

Экссудативный средний отит у детей: роль недоношенности и сопутствующей патологии в его формировании. Часть II

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 role of prematurity and concomitant pathology in its formation. Part II

I.V. Savenko¹, M.Yu. Boboshko^{1,2}

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

²Mechnikov Northwest State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Несмотря на многолетнее изучение проблемы экссудативного среднего отита, многие ее аспекты до настоящего времени не решены. Широкая распространенность патологии у детей и рост заболеваемости, отмечаемый в последние десятилетия, объясняют интерес специалистов к вопросам его этиологии, которым посвящен обзор литературы. В статье изложены современные взгляды на роль недоношенности, гастроэзофагеального рефлюкса, системного и локального иммунодефицита, нарушений в системе антиоксидантной защиты, мукополисахаридозов, наследственной предрасположенности и ряда других факторов в возникновении экссудативного среднего отита. К сожалению, причину его формирования удается установить не всегда, и это требует дальнейших экспериментальных и клинических исследований с целью разработки эффективных подходов к этиопатогенетически обоснованному, своевременному и полноценному лечению заболевания для внедрения их в практическую медицину.

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

Для цитирования: Савенко И.В., Бобошко М.Ю. Экссудативный средний отит у детей: роль недоношенности и сопутствующей патологии в его формировании. Часть II. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 21–27. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-21-27

Despite the long-term study of exudative otitis media, the disease is not well understood. The wide prevalence of exudative otitis media in children and the increase in the incidence during recent decades explain the interest of specialists in the etiology of the disease. The article presents current views on the role of premature birth, gastroesophageal reflux, systemic and local immunodeficiency, disorders in the antioxidant defense system, mucopolysaccharidosis, genetic predisposition, and other factors in otitis media development. Unfortunately, the cause of exudative otitis media cannot always be established, and it requires further experimental and clinical studies in order to develop effective approaches to etiopathogenetically justified, timely and successful treatment of the disease and its implementation in clinical medicine.

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

For citation: Savenko I.V., Boboshko M.Yu. Exudative otitis media in children: the role of prematurity and concomitant pathology in its formation. Part II. Ros Vestn Perinatol i PEDIATRII 2021; 66:(5): 21–27 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-21-27

Несмотря на многолетнее изучение проблемы экссудативного среднего отита, многие ее аспекты до настоящего времени не решены. Широкая распространенность патологии и рост заболеваемости, отмечаемый в последние десятилетия, объясняют интерес специалистов к вопросам ее этиологии, которым посвящен данный обзор литературы. В предыдущей статье [1] были рассмотрены теории

формирования экссудативного среднего отита, роль вирусной и бактериальной флоры в развитии заболевания, влияние обструкции слуховой трубы, возникающей на фоне новообразований носоглотки, краниофациальных аномалий, хромосомных аберраций, аллергических заболеваний, риносинуситов и аденоидитов.

Причиной развития экссудативного среднего отита у детей может быть *гастроэзофагеальный (ларингофарингеальный) рефлюкс*. При этом нарушении происходит заброс желудочного содержимого проксимально через верхний пищеводный сфинктер. Воздействие рефлюктата на слизистую оболочку гортани и глотки приводит, в том числе, к дисфункции слуховых труб и расстройствам мукоцилиарного клиренса. При этом в образцах отделяемого из среднего уха, полученных при миринготомии, обнаруживаются пепсин, пепсиноген, другие протеолитические ферменты желудочного происхождения,

© Савенко И.В., Бобошко М.Ю., 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

а также *Helicobacter pylori*. По данным разных авторов, при хроническом течении экссудативного среднего отита гастроэзофагеальный рефлюкс диагностируется у 55,6–83,7% пациентов [2–4].

Одним из этиологических факторов экссудативного среднего отита может быть *патологический тубарный рефлюкс* (заброс содержимого носоглотки в слуховые трубы), который встречается при гипертрофии или, напротив, возрастной невыраженности трубных валиков, искривлении носовой перегородки, вследствие рецидивирующих и хронических аденоидитов и риносинуситов, при низком расположении устья слуховой трубы, что наблюдается у детей раннего возраста [5].

«Зияющие» слуховые трубы как возможная причина формирования экссудативного среднего отита встречаются при краниофациальных аномалиях, ювенильном боковом амиотрофическом склерозе у недоношенных и незрелых детей, а также детей первого года жизни [6–9]. У младенцев в связи с более горизонтальным, чем у взрослых, расположением слуховых труб нарушается не только вентиляционная, но и их дренажная функции, что при наличии эмбриональной (миксоидной) ткани в полостях среднего уха (у детей первых месяцев жизни) также повышает риск формирования отита.

