

Влияние дисбиоза слизистых оболочек носа и ротоглотки на состояние среднего уха у детей с врожденными расщелинами неба

И.Г. Андреева¹, Р.Н. Мамлеев^{1,2}, Д.И. Марапов², О.В. Нестеров³

¹ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань, Россия;

²ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

³Казанская государственная медицинская академия, филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

The influence of nasal and oropharyngeal mucosal dysbiosis on the condition of the middle ear in children with congenital cleft palate

I.G. Andreeva¹, R.N. Mamleev^{1,2}, D.I. Marapov², O.V. Nesterov³

¹Children's Republican Clinical Hospital, Kazan, Russia;

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

³Kazan State Medical Academy, Branch Campus of the Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russia

Нарушения микробиоценоза полости носа и ротоглотки у детей с врожденными расщелинами неба представляют серьезные терапевтические трудности. Колонизация патобионтами верхних дыхательных путей и хронический аденоидит чреват развитием острого гнойного среднего отита и хронического экссудативного среднего отита. Авторами изучались дисбиоз слизистых оболочек носа и ротоглотки у пациентов перед плановой уранопластикой и влияние дисбиотических проявлений на состояние среднего уха в послеоперационном периоде. Проанализированы результаты микробиологического исследования 80 мазков из полости носа и ротоглотки у пациентов с врожденными расщелинами неба. Среди культурально-положительных результатов у пациентов в клинко-лабораторной ремиссии ЛОР-инфекций превалирует дисбиоз II–III степеней, часто отмечается наличие бактериально-бактериальных и бактериально-грибковых ассоциаций, отмечено преобладание грамотрицательной микрофлоры. Выявлены увеличение частоты перфораций барабанной перепонки при бактериально-грибковых ассоциациях, появление ретракционных карманов при наличии грамотрицательной микрофлоры, связь между дисбиозом III степени и появлением гнойных средних отитов после уранопластики.

Заключение. Нарушения микробиоценоза у больных с врожденными расщелинами неба в преддверии уранопластики обуславливают необходимость включения микробиологического исследования в лист предоперационной подготовки и персонализированного подхода к проведению периоперационной антибиотикопрофилактики.

Ключевые слова: дети, микробиота, дисбиоз слизистых, расщелина неба, уранопластика, ретракционный карман, экссудативный средний отит.

Для цитирования: Андреева И.Г., Мамлеев Р.Н., Марапов Д.И., Нестеров О.В. Влияние дисбиоза слизистых оболочек носа и ротоглотки на состояние среднего уха у детей с врожденными расщелинами неба. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(5): 158–162. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–158–162

Disturbance of the microbiocenosis of the nasal cavity and oropharynx in children with congenital cleft palate presents serious therapeutic difficulties. Pathobionts colonizing the upper respiratory tract and chronic adenoiditis pose a threat of acute purulent otitis media and chronic otitis media with effusion. The authors studied nasal and oropharyngeal mucosal dysbiosis in patients before elective uranoplasty and the effect of dysbiotic manifestations on the condition of the middle ear in the postoperative period. The results of microbiological examination of 80 swabs from the nasal cavity and oropharynx in patients with congenital cleft palate were analyzed. Among the culture-positive results in patients in clinical and laboratory remission of ENT-infections dysbiosis of 2–3 degrees prevails, the presence of bacterial-bacterial and bacterial-fungal associations is often noted, the predominance of gram-negative microflora is noted. There was an increase in the frequency of perforations of the tympanic membrane in the presence of bacterial and fungal associations, the appearance of retraction pockets in the presence of gram-negative microflora, the relationship between grade 3 dysbiosis and the appearance of purulent otitis media after uranoplasty were revealed. Conclusion. Disturbance of microbiocenosis in patients with congenital cleft palate before uranoplasty requires the inclusion of a microbiological study in the preoperative preparation schedule and a personalized approach to perioperative antibiotic prophylaxis.

