immunity*. – 2015. – Vol. 83, № 1. – P. 146-160.

123. Kang, Y. Comparison of tympanocentesis, CO<sub>2</sub> laser tympanostomy and grommet insertion in the treatment for secretory otitis media in children / Y. Kang [et

al.] // Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery. – 2018. – Vol. 32, № 22. – P. 1723-1727.

124. Kim, J. S. Studies on distribution of  $\alpha$ 1-antitrypsin, lysozyme, lactoferrin, and mast cell enzymes in diseased middle ear mucosa / J. S. Kim, Y. J. Yoon, E. J. Lee // Acta oto-laryngologica. – 2014. – Vol. 134, № 8. – P. 791-795.

125. Kim, S. K. Analysis of the Microbiome in the Adenoids of Korean Children with Otitis Media with Effusion / S. K. Kim [et al.] // The Journal of International Advanced Otolaryngology. – 2019. – Vol. 15, № 3. – P. 379-385.

126. Klopp-Dutote, N. Tympanostomy tubes for serous otitis media and risk of recurrences / N. Klopp-Dutote [et al.] // International journal of pediatric otorhinolaryngology. – 2018. – Vol. 106. – P. 105-109.

127. Koeller, K. Microbiome and culture based analysis of chronic rhinosinusitis compared to healthy sinus mucosa / K. Koeller et al. // Frontiers in microbiology. – 2018. – Vol. 9. – P. 643.

128. Kozcu, S. H. Curettage adenoidectomy versus endoscopic microdebrider adenoidectomy in children: A randomized controlled trial / S. H. Kozcu, E. Demirhan, İ. Çukurova // International journal of pediatric otorhinolaryngology. – 2019. – Vol. 119. – P. 63-69.

129. Krueger, A. [et al.] Relationship of the middle ear effusion microbiome to Secretory Mucin production in pediatric patients with chronic Otitis media / A. Krueger [et al.] // The Pediatric infectious disease journal. – 2017. – Vol. 36, № 7. – P. 635-640.

130. Lal, D. Mapping and comparing bacterial microbiota in the sinonasal cavity of healthy, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis subjects / D. Lal [et al.] // International forum of allergy & rhinology. – 2017. – Vol. 7, № 6. – P. 561-569.

131. Lee, H. Y. Antimicrobial activity of innate immune molecules against *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and nontypeable *Haemophilus influenzae* / H. Y. Lee [et al.] // BMC infectious diseases. – 2004. – Vol. 4, № 1. – P. 1-12.

132. Lee, K. M. A genetic screen reveals novel targets to render *Pseudomonas aeruginosa* sensitive to lysozyme and cell wall-targeting antibiotics / K. M. Lee [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2017. – Vol. 7. – P. 59.

133. Leichtle, A. Balloon Eustachian tuboplasty in children / A. Leichtle [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2017. – Vol. 274, № 6. – P. 2411-2419.

134. Li, Y. Effect of balloon dilation eustachian tuboplasty combined with tympanic tube insertion in the treatment of chronic recurrent secretory otitis media / Y. Li [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2019. – Vol. 276, № 10. – P. 2715-2720.

135. Li, P. The effect of middle ear effusion on enzymatic digestion of DNA in middle ear effusions of chronic otitis media with effusion / P. Li, L. Cheng // *Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery*. – 2013. – Vol. 27, № 17. – P. 938-940.

136. Liu, C. M. The otologic microbiome: a study of the bacterial microbiota in a pediatric patient with chronic serous otitis media using 16SrRNA gene-based pyrosequencing / C. M. Liu [et al.] // *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. – 2011. – Vol. 137, № 7. – P. 664-668.

137. Lous, J. Grommets (ventilation tubes) for hearing loss associated with otitis media with effusion in children / J. Lous [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2005. – № 1. – P. CD001801.

138. Luukkainen, V. Balloon eustachian tuboplasty: systematic review of long-term outcomes and proposed indications / V. Luukkainen [et al.] // *The journal of international advanced otology*. – 2018. – Vol. 14, № 1. – P. 112-126.

139. Man, W. H. Respiratory microbiota predicts clinical disease course of acute otorrhea in children with tympanostomy tubes / W. H. Man [et al.] // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2019. – Vol. 38, № 6. – P. e116-e125.

140. Marsh, R. L. Panel 4: Recent advances in understanding the natural history of the otitis media microbiome and its response to environmental pressures / R. L.

Marsh [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2020. – Vol. 130. – P. 109836.

