

Экссудативный средний отит: основные причины развития в детском возрасте. Часть I.

И.В. Савенко¹, М.Ю. Бобошко^{1,2}¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Exudative otitis media in children: the main causes. Part I.

I.V. Savenko¹, M.Yu. Boboshko^{1,2}¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;²Mechnikov Northwest State Medical University, St. Petersburg, Russia

Средний отит, в том числе экссудативный — одно из наиболее распространенных заболеваний детского возраста. Практически бессимптомное его течение у детей раннего и дошкольного возраста обуславливает вероятность возникновения тугоухости, которая может быть не распознана своевременно. Имеющийся в таких случаях, как правило, минимальный слуховой дефицит будет существенно влиять на слухоречевое развитие ребенка, становление его высших корковых функций. Именно педиатры в своей практической деятельности первыми сталкиваются с проявлениями экссудативного среднего отита. В связи с этим представляется актуальным наличие у них достаточных знаний о заболевании, в том числе о наиболее распространенных причинах и факторах риска его развития. В первой части обзора литературы рассмотрены теории формирования экссудативного среднего отита, роль вирусной и бактериальной флоры в развитии заболевания, влияние обструкции слуховой трубы на фоне новообразований носоглотки, краниофациальных аномалий (в том числе при хромосомных aberrациях), аллергических заболеваний, риносинуситов и аденоидитов.

Ключевые слова: дети, экссудативный средний отит, этиология, факторы риска.

Для цитирования: Савенко И.В., Бобошко М.Ю. Экссудативный средний отит: основные причины развития в детском возрасте. Часть I. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(4): 32–38. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-32-38

Otitis media, including exudative otitis, is one of the most common childhood diseases. Almost asymptomatic course in children of early and preschool age leads to undiagnosed hearing loss. In such cases the minimal auditory deficit significantly affects the auditory-speech development and the formation of higher cortical functions in children. It is pediatricians who are the first to deal with the manifestations of exudative otitis media. Consequently, their knowledge and understanding of the disease, including the most common causes and risk factors, is important. The first part of the literature review considers the theories of the exudative otitis media formation, the role of viral and bacterial flora in the development of the disease, the effect of obstruction of the auditory tube against the background of nasopharyngeal neoplasms, craniofacial anomalies (including chromosomal aberrations), allergic diseases, rhinosinusitis and adenoiditis.

Key words: children, exudative otitis media, etiology, risk factors.

For citation: Savenko I.V., Boboshko M.Yu. Exudative otitis media in children: the main causes. Part I. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(4): 32–38 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-32-38

Одно из самых распространенных заболеваний в детском возрасте — средний отит, в том числе экссудативный, которым переболевают более 80% детей до достижения возраста 4 лет [1]. Несмотря на то что в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (1990) не выделен термин «Экссудативный средний отит» (разные его формы представлены в рубриках «Н65. Негнойный средний отит», «Н66.9. Средний отит неуточненный» и «Н67.

Средний отит при болезнях, классифицированных в других рубриках»), именно наименование «экссудативный средний отит» общепринято среди специалистов. Рецидивирующее течение заболевания, его длительная персистенция могут приводить к слуховой депривации, существование которой в критическом для развития речи возрасте, даже при наличии минимального слухового дефицита может быть причиной слухоречевых нарушений, проблем с формированием языка и когнитивных функций [2, 3]. В связи с этим, а также потому, что в раннем детском возрасте экссудативный средний отит может протекать практически бессимптомно, своевременное выявление и лечение заболевания — одна из составляющих, обеспечивающих полноценное развитие ребенка. В этом процессе немаловажная роль отводится педиатру, который первым может столкнуться с проявлениями экссудативного среднего отита, что обуславливает необходимость наличия у него современных знаний,

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Савенко Ирина Владимировна — к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории слуха и речи Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; ORCID: 0000-0002-2374-3005
e-mail: irina@savenko.su

Бобошко Мария Юрьевна — д.м.н., проф., зав. лабораторией слуха и речи Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; проф. кафедры оториноларингологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; ORCID: 0000-0003-2453-523X
197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6—8

в том числе о наиболее распространенных причинах и факторах риска развития заболевания.

Экссудативный средний отит — негнойное заболевание среднего уха, проявляющееся скоплением в его полостях экссудата (серозного, слизистого или мукоидного характера), что приводит к формированию симптомокомплекса, основной составляющей которого является тугоухость звукопроводящего или смешанного характера. Экссудативный средний отит — полиэтиологическое заболевание, которое в ряде случаев обусловлено сочетанием нескольких факторов местного и/или системного значения [4].