Key words: children, microbiota, mucosal dysbiosis, cleft palate, uranoplasty, retraction pocket, otitis media with effusion.

For citation: Andreeva I.G., Mamleev R.N., Marapov D.I., Nesterov O.V. The influence of nasal and oropharyngeal mucosal dysbiosis on the condition of the middle ear in children with congenital cleft palate. Vestn Perinatol i Peditr 2022; 67:(5): 158–162 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–5–158–162

© Коллектив авторов, 2022

Адрес для корреспонденции: Андреева Ирина Геннадьевна — врач-оториноларинголог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–9669–2707

e-mail: arisha.andreeva2008@mail.ru

420138 Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Мамлеев Раушан Нурович — к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, врач-клинический фармаколог Детской республиканской клинической больницы, ORCID: 0000–0001–7849–3202

Марапов Дамир Ильдарович — к.м.н., преподаватель учебно-методического центра «Бережливые технологии в здравоохранении» Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000–0003–2583–0599 420012 Казань, ул. Бултерова, д. 49

Нестеров Олег Викторович — к.м.н., зав. кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Казанской государственной медицинской академии, филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ORCID: 0000–0002–3298–1224 420012 Казань, ул. Муштары, д. 11

Понятие «микробиота» определяет взаимоотношения микробов, их генетического материала внутри отдельной экосистемы на определенной «географической территории» макроорганизма в данное время [1]. Микробиота полости носа здорового человека представлена в основном кокками, преимущественно коагулазоотрицательными стафилококками, зелеными стрептококками, непатогенными грамположительными палочками рода *Corynebacterium*, редко — грамотрицательными непатогенными нейссериями. Индигенную флору глотки у здоровых детей составляют α - и γ -гемолитические стрептококки и некоторые анаэробные бактерии [2–4]. Транзиторная микрофлора встречается в 2–25% случаев в количестве менее 10^2 КОЕ/мл. В полости рта микробиота насчитывает более 700 видов бактерий, которые оказывают антагонистическое действие патобионтам и поддерживают иммунитет (специфический и неспецифический) [5]. Клинически значимые изменения в биотопах в виде уменьшения показателей нормофлоры обратно коррелируют с увеличением патогенов, что приводит к дисбиозу слизистых оболочек [6, 7]. Согласно классификации дисбиозов слизистых оболочек полости ротоглотки (по В. В. Хазановой, 1996), выделяют 4 степени. При I степени дисбиоза несущественно повышено количество одного представителя условно-патогенной флоры и сохранен видовой состав нормофлоры. При II степени снижается количество нормофлоры и появляется 2–3 вида патогенов. III степень дисбиоза характеризуется отсутствием индигенной аутохтонной флоры или ее резким снижением, повышением количества *Staphylococcus aureus*, энтеробактерий, фузобактерий, коагулазонегативных стафилококков и грибов рода *Candida*. Наличие высоких титров различных патогенов, ассоциаций (бактериально-бактериальных и бактериально-грибковых), вызывающих грубые морфологические изменения в тканях, в сочетании с яркими клиническими проявлениями воспаления свидетельствуют о IV степени дисбиоза (декомпенсация) [7, 8].

В исследовании S.A. Tawfik и соавт. (2016) [9] с помощью сканирующей электронной микроскопии и мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлена положительная корреляция между биопленками аденоидов и микробами, которые привели к хроническому экссудативному среднему отиту. По данным авторов, в 80% образцов экссудата среднего уха были найдены *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. aureus*; в 96% случаев в аденоидах определялись патогены среднего уха, при этом в 75% имелись полимикробные ассоциации. Аденоиды имели высокую степень градации биопленки, оказывающей большее влияние на развитие хронического экссудативного среднего отита, чем механическая обструкция аденоидами слуховой трубы. Ученые обосновали положительную роль аде-

нотомии как ликвидации хронического очага инфекции при лечении экссудативного среднего отита [9].

