Вестник оториноларингологии
2023, Т. 88, №1, с. 17–21
https://doi.org/10.17116/otorino20238801117

Vestnik otorinolaringologii
2023, Vol. 88, No. 1, pp. 17–21
https://doi.org/10.17116/otorino20238801117

Морфологические изменения эпителия слуховой трубы при длительной респираторной поддержке у детей первого года жизни

© И.В. РАХМАНОВА[1], Е.Л. ТУМАНОВА[1, 2], А.Г. МАТРОСКИН[1, 3], Н.С. КОРЧАГИНА[2, 4], Р.В. КОТОВ[1, 3], Ю.С. ИШАНОВА[1]

[1]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ГБУЗ города Москвы «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва Россия;
[3]ГБУЗ города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;
[4]ГБУ города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Проанализировать состояние эпителия хрящевого отдела слуховой трубы у недоношенных и доношенных детей при длительной респираторной поддержке с применением неинвазивной вспомогательной вентиляции легких (CPAP) и искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

Материал и методы. Весь полученный материал разделен по срокам гестации на основную и контрольную группы. Основная группа (25 детей) представлена недоношенными и доношенными живорожденными детьми, находившимися на респираторной поддержке в период от нескольких часов до 2 мес, средний срок гестации составил 30 нед и 40 нед соответственно; контрольная группа (8 детей) представлена мертворожденными новорожденными со средним сроком гестации 28 нед. Исследование проводилось посмертно.

Результаты. Длительное применение респираторной поддержки у недоношенных и доношенных детей, вне зависимости от ее вида (CPAP или ИВЛ), приводит к нарушению рядности ресничек мерцательного эпителия, различным воспалительным процессам, а также к расширению протоков слизистых желез эпителия слуховой трубы, что влияет на ее дренажную систему.

Заключение. Длительная респираторная поддержка обусловливает деструктивные изменения эпителия слуховой трубы, которые затрудняют эвакуацию слизистого отделяемого из барабанной полости. Это отрицательно влияет на вентиляционную функцию слуховой трубы и в дальнейшем может приводить к развитию хронического экссудативного среднего отита.

Ключевые слова: *недоношенный ребенок, слуховая труба, респираторная поддержка.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Рахманова И.В. — https://orcid.org/0000-0003-3002-5295; e-mail: rakhmanovaiv@yandex.ru
Туманова Е.Л. — https://orcid.org/0000-0003-1149-4061; e-mail: elena07tumanova@yandex.ru
Матроскин А.Г. — https://orcid.org/0000-0003-3692-7660; e-mail: antrax@mail.ru
Корчагина Н.С. — https://orcid.org/0000-0001-5562-8397; e-mail: nskorchagina@gmail.com
Котов Р.В. — https://orcid.org/0000-0003-1836-5852; e-mail: romaf241@yandex.ru
Ишанова Ю.С. — https://orcid.org/0000-0001-8894-357X; e-mail: ishanova@hotmail.ru
Автор, ответственный за переписку: Матроскин А.Г. — e-mail: antrax@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Рахманова И.В., Туманова Е.Л., Матроскин А.Г., Корчагина Н.С., Котов Р.В., Ишанова Ю.С. Морфологические изменения эпителия слуховой трубы при длительной респираторной поддержке у детей первого года жизни. *Вестник оториноларингологии*. 2022;88(1):17–21. https://doi.org/10.17116/otorino20228801117

Morphological changes in the epithelium of the auditory tube with prolonged respiratory support in children of the first year of life

© I.V. RAKHMANOVA[1], E.L. TUMANOVA[1, 2], A.G. MATROSKIN[1, 3], N.S. KORCHAGINA[2, 4], R.V. KOTOV[1, 3], YU.S. ISHANOVA[1]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[2]N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital, Moscow Russia;
[3]Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russia;
[4]Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To analyze the condition of the epithelium of the cartilaginous part of the auditory tube in premature and full-term infants with prolonged respiratory support using noninvasive assisted ventilation (continuous positive airway pressure — CPAP) and artificial lung ventilation (ventilator).

