

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОСТОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Емельяненко Ольга Александровна

**Оптимизация ведения пациентов с рецидивирующим экссудативным
средним отитом**

3.1.3. Оториноларингология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Золотова Татьяна Викторовна

Ростов-на-Дону – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1. Экссудативный средний отит: определения и факторы риска.....	15
1.2. Анатомо-физиологические основы работы слуховой трубы.....	18
1.3. Оценка работы нейромышечного аппарата слуховой трубы	22
1.4. Иммунологические механизмы развития экссудативного среднего отита.....	23
1.5. Диагностика экссудативного среднего отита	28
1.6. Современные методы лечения экссудативного среднего отита.....	31
1.7. Противоречия и проблемы в вопросе экссудативного среднего отита	35
1.8. Обоснование необходимости настоящего исследования	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Клиническая характеристика больных	39
2.2. Методы исследования	43
2.2.1. Клинические исследования	43
2.2.2. Лабораторные исследования	44
2.2.3. Электрофизиологические исследования нейромышечного аппарата слуховой трубы.....	48
2.3. Статистический анализ полученных результатов	49
ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	51
3.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов	51
3.2. Диагностика нарушений нейромышечного аппарата слуховой трубы.....	53
3.3. Способ лечения нарушений нейромышечного аппарата слуховой трубы	59
3.4. Изменение клинико-функциональных показателей после лечения	62
3.5. Сравнение стандартной терапии и электромиостимуляции при экссудативном среднем отите.....	68
3.6. Ограничения исследования и клиническое значение электромиостимуляции.....	71
ГЛАВА 4. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	74

4.1. Анализ лабораторных показателей у обследованных больных.....	74
4.2. Анализ лабораторных показателей у пациентов в основной группе	106
4.3. Анализ лабораторных показателей у пациентов с рецидивом экссудативного среднего отита	123
ГЛАВА 5. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	142
5.1. Анализ предикторов рецидивирующего экссудативного среднего отита	142
5.2. Алгоритм ведения пациентов с рецидивирующим экссудативным средним отитом	145
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	148
ВЫВОДЫ	151
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	153
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	155
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	156

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Экссудативный средний отит (ЭСО) – заболевание среднего уха, для которого характерно скопление экссудата за барабанной перепонкой при отсутствии перфорации в течение 3 месяцев и более, приводящее к снижению слуха, увеличивает риск задержки формирования правильной речи у ребенка и поведенческих проблем [129]. Рецидивирующий ЭСО – состояние, при котором после полного клинического разрешения происходят повторные эпизоды накопления экссудата в среднем ухе. В клинических исследованиях и практической литературе используют клинический порог: ≥ 3 эпизода ЭСО за 6 месяцев или ≥ 4 эпизода за 12 месяцев как критерий рецидивирования, что служит основанием для углублённого обследования и, при необходимости, лечебного вмешательства. Экссудативный средний отит является одним из наиболее распространённых негнойных заболеваний среднего уха, сопровождающихся снижением слуха и способных оказывать негативное влияние на слухоречевое и когнитивное развитие, особенно у детей. Бессимптомное течение заболевания и поздняя диагностика создают условия для хронизации и рецидивирования процесса [89, 92].

По данным клинико-эпидемиологических исследований, рецидивирующие формы среднего отита наиболее часто встречаются у детей в возрасте от двух до пяти лет, при этом наибольшая доля заболевших приходится на возраст двух лет и составляет около 20%, тогда как в пятилетнем возрасте частота встречаемости снижается до 15%. С увеличением возраста ребёнка заболеваемость экссудативным средним отитом имеет тенденцию к снижению. Согласно данным зарубежных авторов, у детей раннего возраста регистрируется в среднем до четырёх эпизодов впервые возникшего ЭСО продолжительностью до трёх месяцев каждый [110].

Несмотря на длительное изучение проблемы, вопросы этиологии и патогенеза экссудативного среднего отита до настоящего времени остаются

дискутабельными. Отсутствует единое представление о причинах формирования выпота в барабанной полости и относительной значимости различных факторов в развитии заболевания [74].

В настоящее время патофизиология экссудативного среднего отита преимущественно рассматривается в контексте дисфункции системы поддержания равновесия давления в среднем ухе. В норме слизистая оболочка барабанной полости, воздушные клетки сосцевидного отростка и слуховая труба функционируют как единый аэродинамически согласованный комплекс, обеспечивающий стабильность воздушного пространства среднего уха и адекватную вентиляцию.

Современные представления о патофизиологии экссудативного среднего отита преимущественно основаны на концепции дисфункции системы поддержания равновесия давления в среднем ухе. В норме слизистая оболочка барабанной полости, воздушные клетки сосцевидного отростка и слуховая труба функционируют как единый аэродинамически согласованный комплекс, обеспечивающий адекватную вентиляцию и стабильность воздушного пространства среднего уха.