Н. Fagö-Olsen и соавт. (2019) [10], проанализировав комбинированный микробиом небных миндалин и аденоидов с помощью пиросеквенирования гена 16S рРНК, обнаружили в исследуемых группах *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, в основном в аденоидах. Авторы считают, что основным резервуаром для потенциальных возбудителей острого гнойного среднего отита и экссудативного среднего отита служат именно аденоиды.

Наиболее часто встречающаяся бактерия при экссудативном среднем отите — *Alloiococcus otitis* — определяется методом ПЦР и сканирующей электронной микроскопией. *A. otitis* способен образовывать не только одновидовые биопленки, но и полимикробные, в том числе с *H. influenzae*, усиливая ее резистентность к антибиотикам. Данные исследования опровергают версию об абактериальной природе экссудативного среднего отита [10]. С. L. Chan и соавт. (2016) [11, 12], исследовав микробиоту экссудата из среднего уха при экссудативном среднем отите, обнаружили преобладание *Alloiococcus otitis* (23%) над остальными микробами, такими как *Haemophilus* (22%), *Moraxella* (5%) и *Streptococcus* (5%). Вместе с тем ученые установили, что микробиота экссудата при экссудативном среднем отите достоверно отличается от микробиоты аденоидов.

В качестве пробиотиков, направленных на восстановление нормобиоценоза, ингибирование роста *A. otitis* и типичных респираторных патогенов, показали эффективность 5 штаммов *Streptococcus salivarius* [13, 14]. Однако роль дисбиотических изменений как предиктора патологии среднего уха у пациентов с врожденными расщелинами неба остается малоисследованной.

Цель исследования: определить степень дисбиоза слизистых оболочек носа и ротоглотки у пациентов перед плановой уранопластикой и оценить влияние дисбиотических проявлений на состояние среднего уха в послеоперационном периоде.

Характеристика детей и методы исследования

Проанализированы результаты посева 80 мазков, взятых из полости носа и ротоглотки у пациентов с врожденными расщелинами неба в клиничко-лабораторной ремиссии ЛОР-патологии перед уранопластикой: 40 пациентов с изолированной расщелиной неба и 40 пациентов со сквозной расщелиной неба. Из исследования исключены пациенты с дисбиозом слизистых оболочек IV степени, которая расценивалась как эпизод острого или обострения хронического воспалительного процесса в носоглотке [3].

Проанализировано влияние дисбиотических изменений слизистых оболочек в анамнезе через 2–3 года на отоскопическую картину. С целью изучения связи между количественными данными

использовали коэффициент ранговой корреляции ρ Спирмена, для оценки силы связи между номинальными показателями применяли V Крамера, при сравнении относительных показателей был использован показатель отношения шансов.

Результаты и обсуждение

У 18 (22,5%) из 80 пациентов результаты мазков были культурально-негативными, т.е. отмечалось отсутствие роста патогенной микрофлоры или высеивалась нормофлора. Культурально-негативные результаты свидетельствовали о предлеченности антибиотиками и/или антисептиками на этапе подготовки пациентов к уранопластике.

При врожденной расщелине неба происходит закономерное обсеменение слизистых оболочек патобионтами, нехарактерными для данной микробиоты, вследствие заброса пищи в носоглотку и полость носа. У 62 (77,5%) пациентов получены культурально-положительные результаты посевов, которые мы классифицировали по степеням дисбиоза слизистых оболочек. По нашим данным, у пациентов с врожденными расщелинами неба перед плановой уранопластикой часто встречается дисбиоз слизистых оболочек II и III степеней: в полости носа с частотой 63,75% в полости ротоглотки — 62,5%. По данным анамнеза, эти пациенты часто болели воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, что согласуется с данными литературы [15]. Мы обратили внимание на увеличение количества бактериально-бактериальных и бактериально-грибковых ассоциаций (36,25% — полость носа; 31,25% — полость ротоглотки), которые взаимно усиливают патогенные свойства микробов и формируют биопленки, что увеличивает риск терапевтической неудачи при эрадикации возбудителя.