Исторически существовало несколько теорий формирования экссудативного среднего отита: 1) «*hydrops ex vacuo*» — когда дисфункция слуховой трубы, способствуя созданию отрицательного давления в полостях среднего уха, приводит к повышению проницаемости стенок сосудистого русла; 2) «*воспалительная теория*», связывающая процесс образования экссудата в среднем ухе с соответствующими изменениями его слизистой оболочки; 3) «*секреторная теория*», основанная на ведущей роли в патологическом процессе гиперплазии бокаловидных клеток и слизистых желез [5]. Известно, что в происхождении экссудативного среднего отита одинаково важную роль играют все представленные факторы, являясь звеньями одной цепи, приводящей к формированию заболевания. Общеизвестно также утверждение, что в генезе большинства тимпанитов, в том числе экссудативного среднего отита, лежат в первую очередь нарушения дренажной и вентиляционной функции слуховой трубы [6, 7].

Дисфункция слуховой трубы, имеющаяся при формировании экссудативного среднего отита, может носить характер обструктивной дисфункции (при внешней, внутренней, смешанной или паретической обструкции слуховой трубы, пороках развития), рефлюкс-дисфункции или проявляться в виде «зияющей» слуховой трубы [8]. Предрасполагающими факторами к развитию экссудативного отита могут быть особенности морфологии среднего уха — строение барабанной полости (размеры и пневматизация аттика и сосцевидного отростка, соотношение структур эпитимпанума, а также размеров аттика и барабанной полости), врожденная узость слуховых труб [5].

Наиболее частой причиной экссудативного среднего отита служит смешанная обструкция слуховой трубы, развивающаяся на фоне острой респираторной вирусной инфекции, которая играет роль запускающего фактора в развитии заболевания [9]. Известно, что в детском возрасте воспалительные заболевания среднего уха осложняют течение почти 70% всех переносимых ребенком острых респираторных вирусных инфекций [5]. Инфицирование респираторными вирусами, как правило, характеризуется системной отечной реакцией слизистых оболочек верхних дыхательных путей, слуховых труб

и полостей среднего уха, в том числе в «ключевых» областях, таких как остиеомеатальный комплекс, глоточные устья слуховых труб с последующей обструкцией последних. Кроме того, вирусы, оказывая цитопатогенное действие, подавляют мукоцилиарный клиренс, что нарушает эвакуацию слизистого секрета из среднего уха. Наибольшей тропностью к слизистой оболочке верхних дыхательных путей обладают *респираторные синцитиальные вирусы типа А и В, аденовирусы, риновирусы, вирусы гриппа типа А, В и С, парагриппа (1–3, 4А и 4В типов)*. Эти патогены в дальнейшем либо исчезают (в течение нескольких дней), либо продолжают персистировать в составе экссудата, заполняющего полости среднего уха, или в его слизистой оболочке, способствуя формированию как острых, подострых, так и хронических форм заболевания [10–12].

В результате клинических наблюдений также установлена связь экссудативного среднего отита с *герпесвирусными инфекциями, вызываемыми вирусом Эпштейна–Барр, цитомегаловирусом и вирусом герпеса человека 6-го типа* [13–15]. Первичное инфицирование с участием вирусов Эпштейна–Барр, герпеса человека 6-го типа и цитомегаловируса и их сочетаний, а также активация хронических форм инфекции может приводить к развитию преимущественно острых и подострых форм экссудативного среднего отита. Заболевание сопровождается назофарингеальной обструкцией, вызванной как системной отечно-воспалительной реакцией слизистых оболочек верхних дыхательных путей и среднего уха, так и гиперплазией лимфоэпителиальных структур носоглотки, что способствует образованию выпота в полостях среднего уха. Отделяемое может содержать ДНК вируса Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, вируса простого герпеса и *varicella zoster* [16]. Следствием вирусной инфекции также становится формирование вторичного иммунодефицитного состояния, которое усугубляет течение экссудативного среднего отита. Диагноз во всех случаях подтверждается методами иммуноферментного и молекулярного анализа (полимеразной цепной реакции — ПЦР). Развитие острого/подострого экссудативного отита в таких случаях, как правило, купируется с помощью противовирусных препаратов в сочетании с иммунокорректорами и средствами патогенетической терапии. Вместе с тем персистирующий характер герпесвирусной инфекции, приводя к выраженной гипертрофии лимфоидных элементов носоглотки, может также обуславливать хроническое течение болезни, не зависящее от активности вирусного процесса. Эти случаи заболевания наряду с этиопатогенетической терапией требуют хирургического вмешательства [13–15].