Высокая частота выявления экссудативного среднего отита у недоношенных детей и детей первого года жизни в последние годы обусловлена внедрением аудиологического скрининга новорожденных и наблюдением детей первых лет жизни, имеющих в анамнезе факторы риска развития тугоухости. Среди всех новорожденных, не прошедших неонатальный аудиологический скрининг, экссудативный средний отит диагностируется у 29–55%, при этом вероятность его развития у недоношенных младенцев выше. Высокая предрасположенность детей раннего возраста к развитию экссудативного среднего отита в первую очередь связана с возрастными анатомическими особенностями слуховых труб, среднего уха в целом, носоглотки [10–12]. У недоношенных детей формированию заболевания в период младенчества способствуют морфофункциональная незрелость ряда систем и органов, в том числе среднего уха и пищеварительного тракта (дети склонны к развитию упорного гастроэзофагеального рефлюкса); несостоятельность факторов системного и локального иммунитета; сопутствующая патология, в том числе двигательные расстройства и нарушения психомоторного развития; травматическое воздействие, связанное с реанимационными мероприятиями в анамнезе, а именно с привлечением пролонгированной интубации и длительной nCPAP-терапии (nasal continuous positive airway pressure – постоянным положительным давлением в дыхательных путях) как метода респираторной поддержки, а также использование назогастральных зондов для энте-

рального питания в отделениях патологии новорожденных [7, 13, 14]. Недостаточность сурфактантной системы организма, которая характерна для глубоко недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией, также может способствовать возникновению экссудативного среднего отита на первом году жизни и его рецидивированию и/или хронизации в последующем [14, 15]. Достаточно частой причиной формирования экссудативного отита служит *патология среднего уха* при необоснованном и неадекватном применении антибиотиков, а также недостаточно активной тактике отита, неоправданно исключаящей миринготомию при лечении острых средних отитов [6, 16].

Известно, что слуховая труба осуществляет не только вентиляционную и дренажную, но и защитную функции. Существенную роль в развитии экссудативного среднего отита играет *системный и локальный иммунодефицит* с нарушением мукоцилиарного, секреторного и фагоцитарного компонентов защитной функции слизистой оболочки слуховой трубы. Патология иммунитета (дефицит составляющих гуморального и клеточного звеньев, факторов неспецифической защиты) не только способствует манифестации заболевания, но также и играет немаловажную роль в прогрессировании, рецидивировании и хронизации патологического процесса. При этом, по мнению некоторых авторов, при остром течении экссудативного среднего отита в основном активно функционируют механизмы врожденного, а при хронической форме заболевания – адаптивного (приобретенного) иммунитета [17, 18].

Дефицит факторов неспецифической защиты врожденного или приобретенного характера в первую очередь связан с нарушением барьерной функции слизистой оболочки и лимфоидных элементов всего туботимпанального комплекса, которое может быть обусловлено патологией реснитчатого эпителия (первичной или приобретенной, связанной с воздействием различных повреждающих факторов); врожденной мукоцилиарной недостаточностью, проявляющейся снижением продукции сурфактанта, лизоцима, секреторного иммуноглобулина А; нарушением фагоцитарной функции, в том числе детерминированной функциональной неполноценностью нейтрофилов крови [18, 19].

У детей с частым рецидивированием экссудативного отита при исследовании отделяемого из среднего уха обнаруживается уменьшение экспрессии паттерн-распознающих рецепторов (Pattern Recognition receptors, PRRs), в том числе Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLR), а также нуклеотидсвязывающего олигомеризующего домена (nucleotide binding oligomerization domain, NOD), запускающих ответ врожденного иммунитета при воспалении. Эти нарушения, в большей степени выраженные при верификации в экссудате бактериальной флоры, свидетельствуют о *недостаточности*

факторов врожденной иммунной защиты у пациентов, предрасположенных к развитию экссудативного среднего отита [20, 21].