При распределении выделенных патобионтов согласно типу врожденной расщелины неба выявлено, что клинически значимой разницы в микробном пейзаже при микробиологических исследованиях мазков у пациентов с изолированной и сквозной расщелиной неба из полости носа и ротоглотки нет ($p>0,05$). Идентичность микрофлоры в разных биотопах объясняется анатомическим пороком: фактор расщелины неба предполагает наличие единой полости и объединение трех биотопов (носа, ротоглотки, полости рта) в один единый биотоп.

Нами отмечено некоторое преобладание грамотрицательной микрофлоры в полости носа у пациентов с врожденными расщелинами неба любых типов (47,5% при изолированной, 45,0% при сквозной расщелине неба; $p>0,05$), что согласуется с данными литературы [16]. Выделение микрофлоры, в том числе из списка самых опасных полирезистентных бактерий, так называемых ESKAPE-патогенов (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*), у пациентов обеих групп также свидетель-

ствует в пользу выраженного дисбиоза в носоглотке и формирования хронического аденоидита [17, 18].

Наличием врожденной расщелины неба объясняются более высокая частота и степень тяжести респираторных инфекций, чем у детей без данного порока развития. При любом респираторном заболевании на догоспитальном этапе таким пациентам назначают антибиотики пенициллиновой группы, обладающие высокой активностью против *S. pneumoniae*, что приводит к его эрадикации из носовой и ротоглотки [19]. «Свободная территория» колонизируется грамотрицательной флорой, дополнительно происходит контаминация кишечной микрофлорой вследствие дуодено-гастроэзофагеальных рефлюксов и инфицирование больничной флорой из-за частых госпитализаций, при этом применение цефалоспоринов без строгих показаний также вносит вклад в формирование вторичной антибиотикорезистентности у флоры, населяющей носоглотку [20–22].

Анализируя результаты наблюдений за пациентами через 2–3 года, при проведении отоскопии мы констатировали статистически значимое увеличение частоты перфораций барабанной перепонки до 20,0% ($p=0,01$) при исходном наличии бактериально-грибковых ассоциаций в полости носа и ротоглотки (в отсутствие грибов рода *Candida spp.* частота перфораций барабанной перепонки составляла 1,3% в обеих группах). Шансы развития стойкой перфорации барабанной перепонки при наличии грибковых ассоциаций рода *Candida spp.* в полости носа и ротоглотки увеличивались в 18,5 раза (95% доверительный интервал — ДИ 1,0–353,0). Связь признаков наличия грибковых ассоциаций в анализах и появление в будущем мезотимпанита была средней силы (V Крамера 0,289). По данным литературы, грибы рода *Candida* оказывают местное иммуносупрессивное воздействие, образуют с бактериями ко-патогенный альянс, способствуют усилению адгезивных свойств микробов и высокой устойчивости к антимикробным препаратам. Возможно, этим можно объяснить увеличение частоты развития гнойных отитов после уранопластики у детей, в анализах которых исходно обнаруживались грибы рода *Candida spp.* [23].

Через 2–3 года после уранопластики нами отмечена связь появления ретракционных карманов в натянутой части барабанной перепонки с наличием грамотрицательной микрофлоры в мазках из полости носа ($p=0,058$) и отсутствием грамположительной микрофлоры в посевах из ротоглотки ($p=0,043$, связь средней силы V Крамера 0,226). Данные зарубежной литературы последних лет указывают на ведущую роль локального воспаления слизистой оболочки в барабанной полости в формировании ретракционных карманов барабанной перепонки [24, 25].