Негнойный характер воспаления при экссудативном среднем отите не исключает наличия бактериальной флоры в отделяемом из среднего уха, несмотря на то что традиционными культуральными методами

она идентифицируется только в 20–60% случаев [17]. Это связано с тем, что указанные методы способны обнаруживать только планктонные формы микроорганизмов. Вместе с тем патогенный микробиом среднего уха при экссудативном отите может быть представлен бактериями, существующими в различных формах, что подтверждает бактериальную этиологию заболевания. Помимо свободных плавающих, планктонных форм могут выявляться микроорганизмы, паразитирующие внутриклеточно или существующие в виде бактериальных пленок (биопленок), что повышает устойчивость микробных популяций к действию антибактериальных препаратов и факторов иммунной защиты, способствуя возникновению рецидивов или хронизации заболевания. Установлено, что микробиота среднего уха в норме и при рецидивирующем и хроническом экссудативном среднем отите различается только за счет биопленкообразующих бактерий. Они обнаруживаются в биоптатах слизистой оболочки и секрете среднего уха более чем у 80% пациентов [17–19]. Для обнаружения внутриклеточных паразитов, а также главным образом микробных сообществ в составе биопленок требуется привлечение молекулярно-генетических (ПЦР, секвенирования последовательностей гена *16S* рибосомальной РНК) и цитогенетических (флуоресцентной гибридизации *in situ*) методов, а также лазерной сканирующей конфокальной и трансмиссионной электронной микроскопии. Применение этих методов позволяет судить не только о наличии бактерий в экссудате и/или биопсийном материале, но и об их жизнеспособности [18–21].

Как правило (до 75% случаев), микробиота среднего уха содержит в порядке убывания *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*. Однако в последнее время все чаще бактериальная флора при экссудативном среднем отите бывает представлена золотистым и коагулазонегативными стафилококками, которые в основном идентифицируются в составе биопленок, а также *Alloisococcus otitidis*, который обнаруживается в 10–41% случаев заболевания, как правило, при одностороннем поражении [18, 21, 22, 23]. Как стало известно, помимо планктонной формы этот микроорганизм может образовывать как монотипные, так и полимикробные бактериальные пленки, ассоциируясь главным образом с *H. influenzae*. Предполагается, что *Al. otitidis* может способствовать выживанию *H. influenzae*, изменяя его восприимчивость к антибиотикам и благоприятствуя росту микроорганизма даже в неблагоприятных условиях, и тем самым играть косвенную роль в развитии экссудативного среднего отита. Длительное сохранение при этом серозного выпота в среднем ухе может быть следствием меньшей вирулентности *A. otitidis* по сравнению с другими возбудителями. В ряде случаев экссудат может содержать анаэробную флору (*Fusobacteria*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Enterobacteria*),

развитие которой может провоцироваться низким парциальным давлением кислорода в полостях среднего уха [19, 24].

Таким образом, роль бактериальной флоры как одного из триггерных факторов формирования экссудативного среднего отита представляется вполне очевидной. Но, по всей видимости, это касается главным образом рецидивирующих и хронических форм заболевания, основной причиной развития которых служит перенесенный в прошлом эпизод (эпизоды) острого среднего отита, не завершившегося выздоровлением в течение 2 мес [10, 25, 26]. Такой исход чаще всего объясняется неадекватным применением антибиотиков и/или недостаточностью факторов иммунной системы, в частности дефицитом ее гуморального звена и/или дисбалансом в системе цитокинов, а также неоправданным отказом от выполнения миринготомии (парацентеза) в процессе лечения [4, 21, 27–29]. Указанные причины способствуют неполной элиминации планктонных форм, а также продолжающейся персистенции бактерий внутриклеточно или в составе биопленок. Внутриклеточное существование патогенов, помимо этого, характерно для микоплазменной и хламидийной инфекций, роль которых применительно к экссудативному среднему отиту также обсуждается в литературе [14]. Безусловно, нельзя исключать значение бактериального фактора в формировании экссудативного отита при различных формах дисфункции слуховой трубы, особенно в тех случаях, когда последние развиваются вследствие инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, что может быть сопряжено с риском транстубарного инфицирования среднего уха [29]. Однако следует отметить, что даже при элиминации очагов инфекции в процессе лечения этих пациентов воспалительный процесс в среднем ухе может носить упорный характер, плохо поддаваясь коррекции, и это ставит под сомнение ключевую роль бактериальной инфекции в формировании экссудативного среднего отита при таких обстоятельствах.