Material and methods. All the obtained material is distributed relative to the gestation period into the main and control groups. The main group (25 children) is represented by premature and full-term live-born children who were on respiratory support for a period of several hours to 2 months, the average gestation period of which was 30 weeks and 40 weeks, respectively. The control group (8 children) is represented by stillborn newborns with an average gestation period of 28 weeks. The study was conducted posthumously.
Results. Prolonged use of respiratory support in premature and full-term children, regardless of the type (CPAP or ventilator), leads to a violation of the row of cilia of the ciliated epithelium, various inflammatory processes, as well as to the expansion of the ducts of the mucous glands of the epithelium of the auditory tube, which affects its drainage system.
Conclusion. Prolonged respiratory support causes destructive changes in the epithelium of the auditory tube, which make it difficult to evacuate the mucous discharge from the tympanic cavity. This negatively affects the ventilation function of the auditory tube and in the future may lead to the development of chronic exudative otitis media.

Keywords: *premature baby, auditory tube, respiratory support.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Rakhmanova I.V. — https://orcid.org/0000-0003-3002-5295; e-mail: rakhmanovaiv@yandex.ru
Tumanova E.L. — https://orcid.org/0000-0003-1149-4061; e-mail: elena07tumanova@yandex.ru
Matroskin A.G. — https://orcid.org/0000-0003-3692-7660; e-mail: antrax@mail.ru
Korchagina N.S. — https://orcid.org/0000-0001-5562-8397; e-mail: nskorchagina@gmail.com
Kotov R.V. — https://orcid.org/0000-0003-1836-5852; e-mail: romaf241@yandex.ru
Ishanova Yu.S. — https://orcid.org/0000-0001-8894-357X; e-mail: ishanova@hotmail.ru
Corresponding author: Matroskin A.G. — e-mail: antrax@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Rakhmanova IV, Tumanova EL, Matroskin AG, Korchagina NS, Kotov RV, Ishanova YuS. Morphological changes in the epithelium of the auditory tube with prolonged respiratory support in children of the first year of life. *Bulletin of Otorhinolaryngology = Vestnik otorinolaringologii*. 2022;88(1):17–21. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/otorino20228801117

Введение

Экссудативный средний отит является частой патологией у детей первого года жизни, в том числе у недоношенных детей [1]. В настоящее время к основным причинам, приводящим к экссудативному среднему отиту у недоношенных детей, можно отнести длительное пребывание на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и/или на вспомогательной вентиляции легких (CPAP) [2—4], которые проводят детям в 80—90% случаев [5]. Несмотря на имеющуюся информацию, нет представления об изменении эпителия слуховой трубы при длительной респираторной поддержке (РП), изучение которого и явилось предметом настоящей работы.

Цель исследования — проанализировать состояние эпителия хрящевого отдела слуховой трубы у недоношенных и доношенных детей при длительной РП с применением CPAP и ИВЛ.

Материал и методы

Проведен морфологический анализ 66 слуховых труб 33 детей, из них 25 умерли в период от нескольких часов до 2 мес, а 8 были мертворожденными. Все живорожденные дети от момента рождения до момента смерти находились на ИВЛ и/или CPAP-терапии. Следует отметить, что всем новорожденным, получавшим лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, был установлен назогастральный зонд для кормления, а ИВЛ-интубация осуществлялась оротрахеально.

Исследование проводилось посмертно, после согласия родителей и одобрения этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол заседания ЭК №157 от 19.09.16).

Забор материала выполнен на базе патолого-анатомического отделения ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (зав. отд. А.Н. Кисляков).

Полученный материал разделен по срокам гестации на основную и контрольную группы. Основная группа представлена доношенными детьми (13 детей, 39%) и недоношенными детьми (20 детей, 61%), получавшими РП (их средний гестационный возраст составил 30 нед и 40 нед соответственно); контрольная группа представлена мертворожденными новорожденными со средним гестационным возрастом 28 нед.