В течение 1–2 мес после уранопластики и симульного шунтирования барабанной полости мы наблюдали увеличение частоты развития гнойных средних отитов у пациентов с дисбиозом III степени

слизистых оболочек полости носа (13,5%) и ротоглотки (14%), тогда как в отсутствие выраженного дисбиоза заболеваемость гнойным отитом составляла всего 3,3%; вместе с тем различия показателей не были статистически значимыми ($p=0,247$).

Наличие дисбиоза слизистых оболочек в полости носа, рото- и носоглотке при любых врожденных расщелинах неба служит важным патогенетическим звеном хронического воспаления в данных биотопах, приводящего к реактивной гипертрофии лимфоидной ткани и присоединению воспаления в среднем ухе. Развитие хронического аденоидита при сопутствующей небо-глоточной недостаточности способствует развитию экссудативного среднего отита. «Рефлюкс-отит», по данным многих исследователей, может быть причиной хронического тубоотита, который приводит к развитию экссудативного среднего отита и хронического гнойного среднего отита [26–28].

Выводы

1. Наличие врожденной расщелины неба приводит к объединению биотопов полости носа, носоглотки в единый биотоп.

2. Высокая частота развития дисбиоза II и III степеней в полости носа и в полости ротоглотки

у пациентов с врожденными расщелинами неба сопровождается увеличением количества микробных ассоциаций и развитием хронического аденоидита.

3. Эрадикация типичных «внебольничных» возбудителей ЛОР-инфекций у пациентов с врожденными расщелинами неба сопровождается колонизацией слизистых оболочек грамотрицательной микрофлорой, что в отдаленном послеоперационном периоде предрасполагает к развитию хронического отита ретракционного типа.

4. Ко-патогенный альянс бактерий с *Candida spp.* способствует формированию стойкой перфорации барабанной перепонки в поздние сроки после уранопластики.

5. Наличие дисбиоза слизистых оболочек III степени до уранопластики служит фактором риска развития гнойных средних отитов в ранние сроки после ее проведения.