Анатомо-физиологические особенности слуховой трубы у детей, не завершившей процесс созревания, включают меньшую жёсткость хрящевой основы, более горизонтальное положение и функциональную незрелость механизма её открывания. Эти факторы приводят к снижению эффективности вентиляции, нарушению клиренса секрета и повышенной склонности к колебаниям внутриполостного давления, создавая условия для накопления экссудата и формирования ЭСО, что объясняет более высокую распространённость заболевания в детской популяции по сравнению со взрослыми [148].

Несмотря на широкую дискуссию в литературе, до настоящего времени сохраняются различия во взглядах на причины возникновения экссудативного среднего отита и механизмы его рецидивирования, в связи с чем отсутствуют чётко сформулированные показания к выбору оптимальной тактики лечения.

Современные исследования, посвящённые анализу состояния слуха у детей, перенёсших экссудативный средний отит, свидетельствуют о том, что нарушения слуховой функции могут оказывать долгосрочное влияние на слуховые и когнитивные способности даже после нормализации порогов слуха. В этой связи особую значимость приобретают ранняя диагностика, своевременная терапия и длительное динамическое наблюдение, поскольку постоянная акустическая стимуляция способствует улучшению бинауральной обработки и пространственного слуха, снижая негативное влияние ранней кондуктивной тугоухости на процессы обучения и коммуникации [119, 144].

Стертость клинических проявлений экссудативного среднего отита и позднее обращение к врачу-оториноларингологу обуславливают разнообразие, а нередко и несвоевременность лечебных подходов.

Широкий разброс представленных в литературе данных и сохраняющийся на протяжении десятилетий научный интерес к данной проблеме свидетельствуют не только о недостаточной изученности патогенетических механизмов рецидивирующего экссудативного среднего отита, но и об отсутствии единого мнения относительно оптимальной тактики ведения таких пациентов, что подчёркивает необходимость разработки стандартизированных подходов к диагностике, лечению и профилактике рецидивов заболевания [5].

Степень разработанности темы исследования

Имеется значительное количество отечественных и зарубежных работ по вопросам экссудативного среднего отита в целом [7, 9, 13, 77, 78, 88, 92, 119], но многие аспекты заболевания остаются не раскрытыми, особенно относительно рецидивирующих форм заболевания. В частности, описан ряд факторов, способствующих нарушению функций слуховой трубы [21, 81], но не учитывается роль нейровегетативной составляющей в её дисфункции и в развитии ЭСО и возможность использования этих данных для коррекции нарушений и

консервативного лечения рецидивов ЭСО. Недостаточно данных по выявлению предрасполагающих факторов к рецидивированию ЭСО [19], в частности, по выявлению аллергического или воспалительного фона возникновения рецидивов ЭСО. Недостаточно изучен цитокиновый профиль заболевания, который может учитываться при поиске факторов риска развития рецидивов и разработке рациональной тактики лечения. Отсутствуют на настоящий момент федеральные клинические рекомендации по экссудативным средним отитам.

Соответственно, представляется целесообразным дальнейшее изучение этиопатогенетических аспектов ЭСО с рецидивирующим течением, уточнение роли нейровегетативной составляющей в работе мышц мягкого нёба и слуховой трубы, разработка рациональных методов современной клинико-лабораторной диагностики, способов консервативной терапии для предотвращения рецидивов экссудативных средних отитов и определения рациональной тактики ведения этой сложной группы пациентов.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Расширение диагностических возможностей и совершенствование методов консервативного лечения для оптимизации ведения пациентов с рецидивирующим экссудативным средним отитом.

Задачи исследования:

1. Изучить функциональное состояние нейромышечного аппарата мягкого нёба и слуховой трубы у пациентов с первичным и рецидивирующим экссудативным средним отитом.

2. Оценить диагностическую информативность хронаксиметрической электродиагностики нейромышечного аппарата мягкого неба и слуховой трубы и определить клинически значимые показатели хронаксии для дифференциации первичного и рецидивирующего течения экссудативного среднего отита.

3. Исследовать иммунологические особенности пациентов с первичным и рецидивирующим экссудативным средним отитом, включая определение уровня цитокинов в плазме крови и локальных биологических средах.

4. Разработать способ функциональной коррекции нейромышечной недостаточности мягкого неба и слуховой трубы с использованием электромиостимуляции.

5. Оценить клиническую и функциональную эффективность разработанного метода лечения электромиостимуляции на основании динамики хронаксии, тимпанометрических и аудиологических показателей.

6. Оптимизировать алгоритм ведения пациентов с рецидивирующим экссудативным средним отитом на основании полученных клинико-функциональных и иммунологических данных.

Научная новизна

Впервые у больных с ЭСО проведена оценка состояния нейромышечного аппарата слуховой трубы на основе хронаксиметрической электродиагностики и определены его нарушения при рецидивирующих формах.

Разработан новый способ лечения ЭСО на основе коррекции нейромышечного аппарата слуховой трубы методом электромиостимуляции (Патент РФ № 2848121 от 08.11.2024).