Системные нарушения адаптивного (приобретенного) иммунитета, в частности его гуморального звена, у пациентов с упорным течением экссудативного среднего отита проявляются снижением уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови, главным образом IgG и IgA, относительно нормы [22–24]. Дефицит клеточного звена иммунного ответа также рассматривается как один из факторов, обуславливающих предрасположенность к рецидивирующему и хроническому течению заболевания. Он, в частности, может быть связан с низким относительным содержанием клеток CD3+ (Т-лимфоцитов), CD4+ (Т-хелперов) и CD8+ (цитотоксических Т-лимфоцитов) в периферической крови, а также с функциональной несостоятельностью Т-клеток памяти с фенотипом CD4+, участвующих в запуске синтеза специфических антител и реализации некоторых вариантов иммунной цитотоксичности [17, 24–26].

В формировании экссудативного среднего отита также участвуют цитокины – низкомолекулярные пептиды, которые играют роль медиаторов межклеточного и межсистемного взаимодействия. Цитокины либо способствуют разрешению воспаления в среднем ухе, либо инициируют локальные клеточные и молекулярные реакции, приводящие к необратимым патогистологическим изменениям в слизистой оболочке и подслизистом слое, исходом чего является хроническая форма заболевания [25, 26]. В отличие от острого среднего отита развитие экссудативного отита не сопровождается изменением уровней цитокинов в плазме крови, что свидетельствует об отсутствии системной воспалительной реакции организма при заболевании [27]. Особенности локального цитокинового профиля, которые идентифицируются на основании исследования экссудата и клеток слизистой оболочки среднего уха, отражая активность воспалительного процесса, обуславливают клиническую форму экссудативного среднего отита – острую или хроническую [17, 21, 27]. В развитии острой фазы воспаления при экссудативном среднем отите участвуют главным образом провоспалительные цитокины (интерлейкин-1 β , IL-1 β ; интерлейкин-6, IL-6; интерлейкин-8, IL-8; интерлейкин-12, IL-12; интерферон- β , IFN- β ; фактор некроза опухоли альфа, TNF- α). Уровень экспрессии противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-10, IL-10; трансформирующего фактора роста бета (TGF- β), антагониста рецептора IL-1 (IL-1Ra) повышается на поздних стадиях воспаления и по его завершении, что свидетельствует об их участии в процессах репарации поврежденных тканей в среднем ухе [25, 28, 29]. Дисбаланс в системе иммунорегулирующих (противовоспалительных) цитокинов способствует сохранению высоких уровней провоспалительных цитокинов в экссудате в течение

длительного времени, что приводит к переходу острой стадии воспаления в хроническую [28, 29]. Характер иммунного ответа в большинстве случаев генетически детерминирован [30]. В целом высокий уровень провоспалительных цитокинов в экссудате обосновывает необходимость противовоспалительной терапии в рамках лечебных мероприятий при экссудативном среднем отите.

В контексте связи экссудативного отита с дисфункцией иммунной системы следует упомянуть о влиянии на возникновение заболевания дефицита холекальциферола (витамина D₃) и эргокальциферола (витамина D₂), уровень которых в крови определяется по содержанию их основного метаболита 25(OH)D. Известно, что, помимо кальциевого обмена, витамин D, рецепторы которого находятся на поверхности всех клеток иммунной системы, влияет на ее функционирование и, соответственно, способствует подавлению воспалительного процесса. В первую очередь от его активности зависит продукция антимикробных пептидов (дефензина, кателицидина и др.). Кроме того, этот витамин нормализует функцию антигенпрезентирующих клеток, в частности макрофагов и моноцитов, индуцируя хемотаксис и фагоцитарную активность. Витамин D также оказывает антипролиферативное действие на клетки CD4+, в том числе ингибирующее воздействие на Th1-зависимую и активирующее – на Th2-зависимую продукцию цитокинов, тем самым изменяя баланс в системе провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сторону продукции последних [31, 32]. Недавние исследования показали, что между риском возникновения экссудативного среднего отита и дефицитом витамина D имеется прямая корреляция [33]. Очевидно, что на распространенность патологии существенным образом влияет фактор сезонности – заболевание чаще встречается зимой и осенью, когда уровень 25(OH)D в крови ниже в связи с естественным недостатком инсоляции. Тем не менее при равных прочих условиях у пациентов, страдающих экссудативным средним отитом, уровень 25(OH)D в крови был ниже, чем у испытуемых контрольной группы. Это подтверждало влияние дефицита витамина D на формирование заболевания, а также позволяло прогнозировать его развитие и давало основания рекомендовать препараты витамина D в качестве вспомогательного средства в процессе лечения [34, 35].