6. Нарушения микробиоценоза у больных с врожденными расщелинами неба в преддверии уранопластики обуславливают необходимость включения микробиологического исследования в лист предоперационной подготовки и персонализированного подхода к проведению периоперационной антибиотикопрофилактики.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Никонова Е.Л., Попова Е.Н. Микробиота. М.: Медиа Сфера, 2019; 256. [Nikonova E.L., Popova E.N. Mikrobiota. M.: Media Sfera, 2019; 256. (in Russ.)] URL: <http://gastro-rsmu.ru/wp-content/uploads/2017/06/mikrobiota.pdf>/ Ссылка активна на 28.05.2022
2. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В., Изотова Г.Н., Старостина А.Е., Лапченко А.С. Клинико-микробиологическая характеристика дисбиотических изменений слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Медицинский Совет 2016; (6): 32–35. [Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Gurov A.V., Izotova G.N., Starostina A.E., Lapchenko A.S. Clinical and microbiological characteristics of dysbiotic changes in the oral and oropharyngeal mucosa. Meditsinskiy sovet 2016; 6: 32–35. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2016–6–32–35
3. Полякова Т.С., Гуров А.В., Поливода А.М. Современный взгляд на проблему терапии тонзиллофарингитов. РМЖ 2007; 15(2): 146. [Polyakova T.S., Gurov A.V., Polivoda A.M. A modern view on the problem of tonsillopharyngitis therapy. RMJ 2007; 15(2): 146. (in Russ.)]
4. Кренделев М.С. Нормальная микрофлора ротовой полости человека. Современные проблемы науки и образования 2015; 5: 635. [Krendellev M.S. Normal microflora of the human oral cavity. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2015; 5: 635. (in Russ.)]
5. Papaioannou W., Gizani S., Haffajee A. D., Quirynen M., Matsumoto E., Papagiannoulis L. The microbiota on different oral surfaces in healthy children. Oral Microbiol Immunol. 2009; 24: 183–189. DOI: 10.1111/j.1399–302X.2008.00493.x
6. Шушпанова О.В., Никольский В.Ю., Колеватых Е.П. Микробиоценоз полости рта у лиц с частичным отсутствием зубов. Российский стоматологический журнал 2015; 19(5): 10–12. [Shushpanova O.V., Nikol'skiy V.Yu., Kolevatykh E.P. Microbiocenosis of the oral cavity in persons with partial absence of teeth. Rossiiskii stomatologicheskii zhurnal 2015; 19(5): 10–12. (in Russ.)]
7. Карпова Е.П., Гуров А.В., Буракова К.Ю. Влияние состава микробиоты носоглотки на эффективность терапии при хроническом аденоидите и экссудативном среднем отите у детей. Вестник оториноларингологии. 2019; 84(6): 100–107. [Karpova E.P., Gurov A.V., Burlakova K.Yu. Possibility of treatment of chronic adenoiditis and otitis media with effusion in children, into account the role of the microbiota of the mucous of the nasopharynx. Vestnik Otorinolaringologii. 2019; 84(6): 100–107. (in Russ.)] DOI: 10.17116/otorino201984061100
8. Хазанова В.В., Рабинович И.М., Земская Е.А., Рабинович О.Ф., Димитриева Н.А. Изучение микробиоценоза при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта. Стоматология 1996; 75(2): 26. [Khazanova V.V., Rabinovich I.M., Zemskaya E.A., Rabinovich O.F., Dimitrieva N.A. The study of microbiocenosis in chronic diseases of the oral mucosa. Stomatologiya 1996; 75(2): 26. (in Russ.)]
9. Tawfik S.A., Ibrahim A.A., Talaat I.M., El-Alkamy S.S., Youssef A. Role of bacterial biofilm in development of middle ear effusion. Eur Arch Otorhinolaryngol 2016; 273(11): 4003–4009. DOI: 10.1007/s00405–016–4094–2
10. Fagö-Olsen H., Dines L.M., Sørensen C.H., Jensen A. 2019. The adenoids but not the palatine tonsils serve as a reservoir for bacteria associated with secretory otitis media in small children. mSystems 4:e00169–18. DOI: 10.1128/mSystems.00169–18
11. Chan C.L., Richter K., Wormald P.J., Psaltis A.J., Vreugde S. Alloicoccus otitis 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