Впервые на основании комплекса клинических, лабораторных, иммунологических признаков, определены факторы предрасположенности к возникновению экссудативного среднего отита (Патент РФ №2854557 от 10.06.2025).

На основании комплекса исследований проведена характеристика различных типов воспалительных реакций у больных с экссудативным средним отитом (Патент РФ № 2858711 от 23.03.2026), их диагностическая значимость.

Впервые по результатам клинико-иммунологического обследования больных с рецидивирующим ЭСО определены факторы плазмы крови, содержимого барабанной полости, полости носа, смыва аденоидов, участвующие в поддержании воспалительных реакций у этих больных («иммунологическая память»), преимущественно IL-7, и направления их устранения (Патент РФ № 2855952 от 05.02.2026).

Теоретическая и практическая значимость работы

Исследование нарушений работы нейромышечного аппарата слуховой трубы с помощью хронаксиметрической электродиагностики помогает объяснить патогенез развития рецидивирующего ЭСО, а выявление таких нарушений является показанием к их коррекции.

Разработанный на основании полученных нами данных способ лечения ЭСО при нарушениях работы нейромышечного аппарата слуховой трубы способствует улучшению результатов консервативной терапии и прогноз у больных с рецидивирующими ЭСО и восстановить работу слуховой трубы.

Анализ результатов клинико-лабораторных исследований у больных с ЭСО позволил уточнить некоторые патогенетические механизмы его формирования и определить отличия от других форм среднего отита, выявить особенности воспалительных реакций при рецидивирующих случаях ЭСО. Установлена важность маркеров воспаления в плазме крови и жидкостях носа, носоглотки и барабанной полости для диагностики ЭСО, с помощью которых возможно прогнозирование рецидивирующего течения ЭСО. Определение лабораторных маркеров «иммунологической памяти» у больных с ЭСО позволяет объяснить развитие рецидивирующего течения заболевания у этих больных.

Разработанные новые методы диагностики и лечения нацелены на оптимизацию ведения пациентов с рецидивирующим течением ЭСО.

Основные результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику оториноларингологических отделений для детей и взрослых ГБУ РО "ЦГБ им. Н.А. Семашко" в г. Ростове-на-Дону, в медицинской клинике ООО Оториноларингологический Центр «Скажите А» г. Ростова-на-Дону, в медицинской клинике ООО «Консультационный ЛОР центр» г. Ростова - на- Дону.

Основные положения диссертации используются при чтении лекций и проведении семинаров и практических занятий с клиническими ординаторами и обучающимися на кафедре оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Методология и методы исследования

Клинические и лабораторные исследования проведены на клинических базах ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России с января 2021 по декабрь 2024 г. В клинический раздел работы включены результаты лабораторно-иммунологических обследований 248 человек.

Изучены хронаксиметрические показатели мышц мягкого неба и слуховых труб у 123 больных ЭСО, и на основании данных об их изменениях при ЭСО, разработан и применен способ электромиовоздействия для улучшения функции слуховой трубы при лечении ЭСО.

Исследованы иммунологические маркеры воспаления в плазме крови и в отделяемом полости носа, носоглотки, содержимом барабанной полости больных, страдающих экссудативным средним отитом.

Оценку взаимосвязей между различными показателями осуществляли с помощью корреляционно регрессионного анализа. Подгруппы пациентов с разными типами воспалительных реакций были сформированы по результатам проведения кластерного анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. Использование метода хронаксиметрической электродиагностики нейромышечного аппарата слуховой трубы позволяет определить нормальные показатели хронаксии у здоровых лиц и зафиксировать нарушение функции мышц мягкого нёба и слуховой трубы у пациентов с ЭСО, что подтверждает влияние дисфункции слуховой трубы на формирование ЭСО и является обоснованием и показанием для электромиовоздействия.

2. Электровоздействие на нейромышечный аппарат слуховой трубы трансоральным доступом приводит к восстановлению его работы у пациентов с ЭСО и улучшению результатов лечения с восстановлением слуховой функции в 95% случаев и уменьшением числа рецидивов.

3. У пациентов с экссудативным средним отитом исследование IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IFN- γ , sIgA, как на локальном уровне – в содержимом барабанной полости, полости носа, так и на системном уровне IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IFN- γ , IgA – в плазме крови, как дополнительных биологических маркеров воспаления, расширяет возможности прогнозирования вирусного, бактериального или аллергического типа заболевания, что позволяет индивидуализировать подход к лечению.

4. Повышение уровня полипептидного цитокина IL-7 у пациентов с экссудативным средним отитом в отделяемом полости носа и содержимом барабанной полости и в плазме крови может рассматриваться как маркер рецидивирующего ЭСО и служить предиктором его развития.