Развитию хронического экссудативного среднего отита может способствовать избыточное накопление в тканях среднего уха активных форм кислорода (свободных радикалов) при дефиците системы антиоксидантной защиты (окислительном стрессе). Окислительный стресс запускает «метаболический каскад», центральным звеном которого служит перекисное окисление липидов. Избыточные реакции перекисного окисления липидов в условиях пато-

логии оказывают повреждающее действие на клеточные мембраны, способствуя гибели клеток. Этот процесс сопровождается увеличением уровня продуктов перекисного окисления (пероксидов липидов), в том числе в секрете из среднего уха. Нейтрализация свободных радикалов посредством локального применения антиоксидантов, в частности внеклеточного антиоксидантного фермента глутатиона, приводит к редукции воспалительных изменений при экссудативном среднем отите, что обосновывает целесообразность использования препаратов этой группы в комплексном лечении заболевания [36].

Вопрос *наследственной предрасположенности* к формированию экссудативного среднего отита активно изучается в последнее время. Склонность к развитию заболевания может быть следствием отягощенной аллергологической наследственности, обуславливаясь особенностями цитокинового статуса и регуляции метаболизма муцина в организме [26, 30, 37, 38]. Помимо этого, стало известно, что форма, характер и сила иммунного ответа, определяющие склонность к развитию средних отитов, в том числе экссудативных, также генетически детерминированы [39]. Рассматривается и возможность аутомно-рецессивного типа наследования предрасположенности к развитию экссудативного среднего отита, обусловленного однонуклеотидным полиморфизмом (single nucleotide polymorphism, SNP) генов [40–42].

Следует упомянуть об экссудативном среднем отите, причиной развития которого служит **первичная цилиарная дискинезия**. Это генетически детерминированное заболевание, наследуемое по аутомно-рецессивному типу, в основе которого лежат врожденные дефекты строения ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта и аналогичных структур, приводящие к нарушению их двигательной активности. Наиболее частая, классическая форма первичной цилиарной дискинезии – синдром Зиверта–Картагенера, характеризующийся триадой признаков: обратным расположением внутренних органов (situs viscerum inversus), наличием хронических бронхоэктазов, гипоплазией околоносовых пазух и/или хроническим синуситом. Причиной развития экссудативного среднего отита при этом синдроме служат угнетение мукоцилиарного транспорта и нарушение эвакуации отделяемого из полостей среднего уха. Заболевание у таких пациентов, как правило, протекает хронически, манифестируя на первом году жизни, и продолжается во взрослом возрасте, несмотря на лечение, которое заключается главным образом в длительном шунтировании барабанных полостей [43].

К болезням, провоцирующим возникновение экссудативного среднего отита в раннем детском возрасте, с более высокой частотой, чем в целом в педиатрической популяции, относятся также *мукополисахаридозы*. Они представляют группу редких

наследственных метаболических заболеваний соединительной ткани, связанных с нарушением обмена кислых гликозаминогликанов. Различают мукополисахаридозы I типа (синдромы Гурлер, Гурлер–Шейе, Шейе), мукополисахаридозы II типа (синдром Хантера), мукополисахаридозы III, IV, VI и VII типов. Все они наследуются по аутомно-рецессивному типу, за исключением синдрома Хантера (X-сцепленного рецессивного заболевания). Наряду с многообразной клинической картиной, отражающей поражение различных органов и систем, для мукополисахаридозов в 76% случаев характерно наличие отиатрической симптоматики, которая обусловлена вовлечением в патологический процесс среднего уха, а также улитки и реже – ретрокохлеарного и центрального отделов слуховой системы. Рецидивирующие/хронические экссудативные отиты обуславливают наличие выраженного кондуктивного компонента тугоухости, который в ряде случаев маскирует имеющийся сенсоневральный слуховой дефицит. Формированию экссудативного среднего отита при мукополисахаридозах способствуют обструкция слуховой трубы или ее выраженная дисфункция вследствие макроглоссии, отека слизистой оболочки мягкого неба, гиперплазии небных и глоточной миндалин и в редких случаях врожденных аномалий строения среднего уха. Кроме того, возникновение заболевания связано с гиперпродукцией и качественным изменением секрета в барабанной полости, что провоцируется нарушениями обменных процессов. Тугоухость при мукополисахаридозах может носить смешанный (в 32% случаев), кондуктивный (28%), перцептивный (16%) характер, и только у 24% больных слуховая функция не страдает. Лечение экссудативного среднего отита, как правило, направлено на коррекцию основного заболевания, привлечение аденотонзиллотомии, шунтирования барабанных полостей. Рассматриваются также различные варианты слухопротезирования [44].