Зависимая от внешних факторов обструктивная дисфункция слуховой трубы может быть обусловлена механическим нарушением ее проходимости при гиперплазии глоточной и трубных миндалин, трубных валиков, язычной миндалины, лимфоидных элементов задней стенки глотки, небных миндалин. Последние, располагаясь в глубокой нише, могут ущемляться между дужками и распространяться в сторону глоточного устья слуховых труб, способствуя развитию их обструктивной дисфункции. Гораздо реже в детском возрасте, в основном у подростков, экссудативный средний отит обусловлен анатомическими особенностями полости носа, в частности искривлением перегородки, гипертрофией задних отделов нижних и средних носовых раковин. К новообразованиям носоглотки, которые

могут быть причиной развития экссудативного среднего отита у детей, относят юношескую ангиофиброму, ретенционные кисты, лимфосаркому. К развитию выпота в полостях среднего уха, кроме того, могут приводить дисфункции мышц мягкого неба различной природы, а также рубцовые изменения носоглотки после перенесенных хирургических вмешательств, среди которых лидирует аденоотомия [30].

Особое место среди причин обструктивной дисфункции слуховой трубы занимают врожденные пороки, особенности и аномалии развития (краниофациальные аномалии), к которым, в частности, относятся гипо- и аплазия глоточного устья слуховой трубы, сужение ее просвета, дивертикулез, недоразвитие пластинок хрящевой части трубы и мышц, обеспечивающих ее вентиляционную функцию, а также расщелины верхней губы, твердого и мягкого неба, в том числе их скрытые формы (подслизистые расщелины, *submucous cleft palate*) [31]. Расщелины, обуславливая морфофункциональную несостоятельность мышц мягкого неба (*m. tensor veli palatini* и *m. levator veli palatini*), ответственных за открытие глоточного устья слуховой трубы, часто сочетаются с ее недоразвитием. При этом отмечаются незрелость трубного хряща, гипоплазия или аномалии прикрепления упомянутых мышц, что затрудняет открытие слуховой трубы или делает его невозможным [32, 33]. Дополнительным фактором, способствующим возникновению экссудативного среднего отита при расщелинах, служит несостоятельность барьерной функции неба, что приводит к формированию в носоглотке очага хронического воспаления с персистенцией преимущественно патогенной бактериальной флоры. Кроме того, в возникновении заболевания участвует патологический заброс пищи и жидкости в носоглотку с развитием отечно-воспалительной реакции слизистой оболочки в области глоточных устьев слуховых труб [32]. Экссудативный средний отит встречается у 75–98% детей с расщелинами верхней губы, твердого и/или мягкого неба, приводя к формированию стойкой кондуктивной или смешанной, в основном двусторонней тугоухости. Ранняя хирургическая коррекция порока (в возрасте от 6 до 12 мес жизни) позволяет снизить риск формирования экссудативного отита. Вместе с тем в большинстве случаев наблюдается перманентное течение заболевания вне зависимости от проведения оперативного лечения, вплоть до достижения ребенком возраста 6, а в ряде случаев 12 лет. Экссудативный средний отит разрешается, как правило, в процессе созревания структур среднего уха и прилежащих анатомических образований [33–35].

Аномалии строения слуховой трубы могут встречаться у пациентов с хромосомными aberrациями (трисомией хромосом 18, 21 и 22-й пары, инверсией хромосом 1-й пары), а также с синдромом Таунса–Брокса и оро-дигито-фациальным дизостозом (син-

дромом Папиллона–Псома) [36]. При синдроме Дауна (трисомия хромосомы 21) экссудативный средний отит возникает в 38–50% случаев, преимущественно в дошкольном и раннем школьном возрасте, когда в целом в педиатрической популяции распространенность заболевания идет на спад. Формирование экссудативного отита при этом заболевании связано с наличием генерализованной мышечной гипотонии и/или гипотонии мышц лица (вследствие чего развивается дисфункция слуховой трубы, в том числе в форме «зияния»), укорочения слуховой трубы, гипертрофии лимфоидных образований носоглотки (глоточной и трубных миндалин). Экссудативный средний отит при синдроме Дауна, как правило, носит рецидивирующий или хронический характер. Следует отметить, что в связи с сопутствующей умственной отсталостью заболевание у таких больных в течение длительного времени может протекать бессимптомно, в то же время способствуя еще более выраженной задержке речевого и когнитивного развития вследствие стойкого снижения слуха [37, 38].