5. Персонализированный подход к ведению пациентов с ЭСО должен учитывать функциональные и иммунологические особенности заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования, обоснованность выводов и рекомендаций базируется на достаточном числе наблюдений, продуманном методологическом подходе к выполнению исследования с формулировкой и проверкой рабочей гипотезы, применении высокоинформативных методов исследования, использовании принципов доказательной медицины, полного соответствия статистического анализа данных полученному материалу исследования.

Основные результаты исследования доложены на Межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов СКФО с международным участием «Современные тенденции в развитии оториноларингологии» (Дагестан, г. Махачкала, 5 июля 2024 г.), Всероссийской научно-практической конференции оториноларингологов с международным участием «Плужниковские чтения. Актуальные вопросы оториноларингологии» (г. Благовещенск, 7-8 июля 2025 года), Всероссийский форум оториноларингологов с международным участием "Актуальные вопросы оториноларингологии: от истории к современным исследованиям", посвящённый 100-летию профессора В.Ю. Шахова (г. Нижний-Новгород, 20-21 июня 2025 года), Межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов СКФО «Современные тенденции в развитии оториноларингологии, хирургии головы и шеи» (г. Кисловодск, 3-4 июля 2025 года), Межрегиональной научно-практической конференции оториноларингологов ЮФО «Актуальные вопросы междисциплинарного взаимодействия в оториноларингологии» (г. Сочи, 18-19 сентября 2025 года).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (РостГМУ). (г. Ростов-на-Дону).

Личный вклад автора

Автор провёл исследование, которое включало изучение и анализ научных работ из России и других стран, а также патентный поиск. Результатом этого поиска и проведенного исследования стали полученные (соавтор) патенты на изобретение. Были определены цель и задачи исследования, разработан план и дизайн работы, а также установлены критерии для включения пациентов в группы наблюдения, выбраны материалы и методы обследования.

Автор самостоятельно проводил забор материала для исследования и клиническое обследование пациентов. Также он выполнил статистический анализ и интерпретацию результатов. Автор под руководством научного руководителя написал все разделы работы, сформулировал выводы и практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 12 научных работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 4 патента; 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.3. Оториноларингология, медицинские науки и соответствует пунктам 2 и 3 паспорта научной специальности: разработка и усовершенствование методов

диагностики и профилактики ЛОР-заболеваний, клиническая разработка методов лечения ЛОР заболеваний и внедрение их в клиническую практику.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 171 странице машинописного текста, включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 5 глав, 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, а также практические рекомендации и список литературы. Научная работа содержит 36 рисунков и 40 таблиц. В библиографическом разделе представлены 148 источников, из них 62 отечественных и 86 иностранных источника.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Экссудативный средний отит: определения и факторы риска

Экссудативный средний отит (ЭСО) представляет собой воспалительно-дистрофическое заболевание среднего уха, характеризующееся накоплением стерильного или условно-стерильного транссудата в барабанной полости при отсутствии признаков острого воспаления и перфорации барабанной перепонки [61, 65, 71, 74]. В отечественной и зарубежной литературе для обозначения данного состояния используются термины *otitis media with effusion (OME)*, *serous otitis*, *mucoid otitis*, отражающие различия в морфологическом составе экссудата [92]. В Российской Федерации общепринятым является термин «экссудативный средний отит» [42]. Особенностью ЭСО является стёртое или бессимптомное течение, особенно у детей грудного и раннего возраста, что нередко приводит к поздней диагностике заболевания. В ряде случаев дети впервые обращают на себя внимание уже на этапе выраженного снижения слуха и формирования речевых нарушений [8].

Рецидивирующий экссудативный средний отит (РЭСО) — форма заболевания, при которой после полного или частичного клинического разрешения происходит повторное накопление негнойного экссудата в полости среднего уха при сохранной целостности барабанной перепонки и отсутствии признаков острого воспаления, сопровождающееся ухудшением слуха [137]. Рецидивирующим ЭСО принято считать состояние, при котором регистрируются два и более документированных эпизода экссудата в течение шести месяцев либо три и более эпизода в течение двенадцати месяцев [138]. Каждый эпизод подтверждается объективными признаками наличия жидкости в среднем ухе по данным отоскопии и импедансометрии (тип С или В), а между эпизодами отмечаются клинически и инструментально подтверждённые ремиссии [30].

В большинстве случаев ЭСО является первичным процессом и может самостоятельно разрешаться в течение трёх месяцев, однако, по данным ряда авторов, примерно у 25% пациентов заболевание приобретает рецидивирующее течение с различной степенью снижения слуха и сопутствующими симптомами [21, 84].

В Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) экссудативный средний отит относится к разделу H65–H75 «Болезни среднего уха и сосцевидного отростка». Раздел H65 включает различные формы негнойных средних отитов — от острых серозных до хронических слизистых и неутонченных вариантов.