141. Maxfield, A. Z. General antibiotic exposure is associated with increased risk of developing chronic rhinosinusitis / A. Z. Maxfield [et al.] // The Laryngoscope. – 2017. – Vol. 127, № 2. – P. 296-302.

142. Mills, N. What is behind the ear drum? The microbiology of otitis media and the nasopharyngeal flora in children in the era of pneumococcal vaccination / N. Mills [et al.] // Journal of paediatrics and child health. – 2015. – Vol. 51, № 3. – P. 300-306.

143. Min, H. K. Bacteriology and resistance patterns of otitis media with effusion / H. K. Min [et al.] // International journal of pediatric otorhinolaryngology. – 2019. – Vol. 127. – P. 109652.

144. Mittal, R. Recent perspectives on gene-microbe interactions determining predisposition to otitis media / R. Mittal [et al.] // Frontiers in Genetics. – 2019. – Vol. 10. – P. 1230.

145. Monroy, G. L. Non invasive optical assessment of viscosity of middle ear effusions in otitis media / G. L. Monroy [et al.] // Journal of biophotonics. – 2017. – Vol. 10, № 3. – P. 394-403.

146. Nagai, K. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* clinical isolates from children with acute otitis media in Japan from 2014 to 2017 / K. Nagai [et al.] // Journal of infection and chemotherapy. – 2019. – Vol. 25, № 3. – P. 229-232.

147. Neeff, M. Molecular microbiological profile of chronic suppurative otitis media / M. Neeff [et al.] // Journal of clinical microbiology. – 2016. – Vol. 54, № 10. – P. 2538-2546.

148. Nesterova, K.I. The analysis of the influence of the adenoiditis treatment by different methods on the nasopharyngeal microbiocenosis in the children / K. I. Nesterova, A. A. Nesterova // Vestnik otorinolaringologii. – 2015. – Vol. 80, № 4. – P. 56-60.

149. Niedzielski, A. High prevalence of *Streptococcus pneumoniae* in adenoids and nasopharynx in preschool children with recurrent upper respiratory tract infections

in Poland – distribution of serotypes and drug resistance patterns / A. Niedzielski, I. Korona-Glowniak, A. Malm // *Med. Sci. Monit.* – 2013. – Vol. 19. – P. 54-60.

150. Noorbakhsh, S. Searching Mycoplasma pneumonia by serology & PCR in children with adenoid hypertrophy and rhinosinusitis: A case control study, Tehran, Iran / S. Noorbakhsh [et al.] // *Iranian Journal of Microbiology.* – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 63-67.

151. Otitis media with effusion / American Academy of Family Physicians // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 113, № 5. – P. 1412-1429.

152. Özer Erdem Gür, M. D. Detection of Helicobacter pylori in adenoid tissue by real-time polymerase chain reaction / M. D. Özer Erdem Gür, M. Sayan // *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* – 2014. – Vol. 24, № 2. – P. 78-82.

153. Padia, R. Sequelae of tympanostomy tubes in a multihospital health system / R. Padia [et al.] // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* – 2018. – Vol. 158, № 5. – P. 930-933.

154. Park, M. K. Differences in Antibiotic Resistance of MRSA Infections in Patients with Various Types of Otitis Media / M. K. Park [et al.] // *J Int Adv Otol.* – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 459-463.

155. Passali, D. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review / D. Passali [et al.] // *Multidisciplinary respiratory medicine.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 18.

156. Piacentini, G. L. Atypical bacteria in adenoids and tonsils of children requiring adenotonsillectomy / G. L. Piacentini [et al.] // *Acta oto-laryngologica.* – 2010. – Vol. 130, № 5. – P. 620-625.

157. Poole, N. M. Antibiotic Prescribing for Children in United States Emergency Departments: 2009–2014 / N. M. Poole [et al.] // *Pediatrics.* – 2019. – Vol. 143, № 2. – P. e20181056.

158. Ragland, S. A. Neisseria gonorrhoeae employs two protein inhibitors to evade killing by human lysozyme / S. A. Ragland [et al.] // *PLoS pathogens.* – 2018. – Vol. 14, № 7. – P. e1007080.

159. Ren, D. Assessment of middle ear effusion and audiological characteristics in young children with adenoid hypertrophy / D. Ren, W. Wang // Chinese medical journal. – 2012. – Vol. 125, № 7. – P. 1276-1281.

160. Ren, T. 16 S rRNA survey revealed complex bacterial communities and evidence of bacterial interference on human adenoids / T. Ren [et al.] // Environmental microbiology. – 2013. – Vol. 15, № 2. – P. 535-547.

161. Roditi, R. E. Otitis media with effusion: our national practice / R. E. Roditi, R. M. Rosenfeld, J. J. Shin // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2017. – Vol. 157, № 2. – P. 171-172.