Следует отметить, что в абсолютном большинстве случаев возникновению экссудативного среднего отита способствует не один фактор, а сочетание различных вариантов тубарной дисфункции, а также нарушения системного характера. Это может обуславливать как особенности манифестации, так и тяжесть течения заболевания, его склонность к рецидивам и хронизации. Например, у больных с хроническими аденоидитами, сопровождающимися аллергическими ринитами и риносинуситами, риск развития экссудативного среднего отита высокий, как и у пациентов с тубарной дисфункцией и селективным дефицитом секреторных иммуноглобулинов A и G2 [22]. Возможность формирования заболевания существенно возрастает при сочетании риновирусной инфекции (при этом риновирус обнаруживается в экссудате из среднего уха у 40,5% пациентов) и аллергических заболеваний верхних дыхательных путей [45]. Триггерным фактором развития экссуда-

тивного среднего отита может стать сосуществование острых и хронических воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух с системными вазомоторно-аллергическими изменениями слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

Факторами, предрасполагающими к развитию экссудативного среднего отита у детей, могут быть недоношенность и низкая масса тела при рождении; продолжительные роды; искусственное вскармливание, в том числе раннее введение в рацион коровьего молока; посещение детского дневного учреждения; рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей; низкое социально-экономическое положение семьи; избыточная масса тела и ожирение; муковисцидоз; мужской пол; наличие родных старших братьев или сестер с верифицированным экссудативным средним отитом и др. [22, 46, 47]. Некоторые авторы отмечают роль вдыхания табачного дыма (в частности, при пассивном курении) в возникновении заболевания, что подтверждается результатами экспериментальных исследований, проводимых при длительном воздействии этого фактора [46–49].

По мнению большинства исследователей, основной причиной тубарных дисфункций при экссуда-

тивном среднем отите в детском возрасте служат воспалительные процессы в носоглотке, полости носа, околоносовых пазухах. По данным Н.С. Дмитриева и соавт. (1996) [48], экссудативный средний отит наиболее часто встречается у детей в возрасте от 2 до 7 лет, причем обычно ему предшествует острая респираторная инфекция, сопровождающаяся острым ринитом, хронический аденоидит, острый катаральный средний отит. В возрасте от 8 до 15 лет заболевание чаще наблюдается на фоне длительно текущего вазомоторного ринита или хронического риносинусита. Есть сведения, что экссудативный средний отит, впервые «заявив о себе» в детском возрасте, может рецидивировать или приобретать хроническое течение во взрослой жизни [50].