В клинической практике используются различные классификации ЭСО. Согласно классификации М. Tos (1976), выделяют три стадии заболевания: первичную, секреторную и дегенеративную, отражающие последовательные морфологические изменения слизистой оболочки среднего уха и функциональное состояние слуховой трубы [50]. Н. С. Дмитриев и соавторы (1998) предлагают более детализированное деление на катаральную, секреторную, мукозную и фиброзную стадии в зависимости от длительности заболевания и характера морфологических изменений [13].

Наиболее распространённой в клинической практике является классификация экссудативного среднего отита по длительности течения, согласно которой заболевание подразделяется на острый (до 3 недель), подострый (от 3 до 12 недель) и хронический (более 3 месяцев) варианты [134]. Однако данная классификация отражает преимущественно временные характеристики воспалительного процесса и не учитывает патогенетические особенности заболевания, что ограничивает её информативность при выборе дифференцированной лечебной тактики и оценке риска рецидивирования. По консистенции транссудата различают серозный, слизистый, мукозный и фибринозный варианты, однако данное деление носит условный характер, поскольку заболевание не имеет строго специфической клинической симптоматики [48].

Клинические проявления ЭСО, особенно на ранних стадиях, выражены слабо и включают жалобы на заложенность уха, снижение слуха, чувство давления или переливания жидкости, аутофонию, что обуславливает позднюю диагностику и способствует хронизации и рецидивированию заболевания [32, 148].

Экссудативный средний отит относится к числу заболеваний, сопровождающихся кондуктивной тугоухостью. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 6% населения земного шара имеют социально значимые нарушения слуха различной этиологии, при этом число таких пациентов неуклонно растёт [79]. В Российской Федерации количество лиц с социально значимым снижением слуха превышает 13 млн человек. При поздней диагностике и отсутствии адекватного лечения тугоухость при ЭСО может становиться стойкой и трудноустраняемой.

Рецидивирующие формы среднего отита наиболее часто встречаются у детей в возрасте от двух до пяти лет, при этом, по данным ряда авторов, максимальная распространённость отмечается в возрасте двух лет (около 20%), тогда как к пятилетнему возрасту частота заболевания снижается до 15% [42, 47, 148]. Нарушение слуха, обусловленное ЭСО, оказывает негативное влияние на слухоречевое развитие, когнитивные функции и социальную адаптацию ребёнка [33, 79].

Распространённость экссудативного среднего отита значительно варьирует в зависимости от возраста пациентов и наличия сопутствующей патологии.

По данным эпидемиологических исследований, хотя бы один эпизод экссудативного среднего отита в детском возрасте переносят до 90% детей в возрасте до 7 лет, что подтверждено результатами популяционных наблюдений [17, 50].

Среди взрослых молодого и среднего возраста частота выявления экссудативного среднего отита, по данным различных авторов, составляет от 30 до 40% [42, 66].

У пациентов с аллергическим ринитом экссудативный средний отит диагностируется значительно чаще — до 55% случаев, что связывают с

особенностями аллергического воспаления слизистой оболочки верхних дыхательных путей [103].

Наиболее высокая распространённость экссудативного среднего отита отмечается у больных с хроническим аденоидитом, у которых частота заболевания достигает 60–70%, по данным отдельных исследований [115].

Факторы риска развития ЭСО условно подразделяют на несколько групп: анатомические особенности слуховой трубы и мягкого нёба, инфекционные агенты, иммунологические нарушения, аллергические состояния, а также дисфункцию слуховой трубы. Особое значение в последние годы придаётся нарушениям нейромышечного аппарата мягкого нёба, в частности мышцы, напрягающей мягкое нёбо, роль которой ранее оставалась недооценённой [53, 98, 104, 112, 118].

Кроме того, описан особый вариант заболевания - ЭСО с выраженной эозинофилией, характеризующийся упорным рецидивирующим течением, наличием высоковязкого выпота и коморбидной связью с хроническим полипозным риносинуситом и бронхиальной астмой [27, 35].

Современные исследования показывают, что у значительной части пациентов ЭСО развивается не столько вследствие инфекционного процесса, сколько на фоне стойкой дисфункции слуховой трубы, обусловленной нарушением работы нейромышечного аппарата мягкого нёба, что подтверждает патогенетическую значимость данного механизма в формировании рецидивирующего течения заболевания [137, 145].

1.2. Анатомо-физиологические основы работы слуховой трубы

Слуховая труба выполняет ряд ключевых функций, включая вентиляцию барабанной полости, защиту среднего уха от назофарингеального рефлюкса, дренаж секрета и стабилизацию давления при изменениях атмосферных условий [63]. В норме она обеспечивает периодическое выравнивание давления в среднем ухе за счёт активного открытия при глотании, зевании и речи.

Анатомически слуховая труба состоит из двух отделов: костного, составляющего около одной трети её длины и характеризующегося относительной ригидностью, и хрящевого, занимающего оставшиеся две трети и являющегося функционально активной частью [52].