162. Rosenfeld, R. M. Clinical practice guideline: otitis media with effusion / R. M. Rosenfeld [et al.] // Otolaryngology-Head and Neck Surgery. – 2004. – Vol. 130, № 5. – P. S95-S118.

163. Rosenfeld, R. M. Clinical practice guideline: otitis media with effusion executive summary (update) / R. M. Rosenfeld [et al.] // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2016. – Vol. 154, № 2. – P. 201-214.

164. Ruohola, A. Effect of antimicrobial treatment on the resolution of middle-ear effusion after acute otitis media / A. Ruohola, M. K. Laine, P. A. Tähtinen // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 64-70.

165. Saafan, M. E. Role of adenoid biofilm in chronic otitis media with effusion in children / M. E. Saafan, W. S. Ibrahim, M. O. Tomoum // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2013. – Vol. 270, № 9. – P. 2417-2425.

166. Saki, N. The prevalence rate of Helicobacter pylori infection in, chronic otitis media with effusion patients / N. Saki [et al.] // Jundishapur journal of microbiology. – 2014. – Vol. 7, № 3. – P. e15694.

167. Santos-Cortez, R. L. Middle ear microbiome differences in indigenous Filipinos with chronic otitis media due to a duplication in the A2ML1 gene / R. L. Santos-Cortez [et al.] // Infectious diseases of poverty. – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 97.

168. Schilder, A. G. M. Panel 7: otitis media: treatment and complications / A. G. M. Schilder [et al.] // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2017. – Vol. 156, № 4. – P. S88-S105.

169. Schilder, A.G. Otitis media / A.G. Schilder [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2016. – Vol. 8(2). – P. 16063.

170. Schwaab, M. Muramidase and lactoferrin in adenoidal hypertrophies, hypertrophic and chronic infected tonsil tissue--a quantitative analysis / M. Schwaab [et al.] // *Laryngo-Rhino-Otologie*. – 2005. – Vol. 84, № 9. – P. 660-664.

171. Searight, F. T. Otitis Media With Effusion / F. T. Searight, R. Singh, D. C. Peterson // *StatPearls* [Internet]. – StatPearls Publishing, 2020.

172. Sharifian, M. R. Correlation between allergic rhinitis and otitis media with effusion / M. R. Sharifian [et al.] // *Iranian journal of otorhinolaryngology*. – 2019. – Vol. 31, № 105. – P. 209-215.

173. Shimada, J. Lysozyme M deficiency leads to an increased susceptibility to *Streptococcus pneumoniae*-induced otitis media / J. Shimada [et al.] // *BMC infectious diseases*. – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 134.

174. Siggaard, L. D. Parent satisfaction and symptom relief in children with otitis media undergoing tympanostomy tube insertion / L. D. Siggaard [et al.] // *Danish medical journal*. – 2019. – Vol. 66, № 9. – P. A5567.

175. Simon, F. International consensus (ICON) on management of otitis media with effusion in children / F. Simon [et al.] // *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. – 2018. – Vol. 135, № 1. – P. S33-S39.

176. Sivasubramaniam, R. The microbiome and chronic rhinosinusitis / R. Sivasubramaniam // *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. – 2018. – Vol. 4(3). – P. 216-221.

177. Skoloudik, L. Relation between adenoid size and otitis media with effusion / L. Skoloudik [et al.] // *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*. – 2018. – Vol. 135, № 6. – P. 399-402.

178. Slinger, R. Direct molecular detection of a broad range of bacterial and viral organisms and *Streptococcus pneumoniae* vaccine serotypes in children with otitis media with effusion / R. Slinger [et al.] // *BMC research notes*. – 2016. – Vol. 9, № 1. – P. 247.

179. Steele, D. W. Effectiveness of tympanostomy tubes for otitis media: a meta-analysis / D. W. Steele [et al.] // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 139, № 6. – P. e20170125.

180. Stol, K. Microbial profiling does not differentiate between childhood recurrent acute otitis media and chronic otitis media with effusion / K. [Stol et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2013. – Vol. 77, № 4. – P. 488-493.

181. Subramanian, K. Emerging concepts in the pathogenesis of the *Streptococcus pneumoniae*: from nasopharyngeal colonizer to intracellular pathogen / K. Subramanian, B. Henriques-Normark, S. Normark // *Cellular microbiology*. – 2019. – Vol. 21, № 11. – P. e13077.