В зависимости от длительности проведения РП материал основной группы (25 детей / 50 слуховых труб) разделили на три подгруппы:

— слуховая труба, полученная от новорожденных, находившихся на РП продолжительностью до 14 дней, — 12 новорожденных (24 слуховые трубы, из них от 19 недоношенных и 5 доношенных);
— слуховая труба, полученная от новорожденных, находившихся на РП продолжительностью 14—30 дней, — 10 новорожденных (20 слуховых труб, из них от 15 недоношенных и 5 доношенных);
— слуховая труба, полученная от новорожденных, находившихся на РП продолжительностью более 1 мес, — 3 новорожденных (6 слуховых труб, из них от 2 недоношенных и 4 доношенных).

Критерии включения в исследование:

— проведение РП у недоношенных и доношенных детей;
— отсутствие в анамнезе у ребенка и матери герпесвирусной инфекции;
— отсутствие аномалии развития лицевого скелета и черепа (гидроцефалии, анэнцефалии, расщелин твердого и мягкого нёба);
— отсутствие аномалий развития среднего и наружного уха;
— отсутствие видимых признаков выраженного разложения.

Основные критерии исключения из исследования:
— отсутствие согласия на посмертное вскрытие;
— срок гестации при рождении более 41 нед и менее 22 нед на момент исследования;
— наличие в анамнезе врожденной вирусной инфекции Эпштейна—Барр и/или цитомегаловирусной инфекции.

С целью предупреждения повреждения эпителия слуховую трубу выделяли без введения проводника, целиком с пирамидой височной кости и подлежащими мышечными волокнами. После отсепаровки полученный макропрепарат фиксировался в 10% забуференном растворе формалина до 4 сут. Далее производили отсепаровку мышечных волокон от хрящевой части слуховой трубы, вскрытие пирамиды височной кости и удаление слуховой трубы максимально близко к ее костной части.

Полученный материал разделяли на три уровня: 1-й уровень — от начала глоточного устья слуховой трубы до места расположения сужения глоточного устья; 2-й уровень — от сужения глоточного устья слуховой трубы до середины хрящевого отдела слуховой трубы; 3-й уровень — от середины хрящевого отдела слуховой трубы до истмуса.

Далее полученный материал стандартно обрабатывали, заливали в парафин. Для светооптического анализа внутренней структуры слуховой трубы выполняли срезы толщиной 2,5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и просматривали с помощью бинокулярного микроскопа для лабораторных исследований Axio Lab.A1 (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Германия) с использованием программы ZEN 3.0, изучали гистоархитектонику слуховой трубы.

При проведении морфологического исследования оценивали гистоархитектонику слуховой трубы, тип эпителиальной выстилки, состояние желез, наличие и степень воспалительной инфильтрации.

В дальнейшем поставлена задача выявить факторы, влияющие на степень выраженности изменений эпителия слуховой трубы, — гестационный возраст, длительность и вид РП. Морфологические изменения распределили по степени выраженности, включающей повреждение эпителия, наличие инфильтрации, сохранение рядности.

Так, за «0» принимали состояние, соответствующее эпителию слуховой трубы в норме, или же если отмечалось нарушение его высоты без выраженных признаков инфильтрации; за «1» — состояние, если наблюдалась очаговая десквамация эпителия без инфильтрации или был воспалительный процесс в области глоточного отдела слуховой трубы; за «2» — состояние в случае очаговой десквамации эпителия с мелкоочаговой или среднеочаговой инфильтрацией и воспалением слуховой трубы; за «3» — состояние при условии наличия десквамации эпителия с крупноочаговой инфильтрацией и/или распространением процесса на все отделы слуховой трубы.

Оценка зависимости морфологических изменений слизистой оболочки слуховой трубы от срока гестации осуществлялась с помощью ROC (Receiver Operator Characteristic) анализа, позволяющего отобразить соотношение между долями объектов от общего количества носителей признака.

Результаты

У всех мертворожденных новорожденных эпителий слуховой трубы представлен многорядным мерцательным эпителием с инфильтрацией единичными лимфоцитами.

СРАР-терапия проведена 4 живорожденным детям 23 нед, 25 нед, 31 нед, 33 нед гестации длительностью 3—9 сут. У всех детей эпителий слуховой трубы преимущественно был многорядный мерцательный. У двоих детей, рожденных в срок 25 нед / 3 сут РП и 31 нед / 7 сут РП, отмечалось набухание слизистых желез **(рис. 1 на цв. вклейке)**; у двоих (23 нед / 4 сут РП, 33 нед / 7 сут РП) — мелкоочаговая инфильтрация, у одного (25 нед / 3 сут РП) — среднеочаговая лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки.