12. Chan C.L., Wabnitz D., Bardy J.J., Bassiouni A., Wormald P.J., Vreugde S., Psaltis A.J. The microbiome of otitis media with effusion. *Laryngoscope* 2016; 126(12): 2844–2851. DOI: 10.1002/lary.26128
13. Jörissen J., Broek M. F. L., Boeck I. D., Beeck W.V., Wit-touck S., Boudewyns A. et al. Case-control microbiome study of chronic otitis media with effusion in children points at *Streptococcus salivarius* as a pathobiont-inhibiting. *mSystems* 2021; 6(2): e00056–21. DOI: 10.1128/mSystems.00056–21
14. Lappan R., Imbrogno K., Sikazwe C., Anderson D., Mok D., Coates H. et al. A microbiome case-control study of recurrent acute otitis media identified potentially protective bacterial genera. *BMC Microbiol* 2018; 18(1):13. DOI: 10.1186/s12866–018–1154–3
15. Ешнев А.М., Давыдова А.К. Обзор эффективности оперативного лечения больных с врожденными расщелинами верхней губы, твердого и мягкого неба, получивших лечение в челюстно-лицевом отделении Ошской межобластной объединенной клинической больницы за период с 2010 по 2012 г. Фундаментальные исследования 2013; 5: 276–278. [Eshiev A.M., Davy'dova A.K. Review of the effectiveness of surgical treatment of patients with congenital cleft lip, hard and soft palate treated in the maxillofacial department of the Osh Interregional United Clinical Hospital for the period from 2010 to 2012. *Fundamental'nye issledovaniya* 2013; (5): 276–278. (in Russ.)]
16. Савенкова М.С., Притыко А.Г., Гончаков Г.В. Гончакова С.Г., Печникова Ю.В., Саидова Г.Б. Антибактериальная терапия: выбор у детей с расщелиной твердого неба в предоперационном и послеоперационном периодах. Эффективная фармакотерапия 2012; 1: 26–31. [Savenkova M.S., Prityko A.G., Gonchakov G.V. Gonchakova S.G., Pechnikova Yu.V., Saidova G.B. Antibacterial therapy: the choice in children with cleft palate in the preoperative and postoperative periods. *Jeffectivnaya farmakoterapiya* 2012; 1: 26–31. (in Russ.)]
17. Santajit S., Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 2475067. DOI: 10.1155/2016/2475067
18. Darby A., Lertpiriyapong K., Sarkar U., Seneviratne U., Park D.S., Gamazon E.R. et al. Cytotoxic and pathogenic properties of *Klebsiella oxytoca* isolated from laboratory animals. *PLoS One* 2014; 9(7): e100542. DOI: 10.1371/journal.pone.0100542
19. Scholz C.F., Poulsen K., Kilian M. Novel molecular method for identification of *Streptococcus pneumoniae* applicable to clinical microbiology and 16S rRNA sequence-based microbiome studies. *J Clin Microbiol* 2012; 50(6): 1968–1973. DOI: 10.1128/JCM.00365–12
20. Петрова Л.Г., Чайковский В.В., Рыбак П.Р. Фаринголарингеальный рефлюкс как одна из причин хронического секреторного среднего отита. Вестник оториноларингологии 2013; 78(1): 19–21. [Petrova L.G., Chaikovskii V.V., Rybak P.R. Pharyngolaryngeal reflux as one of the causes of chronic excretory otitis media. *Vestnik otorinolaringologii* 2013; 78(1): 19–21. (in Russ.)]
21. Cheng J., Javia L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pediatric tympanostomy tube otorrhea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76(12): 1795–1798. DOI: 10.1016/j.ijporl.2012.09.003
22. Wu Z.H., Tang Y., Niu X., Sun H.Y., Chen X. The Relationship between Otitis Media With Effusion and Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-analysis. *Otol Neurotol* 2021; 42(3): e245–e253. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002945
23. Bartnicka D., Gonzalez-Gonzalez M., Sykut J., Koziel J., Ciaston I., Adamowicz K. et al. *Candida albicans* Shields the Periodontal Killer *Porphyromonas gingivalis* from Recognition by the Host Immune System and Supports the Bacterial Infection of Gingival Tissue. *Int J Mol Sci* 2020; 21(6): 1984. DOI: 10.3390/ijms21061984
24. Hüttenbrink K.B. A New Theory Interprets the Development of a Retraction Pocket as a Natural Self-Healing Process. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; 276(2): 367–373. DOI: 10.1007/s00405–018–5246–3
25. Urik M., Tedla M., Hurnik P. Pathogenesis of retraction pocket of the tympanic membrane — a narrative review. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(5): 425. DOI: 10.3390/medicina57050425
26. Гаращенко 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.)]
27. Савенко И.В., Бобошко М.Ю. Экссудативный средний отит у детей: роль недоношенности и сопутствующей патологии в его формировании. Часть II. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66(5): 21–27. [Savenko I.V., Boboshko M.Yu. Exudative otitis media in children: the role of prematurity and concomitant pathology in its formation. Part II. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2021; 66(5): 21–27. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–21–27
28. Савенко И.В., Бобошко М.Ю. Экссудативный средний отит: основные причины развития в детском возрасте. Часть I. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2021; 66(4): 32–38. [Savenko I.V., Boboshko M.Yu. Exudative otitis media in children: the main causes. Part I. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* 2021; 66(4): 21–38. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–4–32–38

Поступила: 14.06.22

Received on: 2022.06.14

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.