Аллергические заболевания (атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит) в контексте экссудативного среднего отита рассматриваются с нескольких позиций. В первую очередь они могут создавать общий фон, на котором развивается заболевание. Риск развития экссудативного отита существенно выше у пациентов следующих групп: с отягощенной «аллергологической» наследственностью; страдающих аллергическими заболеваниями или предрасположенных к развитию аллергических реакций; имеющих высокое содержание общего и специфических IgE в сыворотке крови и/или положительные результаты кожных проб, а также превышающее норму число эозинофилов в периферической крови [39]. Отмечено, что при рецидивирующем и хроническом течении экссудативного среднего отита у детей и взрослых основную роль в развитии заболевания (более чем в 85% случаев) играет аллергический фактор [40]. С этой позиции экссудативный средний отит рассматривается как цитокинзависимая воспалительная реакция, обусловленная активацией Th2-опосредованного (гуморального) иммунного ответа [41, 42]. Среди аллергических заболеваний роль триггера в развитии экссудативного среднего отита отводят atopическим бронхиальной астме, дерматиту и главным образом аллергическому риниту. В многочисленных исследованиях показано, что пациенты с хроническими и рецидивирующими формами заболевания гораздо чаще страдают аллергическими ринитами, чем люди тех же возрастных групп в целом в популяции. По некоторым данным, около 50% детей с экссудативным средним отитом в качестве сочетанной патологии имеют аллергический ринит [43]. Следует, однако, отметить, что прямая связь между наличием аллергического ринита и возникновением экссудативного отита прослеживается главным образом у детей старше

6 лет [41]. Пациенты, страдающие аллергическим ринитом, подвержены формированию окклюзионной дисфункции слуховой трубы, что является результатом назофарингеальной обструкции и/или воспалительного отека слизистой оболочки слуховой трубы, обусловленных локальной гиперчувствительностью слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Кроме того, экссудат в среднем ухе может быть производным системной аллергической реакции, поскольку слизистая оболочка носа, носоглотки, слуховых труб и мезотимпанума барабанной полости образуют единое структурно-функциональное образование. При этом слизистая оболочка среднего уха реагирует на антиген аналогично слизистой оболочке верхних дыхательных путей [5, 10, 39, 41, 42, 44]. Аллергическая природа экссудативного среднего отита, ассоциация последнего с аллергическим ринитом или риносинуситом обуславливают целесообразность терапии заболевания с применением местных деконгестантов, антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов, системных и топических кортикостероидов [4, 44]. Более того, проведение специфической гипосенсибилизации у таких пациентов в абсолютном большинстве случаев купирует проявления экссудативного среднего отита. Это, по мнению ряда авторов, не только подтверждает аллергическую природу заболевания при атопии, но и открывает новые перспективы для этиопатогенетической терапии [42, 45–48].

Обструктивная дисфункция слуховой трубы, лежащая в основе развития экссудативного среднего отита, может также провоцироваться острой или обострением хронической воспалительной патологии полости носа, околоносовых пазух и носоглотки — аденоидитами и риносинуситами [5]. В последние годы активно рассматривается роль хронических аденоидитов в возникновении хронических и рецидивирующих экссудативных средних отитов у детей вне связи с размерами и топографо-анатомическими особенностями глоточной миндалины. Известно, что частота обнаружения бактериальной флоры, в том числе бактерий, продуцирующих биопленку, в составе лимфаденоидной ткани при хроническом течении экссудативного отита, ассоциированного с хроническим аденоидитом, может достигать 73,8–100% [20, 49]. В этом контексте носоглотка

расценивается как резервуар хронической инфекции с персистенцией бактериальной флоры в форме биопленок. Этот резервуар формируется на фоне нарушений механизма врожденного и адаптивного иммунитета и обуславливает дефектность защитного барьера носоглотки [17, 29]. Последнее определяет высокую вероятность распространения воспалительного процесса в слуховой трубе с риском развития экссудации в полостях среднего уха. Известно, что скопления бактерий, входящих в состав биопленок, преимущественно локализируются в лимфоидной ткани, прилежащей к области глоточных устьев слуховых труб. В свете этих данных эффективность аденотомии, сопровождающейся тщательным освобождением указанных областей в условиях эндоскопии, связывается в первую очередь не с удалением избыточно увеличенной лимфоидной ткани, а с элиминацией очага инфекции [7, 29, 49, 50]. Однако показано, что микробиота носоглотки у детей с аденоидитами, ассоциированными с экссудативным средним отитом, и аденоидитами без вовлечения среднего уха практически не различается [51]. Кроме того, отмечено, что если хронический средний гнойный отит практически в 100% случаев сопровождается персистенцией бактериальных пленок в носоглотке, то при хроническом экссудативном отите они выявляются в 3 раза реже, что свидетельствует в пользу мультифакторности заболевания [52]. Помимо этого, установлено, что микробиота среднего уха и носоглотки у пациентов с экссудативным отитом не идентичны, и это также ставит под сомнение ключевую роль носоглоточной инфекции в возникновении заболевания [19].