В группу детей, находившихся на ИВЛ, вошел 21 ребенок со сроком гестации 24—40 нед (средний гестационный возраст 31 нед) и длительностью ИВЛ от 6 ч до 60 сут.

Во всех исследованных случаях, кроме одного, бóльшую площадь внутренней выстилки занимал многорядный мерцательный эпителий, а в одном случае — многорядный без ресничек на всем протяжении. При этом в последнем случае длительность ИВЛ была минимальной и составила 6 ч **(рис. 2 на цв. вклейке)**.

Нарушение гистоархитектоники, в частности рядности эпителия, отмечали в 1 случае — у ребенка 30 нед гестации после 17-дневной поддержки ИВЛ (30 нед / 17 сут РП); утрату ресничек от $^{1}/_{10}$ до $^{1}/_{5}$ окружности — в 4 случаях (24 нед / 16 сут РП, 30 нед / 14 сут и 17 сут РП, 40 нед / 60 сут РП); трансформацию нормального цилиндрического эпителия в двухрядный или кубический — у 5 детей (24 нед / 17 сут РП, 25 нед / 10 сут РП, 26 нед / 21 сут РП, 30 нед / 14 сут РП, 40 нед / 30 сут РП) **(рис. 3 на цв. вклейке)**.

Переход эпителия от цилиндрического многорядного к двухрядному или кубическому отмечался преимущественно на 2-м и 3-м уровнях, соответствующих расстоянию от середины слуховой трубы до истмуса, это изменение, по данным литературы [6], не считается патологией и учитываться в дальнейшем нами не будет.

В 5 наблюдениях выявлены набухшие слизистые железы, следует отметить, что в одном из этих случаев (31 нед / 60 сут ИВЛ), а также в случае без изменения концевых отделов желез (40 нед / 30 сут РП) отмечено расширение протоков желез **(см. рис. 1 на цв. вклейке)**. В 10 из 21 случая воспалительная инфильтрация отсутствовала, а в 5 из 11 оставшихся выявлена рассеянная или мелкоочаговая лимфоцитарная инфильтрация. Еще в одном случае (40 нед / 14 сут РП) в инфильтрате присутствовали единичные эозинофилы, в другом (40 нед / 0,25 сут РП) — гранулоциты. Инфильтраты среднего размера присутствовали в двух случаях, в одном случае в воспалительном инфильтрате — полиморфноядерные лейкоциты в значительном количестве (40 нед / 60 сут РП), а также отмечалось краевое стояние лейкоцитов в сосудах.

Результаты ROC-анализа **(рис. 4)** не показали корреляции, что не позволяет прогнозировать у детей с меньшим сроком гестации бóльшие структурные изменения (R=0,166, p=0,333).

При оценке зависимости влияния срока пребывания на ИВЛ на характер деструктивных изменений эпителия слуховой трубы нами обнаружена прямая корреляционная связь (R=0,475, p=0,003, AUC=0,656).

Выполнить указанный выше статистический анализ у детей, находившихся на СРАР, не представилось возможным в связи с маленькой выборкой.

Однако при сравнении с использованием точного критерия Фишера качественных данных, отражающих изменения эпителия слуховой трубы у детей, получивших РП с помощью ИВЛ или СРАР, статистически значимых раз-