В завершение следует отметить, что, несмотря на все представленные сведения, установить причину формирования экссудативного среднего отита удается не всегда. Это требует дальнейших экспериментальных и клинических исследований с целью разработки эффективных подходов к этиопатогенетически обоснованному, своевременному и полноценному лечению заболевания для внедрения их в практическую медицину [51].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. 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 [Savenko I.V., Boboshko M.Yu. Exudative otitis media in children: the main causes. Part I. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(4): 21–38. (in Russ.) DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–4–32–38]
2. Рахманова И.В., Солдатский Ю.Л., Матроскин А.Г., Маренич Н.С., Шеламова В.Н. Роль гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в формировании хронического экссудативного среднего отита у детей первого года жизни. Вестник оториноларингологии 2018; 2: 14–16. [Rakhmanova I.V., Soldatskii Yu.L., Matroskin A.G., Marenich N.S., Shelamova V.N. The role of gastroesophageal reflux disease in the development of chronic exudative otitis media. Vestnik otorinolaringologii 2018; 2: 14–16. (in Russ.)] DOI: 10.17116/otorino201883214-16
3. Boronat-Echeverría N., Aguirre-Mariscal H., Carmolina-Ponce M., Sevilla-Delgado Y., Miceli-Flores R., Kennedy-Padilla A. et al. Helicobacter pylori detection and clinical symptomatology of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients with otitis media with effusion. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016; 87: 126–129. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.06.023
4. Górecka-Tuteja A., Jastrzbska I., Składzień J., Fyderek K. Laryngopharyngeal reflux in children with chronic otitis media with effusion. J. Neurogastroenterol Motil 2016; 22(3):452–458. DOI: 10.5056/jnm16013
5. Гарашченко Т.И., Котов Р.В., Полунин 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.)]
6. Преображенский Н.А., Гольдман И.И. Экссудативный средний отит. М.: Медицина, 1987; 189 с. [Preobrazhenskii N.A., Gol'dman I.I. Otitis media with effusion. M.: Medicina, 1987; 189. (in Russ.)]
7. Рахманова И.В., Зинкер Г.М., Матроскин А.Г., Котов Р.В., Донин И.М. Патология среднего уха у детей различного гестационного возраста. Вестник Российского государственного медицинского университета 2015; 1: 21–25. [Rahmanova I.V., Zinker G.M., Matroskin A.G., Kotov R.V., Donin I.M. Middle ear pathology in premature infants of different gestational age. Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2015; 1: 21–25. (in Russ.)]
8. Kemalolu Y.K., Goksu N., Ozbilgen S., Akyildiz N. Otitis media with effusion and craniofacial analysis-II: «Mastoid-middle ear-eustachian tube system» in children with secretory otitis media. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1995; 32(1): 69–76. DOI: 10.1016/0165-5876(94)01117-g
9. Adil E., Poe D. What is the full range of medical and surgical treatments available for patients with Eustachian tube dysfunction? Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2014; 22(1): 8–15. DOI: 10.1097/moo.0000000000000020
10. Boudewyns A., Declau F., Van der Ende J., Van Kerschaver E. Otitis media with effusion: an underestimated cause of hearing loss in infants. Otol Neurotol 2011; 32(5): 799–804. DOI: 10.1097/MAO.0b013e31821b0d07
11. Lammens F., Verhaert N., Devriendt K., Debruyne F., Desloovere C. Aetiology of congenital hearing loss: A cohort review of 569 subjects. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013; 77(9): 1385–1391. DOI: 10.1016/j.ijporl.2013.06.002
12. Савенко И.В., Бобошко М.Ю. Экссудативный средний отит у недоношенных детей первых трех лет жизни. Врач 2014; 2: 56–59. [Savenko I.V., Boboshko M.Yu. Exudative otitis media in premature infants at the first three years of life. Vrach 2014; 2: 56–59. (in Russ.)]