С учетом многообразия причин, способствующих развитию экссудативного среднего отита, авторы не смогли осветить все вопросы этиологии данного заболевания в одной публикации. В связи с этим читателям будет предложена вторая часть обзорной статьи, в которой будут изложены современные взгляды на роль в возникновении этой патологии недоношенности, гастроэзофагеального рефлюкса, системного и локального иммунодефицита, нарушений в системе антиоксидантной защиты, наследственной предрасположенности и ряда других факторов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Robb P.J., Williamson I. Otitis media with effusion: current management. *Paediatrics & Child Health* 2016; 26(1): 9–14. DOI: 10.1016/j.paed.2015.09.002
2. Cai T., McPherson B. Hearing loss in children with otitis media with effusion: a systematic review. *Int J Audiol* 2017; 56(2): 65–76. DOI: 10.1080/14992027.2016.1250960
3. Cai T., McPherson B., Li C., Yang F. Pure tone hearing profiles in children with otitis media with effusion. *Disabil Rehabil* 2018; 40(10): 1166–1175. DOI: 10.1080/09638288.2017.1290698
4. Савенко И.В., Бобошко М.Ю. Экссудативный средний отит. СПб.: Диалог, 2020; 168. [Savenko I.V., Boboshko M.Yu. Otitis media with effusion. SPb.: Dialog, 2020; 168. (in Russ.)]
5. Преображенский Н.А., Гольдман И.И. Экссудативный средний отит. М.: Медицина, 1987; 189. [Preobrazhenskiy N.A., Gol'dman I.I. Otitis media with effusion. Moscow: Meditsina, 1987; 189. (in Russ.)]
6. Alper C.M., Swarts J.D., Doyle W.J. Prevention of otitis media with effusion by repeated air inflation in a monkey model.

- Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126(5): 609–614. DOI: 10.1001/archotol.126.5.609
7. Buzatto G.P., Tamashiro E., Proenca-Modena J.L., Saturno T.H., Prates M.C., Gagliardi T.B. et al. The pathogens profile in children with otitis media with effusion and adenoid hypertrophy. PLoS One 2017; 12(2): e0171049. DOI: 10.1371/journal.pone.0171049
8. Гаращенко Т.И., Котов Р.В., Полуни М.М. Эндоскопическая хирургия слуховой трубы и среднего уха у детей с экссудативным средним отитом. Российская оториноларингология 2009; 3(40): 34–41. [Garashchenko T.I., Kotov R.V., Polunin M.M. Endoscopic auditory tube surgery in children with otitis media with effusion. Rossiiskaya otorinolaringologiya 2009; 3(40): 34–41. (in Russ.)]
9. Martinez F., Bentivegna D., Maira E., Martinez E. Risk factors for otitis media with effusion: Case-control study in Sicilian schoolchildren. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2011; 75(6): 754–759. DOI: 10.1016/j.ijporl.2011.01.031
10. Kubba H., Pearson J.P., Birchall J.P. The aetiology of otitis media with effusion: a review. Clin Otolaryngol Allied Sci 2000; 25(3): 181–194. DOI: 10.1046/j.1365-2273.2000.00350.x
11. Moyse E., Lyon M., Cordier G., Mornex J.F., Collet L., Froehlich P. Viral RNA in middle ear mucosa and exudates in patients with chronic otitis media with effusion. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126(9): 1105–1110. DOI: 10.1001/archotol.126.9.1105
12. Chantzi F.M., Papadopoulos N.G., Bairamis T., Tsiakou M., Bournousouzis N., Constantopoulos A.G. Human rhinoviruses in otitis media with effusion. Pediatr Allergy Immunol 2006; 17(7): 514–518. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2006.00448.x
13. Савенко И.В., Субботина М.Д., Комарова Е.А. Эпштейна–Барр вирусная инфекция как этиологический и патогенетический фактор формирования экссудативного среднего отита в детском возрасте. Вестн оториноларингологии 2008; 4: 49–53. [Savenko I.V., Subbotina M.D., Komarova E.A. Epstein–Barr virus infection as etiological and pathogenetic factor of exudative otitis media in childhood. Vestnik otorinolaringologii 2008; 4: 49–53. (in Russ.)]
14. Преображенская Ю.С., Дроздова М.В., Ларионова С.Н., Начаров П.В., Ковалева Л.М. Этиологические аспекты экссудативного среднего отита у детей дошкольного возраста. Рос оториноларингология 2012; 6(61): 126–131. [Preobrazhenskaya Yu.S., Drozdova M.V., Larionova S.N., Nacharov P.V., Kovaleva L.M. Etiological aspects of exudative otitis media in pre-school children. Rossiiskaya otorinolaringologiya 2012; 6 (61): 126–131. (in Russ.)]
15. Савенко И.В. Герпесвирус-ассоциированные экссудативные средние отиты в детском возрасте. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae 2013; 19(2): 14–19. [Savenko I.V. Herpesvirus-associated otitis media with effusion in childhood. Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae 2013; 19(2): 14–19. (in Russ.)]
16. Bulut Y., Karlidag T., Seyrek A., Keles E., Toraman Z.A. Presence of herpesviruses in middle ear fluid of children with otitis media with effusion. Pediatr Int 2007; 49(1): 36–39. DOI: 10.1111/j.1442-200x.2007.02314.x
17. Van Hoecke H., De Paepe A.S., Lambert E., Van Belleghe J.D., Cools P., Van Simaey L. et al. Haemophilus influenzae biofilm formation in chronic otitis media with effusion. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016; 273(11): 3553–3560. DOI: 10.1007/s00405-016-3958-9
18. Daniel M., Intiaz-Umer S., Fergie N., Birchall J.P., Bayston R. Bacterial involvement in otitis media with effusion. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2012; 76(10): 1416–1422. DOI: 10.1016/j.ijporl.2012.06.013
19. Chan C.L., Wabnitz D., Bardy J.J., Bassiouni A., Wormald P.J., Vreugde S. et al. The microbiome of otitis media with effusion. Laryngoscope 2016; 126(12): 2844–2851. DOI: 10.1002/lary.26128
20. Saafan M.E., Ibrahim W.S., Tomoum M.O. Role of adenoid biofilm in chronic otitis media with effusion in children. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013; 270(9): 2417–2425. DOI: 10.1007/s00405-012-2259-1
21. Lee H.Y., Kim Y.I., Lee J.W., Byun J.Y., Park M.S., Yeo S.G. Decreased expression of TLR-9 and cytokines in the presence of bacteria in patients with otitis media with effusion. Clin Exp Otorhinolaryngol 2013; 6(4): 195–200. DOI: 10.3342/ceo.2013.6.4.195
22. Min H.K., Kim S.H., Park M.J., Kim S.S., Kim S.H., Yeo S.G. Bacteriology and resistance patterns of otitis media with effusion. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2019; 127: 109652. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109652
23. Niedzielski A., Chmielik L.P., Stankiewicz T. The formation of biofilm and bacteriology in otitis media with effusion in children: a prospective cross-sectional study. Int J Environ Res Public Health 2021; 18(7): 3555. DOI: 10.3390/ijerph18073555
24. Chan C.L., Richter K., Wormald P.J., Psaltis A.J., Vreugde S. Alloiococcus otitidis forms multispecies biofilm with haemophilus influenzae: effects on antibiotic susceptibility and growth in adverse conditions. Front Cell Infect Microbiol 2017; 7: 344. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00344
25. Zielnik-Jurkiewicz B., Stankiewicz-Szymczak W. Proinflammatory interleukins in middle ear effusion from atopic and non-atopic children with chronic otitis media with effusion. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016; 273(6): 1389–1378. DOI: 10.1007/s00405-015-3683-9
26. Vanneste P., Page C. Otitis media with effusion in children: pathophysiology, diagnosis, and treatment. A review. J Otol 2019; 14(2): 33–39. DOI: 10.1016/j.joto.2019.01.005
27. Sharma S.K., Casey J.R., Pichichero M.E. Reduced memory CD4+ T-cell generation in the circulation of young children may contribute to the otitis-prone condition. J Infect Dis 2011; 204(4): 645–653. DOI: 10.1093/infdis/jir340
28. Lee H.Y., Chung J.H., Lee S.K., Byun J.Y., Kim Y.I., Yeo S.G. Toll-like receptors, cytokines & nitric oxide synthase in patients with otitis media with effusion. Indian J Med Res 2013; 138(4): 523–530. DOI: 10.5535/arm.2013.37.4.523
29. Park K. Otitis media and tonsils – role of adenoidectomy in the treatment of chronic otitis media with effusion. Adv Otorhinolaryngol 2011; 72: 160–163. DOI: 10.1159/000324781
30. Бобошко М.Ю., Лопотко А.И. Слуховая труба. СПб.: Диалог, 2014; 384. [Boboshko M.Yu., Lopotko A.I. Tuba auditiva. SPb.: Dialog, 2014; 384. (in Russ.)]
31. Di Francesco R., Paulucci B., Nery C., Bento R.F. Craniofacial morphology and otitis media with effusion in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008; 72(8): 1151–1158. DOI: 10.1016/j.ijporl.2008.03.027
32. Sharma R.K., Nanda V. Problems of middle ear and hearing in cleft children. Indian J Plast Surg 2009; 42(Suppl.): 144–148. DOI: 10.4103/0970-0358.57198
33. Rieu-Chevreau C., Lavagen N., Gbaguidi C., Dakpè S., Klopp-Dutote N., Page C. Risk of occurrence and recurrence of otitis media with effusion in children suffering from cleft palate. Risk of occurrence and recurrence of otitis media with effusion in children suffering from cleft palate. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2019; 120: 1–5. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.01.041
34. Alper C.M., Losee J.E., Seroky J.T., Mandel E.M., Richert B.C., Doyle W.J. Resolution of otitis media with effusion in children with cleft palate followed through five years of age. Cleft Palate-Cran J 2016; 53(5): 607–613. DOI: 10.1597/15-130
35. Tierney S., O'Brien K., Harman N.L., Madden C., Sharma R.K., Callery P. Risks and benefits of ventilation tubes and hearing aids from the perspective of parents of children with cleft palate. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013; 77(10): 1742–1748. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.08.006