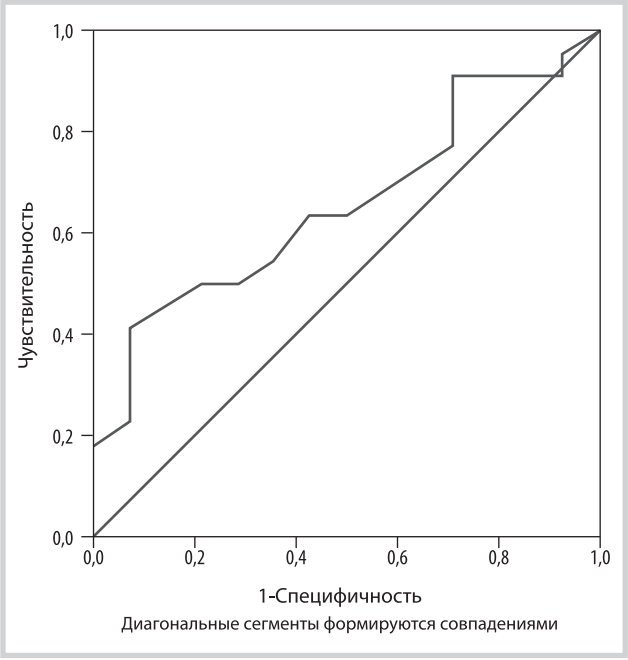


Рис. 4. **ROC-кривая зависимости влияния срока пребывания на искусственной вентиляции легких на морфологологическую структуру эпителия слуховой трубы.**

Fig. 4. **ROC curve of dependence of the influence of the duration of stay on artificial ventilation on the morphological structure of the auditory tube epithelium.**

личий в степени и характере повреждений эпителия слуховой трубы в зависимости от вида применяемой РП не было (p>0,05).

Обсуждение

По данным многих авторов, причиной экссудативного среднего отита является дисфункция слуховой трубы, обусловленная нарушением ее дренажной и вентиляционной функций [2, 6, 7].

Выполненное нами исследование демонстрирует, что длительное применение РП у недоношенных и доношенных детей, вне зависимости от вида РП (ИВЛ или CPAP), приводит к нарушению рядности ресничек мерцательного эпителия, различным воспалительным процессам, а также к расширению протоков слизистых желез эпителия слуховой трубы, что влияет на ее дренажную систему.

К сожалению, в настоящее время нет достоверных данных о прямом воздействии оротрахеальной интубации на дренажную функцию слуховой трубы, однако осмелимся предположить, что причиной возможных изменений в данном случае может стать воспалительный процесс, развивающийся вследствие компрессионного и ишемического воздействия на окружающие ткани. Это приводит к отеку тканей в области глоточного устья слуховой трубы с последующей обтурацией глоточного устья и вследствие этого к нарушению дренажной и вентиляционной функций слуховой трубы.

Негативное влияние длительного стояния назогастрального зонда нам кажется в настоящем случае более весомым фактором в патогенезе дисфункции слуховой трубы у детей, как если бы была применена назотрахеальная интубация.

Предположение наше заключается в следующем. Зонд, проходя через полость носа и носоглотки, имеющих небольшие размеры, оказывает компрессионное и ишемическое воздействие на их мягкие ткани, вызывая тем самым воспалительный процесс в области глоточного устья слуховой трубы. Это приводит к появлению мелкоочагового, а затем среднеочагового и крупноочагового воспаления в области самого устья с последующим распространением дальше, вплоть до истмуса. Массированная ишемия и воспаление вызывают также дальнейшую десквамацию эпителия и нарушение рядности ресничек эпителиоцитов, что выявлено нами при изучении гистоархитектоники эпителия слуховой трубы у детей, получавших РП более 7 дней.

Особенности реологии слизи у детей 1-го месяца жизни (слизь более вязкая), продуцируемой слизистыми железами [7], в совокупности с воспалительным процессом, развивающимся внутри слуховой трубы, а также нарушение рядности ресничек эпителия, дексвамация эпителия приводят в дальнейшем, по нашему мнению, к нарушению мукоцилиарного клиренса, истощению муколилиарного аппарата, дистрофии и атрофии слизистой оболочки, далее — к длительному сохранению околоплодных вод или миксоидной ткани в барабанной полости, а также к формированию экссудата. Полученные данные совпадают не только с нашими собственными ранними наблюдениями [8], но и с работами других авторов [3, 9, 10].

Воспаление эпителия слуховой трубы, а также повреждение ресничек мерцательного эпителия способствуют нарушению его барьерной функции, что, несомненно, приводит к развитию дефицита факторов неспецифической защиты врожденного или приобретенного иммунитета (нарушению функций фагоцитарных элементов, снижению продукции сурфактанта, лизоцима, секреторного иммуноглобулина А, изменению соотношения интерлейкинов) [9, 11—13]. Все это еще в большей степени, по нашему мнению, может усугублять течение воспаления внутри слуховой трубы и, вероятно, приводить в дальнейшем к хронизации экссудативного процесса в среднем ухе.