13. Engel J., Mahler E., Anteunis L., Marres E., Zielhuis G. Why are NICU infants at risk for chronic otitis media with effusion? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 57(2): 137–144. DOI: 10.1016/s0165-5876(00)00462-6
14. Савенко И.В., Бобошко М.Ю., Гарбарук Е.С. Экссудативный средний отит у детей, родившихся недоношенными: этиопатогенез, характер течения и исходы. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2018; 24(4): 27–37. [Savenko I.V., Boboshko M.Yu., Garbaruk E.S. Otitis media with effusion in children born prematurely: etiopathogenesis, course and outcomes. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae* 2018; 24(4): 27–37. (in Russ.)]
15. Zanchetta S., Resende L.A., Bentlin M.R., Rugulo L.M., Trindade C.E. Conductive hearing loss in children with bronchopulmonary dysplasia: a longitudinal follow-up study in children aged between 6 and 24 months. *Early Hum Dev* 2010; 86(6): 385–389. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.006
16. Coates H., Thornton R., Langlands J., Filion P., Keil A.D., Vijayasekaran S., Richmond P. The role of chronic infection in children with otitis media with effusion: evidence for intracellular persistence of bacteria. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138(6): 778–781. DOI: 10.1016/j.otohns.2007.02.009
17. Очиров Д.Д., Щербик Н.В., Кологривова Е.Н. Дифференциальный подход к лечению экссудативного среднего отита с применением мукозальной иммунокоррекции. *Вестник оториноларингологии* 2012; 5: 65–68 [Ochirov D.D., Shcherbik N.V., Kologrivova E.N. The differential approach to the treatment of exudative otitis media with the use of mucosal immunocorrection. *Vestnik otorinolaringologii* 2012; 5: 65–68. (in Russ.)]
18. Бурмистрова Т.В. Современные этиопатогенетические аспекты экссудативного среднего отита. *Российская оториноларингология* 2004; 1 (8): 25–28. [Burmistrova T.V. Modern etiopathogenetic aspects of otitis media with effusion. *Rossiskaya otorinolaringologiya* 2004; 1(8): 25–28. (in Russ.)]
19. Щербик Н.В., Юнусов Р.Ш., Староха А.В. Пleshko Р.И., Кологривова Е.Н., Литвак М.М. и др. Клинико-иммунологические проявления экссудативного среднего отита у детей на фоне иммунокоррекции. *Омский научный вестник. Медицинские науки* 2014; 134(2): 66–69. [Shcherbik N.V., Yunusov R.Sh., Starokha A.V. Pleshko R.I., Kologrivova E.N., Litvak M.M. et al. Clinical and immunological features of otitis media with effusion in children with immunocorrection. *Omskiy nauchnyi vestnik. Meditsinskie nauki* 2014; 134(2): 66–69. (in Russ.)]
20. Kim M.G., Park D.C., Shim J.S., Jung H., Park M.S., Kim Y.I. et al. TLR-9, NOD-1, NOD-2, RIG-I and immunoglobulins in recurrent otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74(12): 1425–1429. DOI: 10.1016/j.ijporl.2010.09.026
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. Straetemans M., van Heerbeek N., Sanders E.A., Engel J.A., Schilder A.G., Rijkers G.T. et al. Immune status and Eustachian tube function in recurrence of otitis media with effusion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131(9): 771–776. DOI: 10.1001/archotol.131.9.771
23. Yeo S.G., Park D.C., Lee S.K., Cha C.I. Relationship between effusion bacteria and concentration of immunoglobulin in serum and effusion fluid in otitis media with effusion patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72(3): 337–342. DOI: 10.1016/j.ijporl.2007.11.005
24. Sharma S.K., Casey J.R., Pichichero M.E. Reduced memory CD 4+ 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
25. Smirnova M.G., Birchall J.P., Pearson J.P. The immunoregulatory and allergy-associated cytokines in the aetiology of the otitis media with effusion. *Mediators Inflamm* 2004; 13(2): 75–88. DOI: 10.1080/09629350410001688477
26. Smirnova M.G., Birchall J.P., Pearson J.P. Evidence of T-helper cell 2 cytokine regulation of chronic otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol* 2005; 125(10): 1043–1050. DOI: 10.1080/00016480510035449
27. Skotnicka B., Hassmann E. Proinflammatory and immunoregulatory cytokines in the middle ear effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008; 72(1): 13–17. DOI: 10.1016/j.ijporl.2007.09.005
28. 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* 2015; 273(6): 1389–1378. DOI: 10.1007/s00405-015-3683-9
29. Zielnik-Jurkiewicz B., Stankiewicz-Szymczak W. Evaluation of the interleukin-1 receptor antagonist and immunoregulatory interleukin-10 in the middle ear in chronic otitis media with effusion in children with and without atopy. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2016; 9(2): 104–108. DOI: 10.21053/ceo.2015.00129
30. Ilija S., Goulielmos G.N., Samonis G., Galanakis E. Polymorphisms in IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ and TGF- β 1 genes and susceptibility to acute otitis media in early infancy. *Pediatr Infect Dis* 2014; 33(5): 518–521. DOI: 10.1097/inf.0000000000000229
31. Иванцова Н.Л., Белякова А.Г., Дмитриевская М.И., Мельникова В.М., Полевик И.В. Участие активного метаболита витамина D в качестве иммуномодулятора гуморального и клеточного иммунного ответа. *Таврический медико-биологический вестник* 2017; 20(3): 152–158. [Ivantsova N.L., Belyakova A.G., Dmitrievskaya M.I., Mel'nikova V.M., Polevik I.V. Participation of active metabolites of vitamin D as the immunomodulator of humoral and cellular immune response. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik* 2017; 20(3): 152–158. (in Russ.)]
32. Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun* 2017; 85: 78–97. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.07.007
33. Walker R.E., Bartley J., Camargo Jr C.A., Flint D., Thompson J.M.D., Mitchell E.A. Higher serum 25(OH)D concentration is associated with lower risk of chronic otitis media with effusion: a case-control study. *Acta Paediatr* 2017; 106(9): 1487–1492. DOI: 10.1111/apa.13908
34. Asghari A., Bagheri Z., Jalessi M., Salem M.M., Amini E., GhalehBaghi S. et al. Vitamin D levels in children with adenotonsillar hypertrophy and otitis media with effusion. *Iran J Otorhinolaryngol* 2017; 29(90): 29–33. DOI: 10.22038/ijorl.2016.8066
35. Akcan F.A., DüNDAR Y., Akcan H.B., Uluat A., Cebeci D., Sungur M.A., Ünlü İ. Clinical role of vitamin D in prognosis of otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018; 105: 1–5. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.11.030
36. Testa D., Guerra G., Marcuccio G., Landolfo P.G., Motta G. Oxidative stress in chronic otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol* 2012; 132(8): 834–837. DOI: 10.3109/00016489.2012.663504
37. Sale M.M., Chen W.M., Weeks D.E., Mychaleckyj J.C., Hou X., Marion M. et al. Evaluation of 15 functional candidate genes for association with chronic otitis media with effusion and/or recurrent otitis media (COME/ROM). *Plos One* 2011; 6(8): e22297. DOI: 10.1371/journal.pone.0022297
38. Samuels T.L., Yan J.C., Khampang P., Dettmar P.W., MacKinnon A., Hong W. et al. Association of gel-forming mucins and aquaporin gene expression with hearing loss, effusion viscosity, and inflammation in otitis media with effusion. *JAMA*