36. Miura M., Sando I., Balaban C.D., Haginomori S., Orita Y. Temporal bone morphometric study on the Eustachian tube and its associated structures in patients with chromosomal aberrations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111(8): 722–731. DOI: 10.1177/000348940211100812
37. Austeng M.E., Akre H., Øverland B., Abdelnoor M., Falkenberg E.S., Kværner K.J. Otitis media with effusion in children with in Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77(8): 1329–1332. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.05.027
38. Bernardi G.F., Pires C.T.F., Oliveira N.P., Nisihara R. Prevalence of pressure equalization tube placement and hearing loss in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2017; 98: 48–52. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.04.041
39. Chantzi F.M., Kafetzis D.A., Bairamis T., Avramidou C., Paleologou N., Grimani I. et al. IgE sensitization, respiratory allergy symptoms, and heritability independently increase the risk of otitis media with effusion. *Allergy* 2006; 61(3): 332–336. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.00971.x
40. Pau B.C., Ng D.K. Prevalence of otitis media with effusion in children with allergic rhinitis, a cross sectional study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 84: 156–160. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.03.008
41. Roditi R.E., Veling M., Shin J.J. Age: An effect modifier of the association between allergic rhinitis and Otitis media with effusion. *Laryngoscope* 2016; 126(7): 1687–1692. DOI: 10.1002/lary.25682
42. Cheng X., Sheng H., Ma R., Gao Z., Han Z., Chi F. et al. Allergic rhinitis and allergy are risk factors for otitis media with effusion: A meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2017; 45(1): 25–32. DOI: 10.1016/j.aller.2016.03.004
43. Kim D.K., Park H.E., Back S.A., Park H.R., Kim S.W., Park Y. et al. Otitis media with effusion in an allergic animal model: A functional and morphological study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016; 84: 6–11. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.02.018
44. Luong A., Roland P.S. The link between allergic rhinitis and chronic otitis media with effusion in atopic patients. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41(2): 311–323. DOI: 10.1016/j.otc.2007.11.004
45. Lack G., Caulfield H., Penagos M. The link between otitis media with effusion and allergy: a potential role for intranasal corticosteroids. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22(3): 256–266. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01130.x
46. Hurst D.S. Efficacy of allergy immunotherapy as a treatment for patients with chronic otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72(8): 1215–1223. DOI: 10.1016/j.ijporl.2008.04.013
47. Hurst D.S. The role of allergy in otitis media with effusion. *Otolaryngol Clin North Am* 2011; 44(3): 637–654. DOI: 10.1016/j.otc.2011.03.009
48. Zernotti M.E., Pawankar R., Ansotegui I., Badellino H., Croce J.S., Hossny E. et al. Otitis media with effusion and atopy: is there a causal relationship? *World Allergy Organ J* 2017; 10(1): 37. DOI: 10.1186/s40413-017-0168-x
49. Torretta S., Drago L., Marchisio P., Mattina R., Clemente I.A., Pignataro L. Diagnostic accuracy of nasopharyngeal swabs in detecting biofilm-producing bacteria in chronic adenoiditis: a preliminary study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 144(5): 784–788. DOI: 10.1177/0194599810394955
50. Capaccio P., Torretta S., Marcianite G.A., Marchisio P., Forti S., Pignataro L. Endoscopic adenoidectomy in children with otitis media with effusion and mild hearing loss. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2016; 9(1): 33–38. DOI: 10.21053/ceo.2016.9.1.33
51. Nourizadeh N., Ghazvini K., Gharavi V., Nourizadeh N., Movahed R. Evaluation of nasopharyngeal microbial flora and antibiogram and its relation to otitis media with effusion. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273(4): 859–863. DOI: 10.1007/s00405-015-3637-2
52. Hoa M., Syamal M., Schaeffer M.A., Sachdeva L., Berk R., Coticchia J. Biofilms and chronic otitis media: an initial exploration into the role of biofilms in the pathogenesis of chronic otitis media. *Am J Otolaryngol* 2010; 31(4): 241–245. DOI: 10.1016/j.amjoto.2009.02.01

Поступила: 08.06.20

Received on: 2020.06.08

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.