Выводы

Длительная респираторная поддержка в совокупности с другими факторами может оказывать негативное влияние на состояние эпителия хрящевого отдела слуховой трубы, что влечет за собой увеличение частоты и повышение риска развития хронического экссудативного среднего отита у детей на первом году жизни или в более старшем возрасте.

Заключение

Все дети, получавшие лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, в особенности недоношенные дети, должны находиться под длительным наблюдением врача-оториноларинголога в поликлинике по месту жительства.

Детям, получавшим респираторную поддержку, необходимо проводить осмотр у оториноларинголога, желательно трижды в течение первого года жизни, а именно: при обращении в возрасте 1 мес или 3 мес (в зависимости от срока гестации, в котором рожден ребенок), в возрасте 6 мес



***Рис. 1.* Гистоархитектоника слуховой трубы недоношенного ребенка, рожденного на 31-й неделе гестации, после 7 сут неинвазивной вспомогательной вентиляции легких (CPAP).**
1 — просвет слуховой трубы; 2 — многорядный цилиндрический мерцательный эпителий слуховой трубы; 3 — сосуд слуховой трубы; 4 — увеличенные эндотелиальные слизистые железы. В круг взята складка слизистой оболочки хрящевого отдела слуховой трубы. Окраска гематоксилином и эозином, ×200.

***Fig. 1.* Histoarchitectonics of the auditory tube of a premature baby born at the 31st week of gestation, after 7 days of noninvasive assisted ventilation (CPAP).**
1 — lumen of the auditory tube; 2 — multi-row cylindrical ciliated epithelium of the auditory tube; 3 — auditory tube vessel; 4 — enlarged endothelial mucous glands. A fold of the mucous membrane of the cartilaginous part of the auditory tube is outlined with a circle. H&E staining, ×200.