- Otolaryngol. Head Neck Surg 2017; 143(8): 810–817. DOI: 10.1001/jamaoto.2017.0386
39. Mittal R., Robalino G., Gerring R., Chan B., Yan D., Grati M. et al. Immunity genes and susceptibility to otitis media: a comprehensive review. J Genet Genomics 2014; 41(11): 567–581. DOI: 10.1016/j.jgg.2014.10.003
40. Allen E.K., Chen W.-M., Weeks D.E., Chen F., Hou X., Matos J.L. et al. A genome-wide association study of chronic otitis media with effusion and recurrent otitis media identifies a novel susceptibility locus on chromosome 2. J. Assoc Res Otolaryngol 2013; 6(14): 791–800. DOI: 10.1007/s10162-013-0411-2
41. MacArthur C.J., Wilmot B., Wang L., Schuller M., Lighthall J., Trune D. Genetic susceptibility to chronic otitis media with effusion: candidate gene SNPs. Laryngoscope 2014; 124(5): 1229–1235. DOI: 10.1002/lary.24349
42. Einarsdottir E., Hafþrén L., Leinonen E., Bhutta M.F., Kentala E., Kere J., Mattila P.S. Genome-wide association analysis reveals variants on chromosome 19 that contribute to childhood risk of chronic otitis media with effusion. Sci Rep 2016; 6: 33240. DOI: 10.1038/srep33240
43. Andersen T.N., Alanin M.C., von Buchwald C., Nielsen L.H. A longitudinal evaluation of hearing and ventilation tube insertion in patients with primary ciliary dyskinesia. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2016; 89: 164–168. DOI: 10.1016/j.ijporl.2016.08.011
44. Zanetti D., Vezzani M., Di Bernardino F., Gasperini S., Parrini R. Characterization of hearing loss in children with mucopolysaccharidosis. In: An excursus into hearing loss. Ed.: S. Hatzopoulos, A. Ciorba. London: IntechOpen Limited, 2018: 55–70. DOI: 10.5772/intechopen.74196
45. 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
46. Kaya S., Selimoğlu E., Cureoğlu S., Selimoğlu M.A. Relationship between chronic otitis media with effusion and overweight or obesity in children. J Laryngol Otol 2017; 131(10): 866–870. DOI: 10.1017/S002221511700161X
47. Walker R.E., Bartley J., Flint D., Thompson J.M., Mitchell E.A. Determinants of chronic otitis media with effusion in pre-school children: a case-control study. BMC Pediatrics 2017; 17(1):4. DOI: 10.1186/s12887-016-0767-7
48. Дмитриев Н.С., Милешина Н.А., Колесова Л.И. Экссудативный средний отит у детей: Метод. рекомендации. М.: Научный центр аудиологии и слухопротезирования, 1996. 22. [Dmitriev N.S., Mileshina N.A., Kolesova L.I. Otitis media with effusion in children: guidelines. М.: Nauchnyy tsentr audiologii i slukhoprotezirovaniya, 1996. 22. (in Russ.)]
49. Kong S.K., Chon K.M., Goh E.K., Lee I.W., Lee J.W., Wang S.G. Histologic changes in the auditory tube mucosa of rats after long-term exposure to cigarette smoke. Am J Otolaryngol 2009; 30(6): 376–382. DOI: 10.1016/j.amjoto.2008.07.009
50. Mills R., Hathorn I. Aetiology and pathology of otitis media with effusion in adult life. J Laryngol Otol 2016; 130(5): 418–424. DOI: 10.1017/S0022215116000943
51. 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.)]

Поступила: 16.11.21

Received on: 2021.11.16

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.