В отличие от представления о слуховой трубе как о постоянно открытом канале, в современных анатомо-функциональных концепциях она рассматривается как динамическая клапанно-мешковидная структура (*valve-like / bag-like system*). В покое хрящевая часть слуховой трубы сомкнута, а её просвет формируется в виде щелевидного пространства между медиальной и латеральной пластинками трубного хряща. Основу этого пространства составляет так называемый канал безопасности Рюдингера диаметром 0,4–0,5 мм, а также дополнительная вспомогательная щель, играющая важную роль в дренажной и защитной функции среднего уха [97]. Во вспомогательной щели располагаются продольные складки слизистой оболочки, преимущественно по задней (медиальной) стенке слуховой трубы. Их количество, выраженность и эластичность существенно варьируют у детей и взрослых, что оказывает прямое влияние на эффективность пассивного и активного открытия трубы [36, 42, 139]. Именно эта «мешковидная» организация слизистой оболочки объясняет склонность слуховой трубы к атонии при снижении мышечного тонуса.

Функциональная состоятельность слуховой трубы обеспечивается скоординированной работой мышц мягкого нёба и боковой стенки глотки, среди которых ключевую роль играет мышца, напрягающая мягкое нёбо (*m. tensor veli palatini*), а вспомогательную — мышца, поднимающая мягкое нёбо (*m. levator veli palatini*), а также мышцы глотки [91].

Современные анатомо-физиологические исследования показали, что именно *m. tensor veli palatini* является основным активным «открывателем» хрящевой части слуховой трубы. Её сокращение приводит к латеральной ротации трубного хряща и раскрытию щелевидного просвета, тогда как *m. levator veli palatini* стабилизирует небную занавеску и способствует координации акта глотания [122].

Таким образом, открытие слуховой трубы представляет собой результат синхронного действия мышечного комплекса, а не изолированного сокращения одной мышцы [46, 133]. При этом нарушение хотя бы одного элемента этой системы приводит к функциональной блокаде слуховой трубы даже при сохранной анатомической структуре.

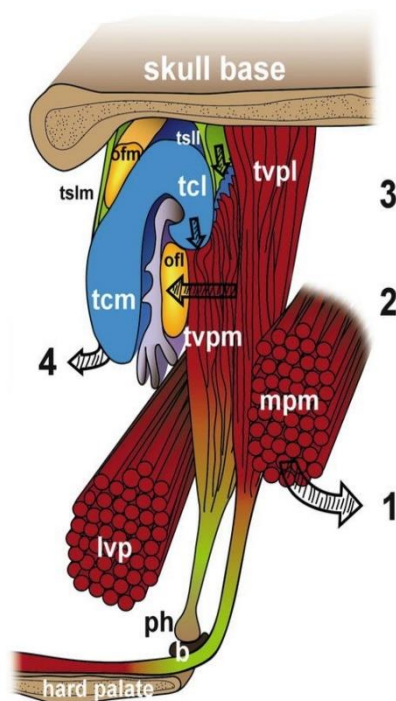


Рисунок 1 – Анатомо-функциональные взаимоотношения мышц мягкого нёба и слуховой трубы (John L. Dornhoffer, 2014)

У детей анатомо-физиологические особенности слуховой трубы включают меньшую жёсткость хрящевой основы, менее выраженный угол наклона, более узкий просвет и функциональную незрелость мышц мягкого нёба [126]. Совокупность этих факторов обуславливает высокую распространённость экссудативного среднего отита в детском возрасте и склонность к его рецидивированию.

По данным Международного комитета по патологии среднего уха, дисфункция слуховой трубы выявляется у 85–92% пациентов с рецидивирующим экссудативным средним отитом и у 60–70% больных с первичным ЭСО [106]. При

этом одной из ведущих причин тубарной дисфункции считается нарушение нейромышечного контроля открытия хрящевой части трубы [41].

Клинико-физиологические исследования показывают, что у пациентов с ЭСО часто отмечается снижение силы, продолжительности и координации сокращения мышц мягкого нёба [117]. Отсутствие полноценной нейромышечной активации приводит к коллапсу «мешковидного» просвета слуховой трубы, нарушению вентиляции среднего уха и формированию условий для персистенции экссудата [62, 72].

Функционирование слуховой трубы определяется не только её анатомией, но и состоянием нейромышечного аппарата. Мышцы, напрягающая и поднимающая мягкое нёбо, иннервируются ветвями тройничного и глоточно-нёбного нервов, а нарушение нервно-мышечной передачи приводит к функциональной недостаточности слуховой трубы [25, 64].

К основным причинам нейромышечной дисфункции относят хроническое воспаление носоглотки, лимфоидную гиперплазию, поствирусную нейропатию, локальную гипоксию тканей, а также атонию мышц после частых эпизодов острых респираторных вирусных инфекций [68, 94, 101].

Согласно метаанализу Biguan (2023), ослабление функции мышц мягкого нёба выявляется у 68% пациентов с рецидивирующим ЭСО и у 42% больных с первичным ЭСО, тогда как при сохранной мышечной функции экссудативный средний отит встречается менее чем в 5% случаев [136].