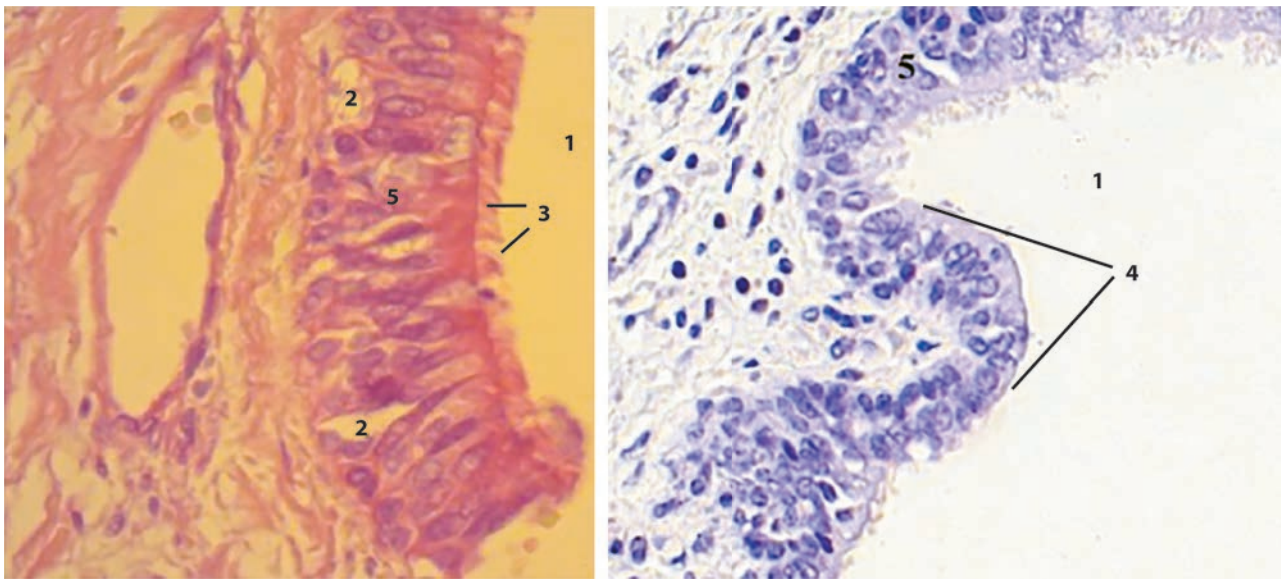


***Рис. 2.* Гистоархитектоника слуховой трубы недоношенного ребенка, рожденного на 30-й неделе гестации, после 30 сут пребывания на искусственной вентиляции легких.**
1 — просвет слуховой трубы; 2 — дистрофические изменения эпителиоцита многорядного цилиндрического мерцательного эпителия; 3 — уменьшение высоты и нарушение рядности ресничек многорядного цилиндрического мерцательного эпителия; 4 — отсутствие ресничек и дистрофические изменения эпителиоцита; 5 — многорядный цилиндрический мерцательный эпителий. Окраска гематоксилином и эозином, ×400.

***Fig. 2.* Histoarchitectonics of the auditory tube of a premature baby born at the 30th week of gestation, after 30 days of stay on artificial lung ventilation.**
1 — lumen of the auditory tube; 2 — dystrophic changes in the epithelial cell of the multi-row cylindrical ciliated epithelium; 3 — decrease in height and violation of the row of cilia of the multi-row cylindrical ciliated epithelium; 4 — absence of cilia, and dystrophic changes in the epithelial cell; 5 — multi-row cylindrical ciliated epithelium. H&E staining, ×400.

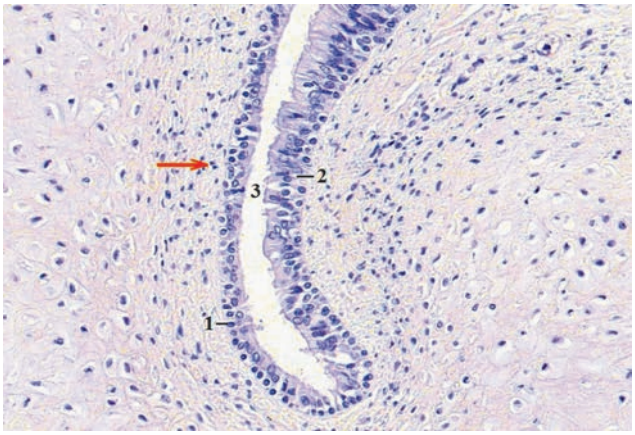


Рис. 3. **Гистоархитектоника слуховой трубы недоношенного ребенка, рожденного на 30-й неделе гестации, после 14 сут пребывания на искусственной вентиляции легких.**
1 — двухрядный цилиндрический мерцательный эпителий без ресничек; 2 — многорядный цилиндрический мерцательный эпителий; 3 — просвет слуховой трубы, стрелкой указана рассеянная лимфоцитарная инфильтрация вокруг слуховой трубы. Окраска гематоксилином и эозином, ×200.

Fig. 3. **Histoarchitectonics of the auditory tube of a premature baby born at the 30th week of gestation, after 14 days of stay on artificial lung ventilation.**
1 — two-row cylindrical ciliated epithelium without cilia; 2 — multirow cylindrical ciliated epithelium; 3 — lumen of the auditory tube, the arrow indicates scattered lymphocytic infiltration around the auditory tube. H&E staining, ×200.

и 12—15 мес жизни. При осмотре рекомендовано проводить не только отоскопию, но и тимпанометрию на частоте более 226 Гц [14].