182. Sun, J. Expression of the hybrid antimicrobial peptide lactoferrin–lysozyme in *Pichia pastoris* / J. Sun [et al.] // *Biotechnology and applied biochemistry*. – 2019. – Vol. 66, № 2. – P. 202-208.

183. Swartz, J. D. Panel 2: Eustachian tube, middle ear, and mastoid—anatomy, physiology, pathophysiology, and pathogenesis / J. D. Swartz [et al.] // *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. – 2013. – Vol. 148, № 4\_suppl. – P. E26-E36.

184. Szalmás, A. Microbiological profile of adenoid hypertrophy correlates to clinical diagnosis in children [Electronic resource] / A. Szalmás [et al.] // *BioMed research international*. – 2013. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24175295>.

185. Tao, J. Myringotomy or tympanostomy tube insertion, comparison of surgical treatment of adenoid hypertrophy and otitis media with effusion in children / J. Tao [et al.] // *Lin Chuang er bi yan hou tou Jing wai ke za zhi= Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery*. – 2020. – Vol. 34, № 3. – P. 207-210.

186. Tawfik, S. A. E. S. Role of bacterial biofilm in development of middle ear effusion / S. A. E. S. Tawfik [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2016. – Vol. 273, № 11. – P. 4003-4009.

187. Van Hoecke, H. *Haemophilus influenzae* biofilm formation in chronic otitis media with effusion / H. Van Hoecke [et al.] // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2016. – Vol. 273, № 11. – P. 3553-3560.

188. Vanneste, P. Otitis media with effusion in children: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. A review / P. Vanneste, C. Page // Journal of otology. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. 33-39.

189. Venekamp, R. P. Antibiotics for otitis media with effusion in children / R. P. Venekamp [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – № 6. – P. CD009163.

190. Vickery, T. W. Characterization of sinus microbiota by 16S sequencing from swabs / T. W. Vickery, J. M. Kofonow, V. R. Ramakrishnan // Methods Mol Biol. – 2017. – Vol. 1616. – P. 23-38.

191. Walker, R. E. Nasal microbial composition and chronic otitis media with effusion: A case-control study / R. E. Walker [et al.] // PloS one. – 2019. – Vol. 14, № 2. – P. e0212473.

192. Wang, D. E. Intranasal steroid use for otitis media with effusion: ongoing opportunities for quality improvement / D. E. Wang [et al.] // Otolaryngology–Head and Neck Surgery. – 2017. – Vol. 157, № 2. – P. 289-296.

193. Wang, J. C. Prospective observational case series evaluating middle ear fluid and tympanostomy tubes through pyrosequencing / J. C. Wang et al. // International journal of pediatric otorhinolaryngology. – 2018. – Vol. 114. – P. 159-165.

194. Wang, M. C. The protective effect of adenoidectomy on pediatric tympanostomy tube re-insertions: a population-based birth cohort study / M. C. Wang [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 7. – P. e101175.

195. Wilhelm, T. Sensorineural hearing loss after otitis media with effusion and subacute mastoiditis after viral infections of the upper respiratory tract: A comparative study of conservative and surgical treatment / T. Wilhelm, T. Stelzer, R. Hagen // Ear, Nose & Throat Journal. – 2016. – Vol. 95, № 9. – P. E18-E27.

196. Xu, J. The microbiomes of adenoid and middle ear in children with otitis media with effusion and hypertrophy from a tertiary hospital in China / J. Xu [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2020. – Vol. 134. - C. 110058.

197. Yang, N. Subannular ventilation tubes in the pediatric population: Clinical outcomes of over 1000 insertions / N. Yang [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2020. – Vol. 131. – P. 109859.

198. Yang, W. Peripheral blood immunological parameters of children with adenoid hypertrophy with otitis media with effusion: propensity score matching / W. Yang [et al.] // European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2019. – Vol. 276, № 11. – P. 3073-3080.

199. Yoo, M. H. Microbiological results from middle ear effusion in pediatric patients receiving ventilation tube insertion: Multicenter registry study on the effectiveness of ventilation tube insertion in pediatric patients with chronic otitis media with effusion: Part I / M. H. Yoo [et al.] // Clinical and experimental otorhinolaryngology. – 2018. – Vol. 11, № 3. – P. 181-185.

200. Yousaf, M. Laser and incisional myringotomy in otitis media with effusion-a comparative study / M. Yousaf, S. A. Malik, B. Zada // Journal of Ayub Medical College Abbottabad. – 2014. – Vol. 26, № 4. – P. 441-443.

201. Zhu, Z. Analysis of related factors of recurrent otitis media with effusion in children / Z. Zhu [et al.] // Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery. – 2017. – Vol. 31, № 15. – P. 1168.