Электромиографические исследования подтверждают наличие нейромышечной недостаточности у данной категории пациентов, проявляющейся снижением амплитуды моторного ответа, увеличением латентности и замедлением скорости нервно-мышечной передачи [136]. Эти изменения позволяют объективизировать функциональное состояние слуховой трубы и выделить пациентов, наиболее чувствительных к методам функциональной реабилитации, включая электромиостимуляцию [70].

Таким образом, слуховая труба представляет собой динамическую клапанно-мешковидную систему, функционирование которой напрямую зависит от состояния

нейромышечного аппарата мягкого нёба. Оценка и коррекция нейромышечной функции являются принципиально важными для понимания патогенеза экссудативного среднего отита и обоснования функционально ориентированных методов лечения.

1.3. Оценка работы нейромышечного аппарата слуховой трубы

Оценить нейромышечную передачу мышц можно с помощью неинвазивного метода определения показателей хронаксии. Хронаксиметрия представляет собой электрофизиологический метод исследования, позволяющий оценить пороговое время возбуждения мышечного волокна при стимуляции электрическим импульсом заданной силы. Показатель хронаксии отражает функциональное состояние мышцы, эффективность нейромышечной передачи и её способность к полноценному сокращению [106]. Метод хронаксиметрии был предложен L. Laricque в 1907 году и получил развитие в клинической практике во второй половине XX века, где он применялся для оценки периферических нейропатий, миопатий, а также функционального состояния лицевых, глоточных и гортанных мышц [131].

Несмотря на длительную историю использования, применение хронаксиметрии в оториноларингологии остаётся ограниченным.

В отдельных исследованиях показана диагностическая значимость метода при оценке функционального состояния мышц мягкого нёба и нарушениях акта глотания [125].

В работах других авторов хронаксиметрия применялась для диагностики дисфункции слуховой трубы, а также для оценки эффективности функциональной терапии при тубарных нарушениях [132].

Ряд исследований посвящён использованию хронаксиметрии при поражениях периферического нейромышечного аппарата гортани, в том числе при

парезах и параличах голосовых складок, где метод продемонстрировал высокую информативность при динамическом наблюдении пациентов [146].

В период с 2015 по 2023 годы появились отдельные публикации, посвящённые применению хронаксиметрии для оценки состояния мышц мягкого нёба, однако количество подобных исследований остаётся крайне ограниченным и не превышает десяти крупных работ в мировой литературе, что подчёркивает недостаточную изученность данного направления. По данным трёх независимых исследований, приведённых в литературе, нормативные значения хронаксии для мышц мягкого нёба составляют 0,7–1,0 мс, показатели в диапазоне 1,0–1,2 мс рассматриваются как пограничные, тогда как значения, превышающие 1,2–1,3 мс, свидетельствуют о наличии нейромышечной недостаточности [42, 55, 56].

К основным преимуществам метода хронаксиметрии относятся его неинвазивность, высокая воспроизводимость результатов, независимость от проходимости носовых ходов, возможность динамического наблюдения, а также применимость в педиатрической практике.

Таким образом, хронаксиметрия представляет собой перспективный и объективный метод функциональной оценки нейромышечного аппарата мягкого нёба и слуховой трубы, позволяющий выявлять нарушения, лежащие в основе дисфункции слуховой трубы и рецидивирующего экссудативного среднего отита.

1.4. Иммунологические механизмы развития экссудативного среднего отита

До настоящего времени вопросы этиологии и патогенеза экссудативного среднего отита остаются дискуссионными, а единые представления о причинах формирования выпота в барабанной полости и значимости отдельных патогенетических факторов отсутствуют [18, 73]. В последние годы в литературе всё большее внимание уделяется роли иммунологических механизмов в развитии, прогрессировании и рецидивировании экссудативного среднего отита, особенно в детском возрасте [124].

Слизистая оболочка полости носа, носоглотки и глоточного устья слуховой трубы относится к системе мукозального иммунитета II типа и обеспечивает первичный барьер на пути инфекционных агентов и факторов воспаления. Эпителиальный слой и слизистый секрет реализуют защитную функцию за счёт сочетания физических, химических и иммунных механизмов [15].

Секрет слизистой оболочки содержит широкий спектр антимикробных компонентов, включая лизоцим, лактоферрин, пероксидазы, муцины, кислые гликопротеины и другие пептиды врождённого иммунитета, обладающие бактерицидными и бактериостатическими свойствами. Существенный вклад в локальную иммунную защиту вносят лейкоциты, преимущественно нейтрофилы и моноциты, обеспечивающие фагоцитоз и инактивацию патогенной и условно-патогенной микрофлоры посредством лизосомальных ферментов [67].