В случае выявления экссудата на одном из этапов контроля, основываясь на методических рекомендациях Департамента здравоохранения города Москвы «Экссудативный средний отит у детей первого года жизни» №89 от 2019 г., врачу поликлиники необходимо направить ребенка в консультативный центр ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с целью исследования слуховой функции и определения дальнейшей маршрутизации [14].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Пакина В.Р., Яновский В.В. Патогенетический подход к лечению экссудативного среднего отита в детском возрасте. *РМЖ*. 2013;11:545.
Kryukov AI, Ivoilov AYu, Pakina VR, Yanovsky VV. Pathogenetic approach to the treatment of exudative otitis media in childhood. *RMZh*. 2013;11:545. (In Russ.).
2. 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 IV, Boboshko MYu, Garbaruk ES. Otitis media with effusion in children born prematurely: etiopathogenesis, course and outcomes. *Folia Otorhinolaryngologiae et PathologiaeRespiratoriae*. 2018;24(4):27-37. (In Russ.).
3. Engel J, Mahler E, Anteunis L, Marres E, Zielhuis G. Why are NICU infants at risk for chronic otitis media with effusion? *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2001;57(2):137-144. https://doi/10.1016/s0165-5876 (00)00462-6
4. Janwadkar A, Louis S, Nemerofsky SL. Acute Otitis Media in an Extremely Preterm Infant. *AJP Reports*. 2021;11(2):99-101. https://doi.org/10.1055/s-0041-1731315
5. Adil E, Poe D. What is the full range of medical and surgical treatments available for patients with Eustachian tube dysfunction? *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2014;22(1):8-15. https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000020
6. Савенко И.В., Бобошко М.Ю. Экссудативный средний отит. СПб: Диалог; 2016.
Savenko IV, Boboshko MYu. *Ekssudativnyj srednij otit*. SPb: Dialog; 2016. (In Russ.).
7. Меркулова Е.П. *Латентные тимпанальные заболевания у детей. Монография*. Минск: БГМУ; 2004.
Merkulova EP. *Latentnye timpanal'nye zabolevaniya u detej. Monografiya*. Minsk: BGMU; 2004. (In Russ.).
8. Матроскин А.Г., Рахманова И.В., Древаль А.А., Кисляков А.Н., Владимиров А.И. Анатомические особенности среднего уха, влияющие на формирование экссудативного среднего отита у грудных детей различного гестационного возраста. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(3):9-13.
Matroskin AG, Rakhmanova IV, Dreval AA, Kislyakov AN, Vladimirov AI. The anatomical features of the middle ear exerting the influence on the formation of exudative otitis media in the breast-fed infants of different gestational age. *Vestnik otorinolaringologii*. 2017;82(3):9-13. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/otorino20178239-13
9. 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 IV, Boboshko MYu. Exudative otitis media in children: the role of prematurity and concomitant pathology in its formation. Part II. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. 2021;66(5):21-27. (In Russ.). https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-5-21-27
10. Bentdal YE, Haberg SE, Karevold G, Stigum H, Kvaerner KJ, Nafstad P. Birth characteristics and acute otitis media in early life. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010; 74(2):168-172. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.11.001
11. Бурмистрова Т.В. Современные этиопатогенетические аспекты эссудативного среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2004;1(8):25-28.
Burmistrova TV. Modern etiopathogenetic aspects essudative otitis media. *Rossijskaya otorinolaringologiya*. 2004;1(8):25-28. (In Russ.).
12. Kim MG, Park DC, Shim JS, Jung H, Park MS, Kim YI, Lee JW, Yeo SG. TLR-9, NOD-1, NOD-2, RIG-I and immunoglobulins in recurrent otitis media with effusion. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010;74(12):1425-1429. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.09.026
13. Lee HY, Kim YI, Lee JW, Byun JY, Park MS, Yeo SG Decreased expression of TLR-9 and cytokines in the presence of bacteria in patients with otitis media with effusion. *Experimental Otorhinolaryngology*. 2013;6(4):195-200. https://doi.org/10.3342/ ceo.2013.6.4.195
14. Богомильский М.Р., Рахманова И.В., Солдатский Ю.Л., Петряйкина Е.Е., Горбунов А.В., Ишанова Ю.С., Матроскин А.Г., Лебедева С.Ю., Маренич Н.С., Эдгем С.Р., Пуркина С.Я. *Экссудативный средний отит у детей первого года жизни. Методические рекомендации*. М. 2019.
Bogomilsky MR, Rakhmanova IV, Soldatskiy YuL, Petryaikina EE, Gorbunov AV, Ishanova YuS, Matroskin AG, Lebedeva SYu, Marenich NS, Edgem SR, Purkina SYa. *Ekssudativnyj srednij otit u detej pervogo goda zhizni. Metodicheskie rekomendatsii*. M. 2019. (In Russ.).

Поступила 22.07.2022
Received 22.07.2022
Принята к печати 25.11.2022
Accepted 25.11.2022