Неотъемлемым компонентом слизистого барьера является комменсальная микробиота, участвующая в регуляции мукозального иммунного ответа, поддержании колонизационной резистентности и ограничении избыточного роста потенциально патогенных микроорганизмов [81]. Дисбиотические изменения, возникающие на фоне инфекционного или аллергического воспаления, а также при нарушении дренажной функции слуховой трубы, сопровождаются снижением противомикробного потенциала слизистой оболочки [34, 100].

Учитывая анатомическое и функциональное соседство носоглотки и устья слуховой трубы, состояние мукозального иммунитета напрямую отражается на функционировании среднего уха. Нарушение барьерных свойств слизистой оболочки, снижение местной иммунной защиты и изменение состава секрета создают условия для персистенции воспалительного процесса и формирования экссудативного среднего отита [34, 87].

Иммунологические нарушения играют важную роль не только в манифестации экссудативного среднего отита, но и в его прогрессировании, рецидивировании и хронизации. При остром течении заболевания преимущественно активируются механизмы врождённого иммунитета, тогда как

при хронических и рецидивирующих формах возрастает значение адаптивного (приобретённого) иммунного ответа [107].

Экссудативный средний отит тесно ассоциирован с инфекциями верхних дыхательных путей [99]. Врожденный иммунитет является первой линией защиты организма и реализуется посредством паттерн-распознающих рецепторов (PRR), экспрессируемых эпителиальными клетками слизистой оболочки. Эти рецепторы распознают патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs), а также молекулы повреждённых клеток (DAMPs), инициируя иммунный ответ [144]. Наиболее изученной группой PRR являются Toll-подобные рецепторы (TLR), активация которых приводит к экспрессии провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, интерферонов и противомикробных пептидов [109, 147]. Неполноценность врождённого иммунного ответа способствует неполной элиминации патогенов, поддержанию хронического воспаления, ремоделированию тканей и формированию фиброзных изменений [123]. Нарушения со стороны адаптивного иммунитета, преимущественно его гуморального звена, у пациентов с рецидивирующим течением ЭСО проявляются снижением уровней сывороточных иммуноглобулинов, прежде всего IgG и IgA. Секреторный IgA (sIgA) играет ключевую роль в местной иммунной защите, препятствуя адгезии бактерий и вирусов к эпителию и проникновению аллергенов через слизистую оболочку [28]. Дефицит sIgA способствует развитию аллергического воспаления и хронизации патологического процесса [58, 86, 108, 110]. Иммунологическая теория патогенеза ЭСО имеет особое значение в педиатрической практике [124]. Центральная роль в регуляции иммунного ответа принадлежит цитокинам, обеспечивающим координацию врождённых и адаптивных иммунных реакций. В ряде исследований изучались отдельные звенья цитокинового ответа при экссудативном среднем отите. Так, по данным отдельных авторов, повышение уровня интерлейкина-6 (IL-6) коррелирует с выраженностью воспалительного процесса и объёмом транссудата в барабанной полости [34, 135].

В других работах отмечено увеличение концентраций IL-4 и IL-10, что расценивается как проявление Th2-опосредованного или аллергического типа воспалительной реакции слизистой оболочки среднего уха [49, 121].

Снижение уровня интерферона- γ (IFN- γ), отражающее ослабление противовирусного иммунного ответа, описано в отдельных наблюдениях у пациентов с экссудативным средним отитом [121].

Вместе с тем большинство представленных исследований носит фрагментарный характер, выполнено на ограниченных выборках и не учитывает клинические особенности заболевания, в частности различия между первичным и рецидивирующим течением экссудативного среднего отита.

Данные о роли интерлейкина-7 (IL-7) при экссудативном среднем отите представлены единичными зарубежными публикациями и преимущественно касаются его участия в поддержании локального иммунного гомеостаза и формировании иммунологической памяти слизистых оболочек [121]. При этом системные исследования, оценивающие взаимосвязь уровня IL-7 с характером клинического течения заболевания и функциональным состоянием слуховой трубы, в доступной литературе отсутствуют.

В единичных исследованиях, посвящённых анализу цитокинового профиля у детей с рецидивирующим экссудативным средним отитом, показано повышение уровня IL-4 (в 2–3 раза по сравнению с нормой), снижение концентрации IFN- γ и увеличение IL-10, что свидетельствует о преобладании Th2-опосредованного типа иммунного ответа [52].

В последние годы внимание исследователей привлекает интерлейкин-7 (IL-7), играющий важную роль в поддержании иммунного гомеостаза слизистых оболочек, выживании и пролиферации Т-лимфоцитов, а также формировании иммунологической памяти [69, 90].

В ряде зарубежных исследований показано участие IL-7 в регуляции хронического воспаления при заболеваниях верхних дыхательных путей и нарушениях мукозального иммунитета [116, 142].

Вместе с тем данные о роли IL-7 при экссудативном среднем отите остаются ограниченными и представлены единичными зарубежными публикациями, выполненными на небольших выборках.

В доступной литературе отсутствуют исследования, в которых проводился бы анализ уровня IL-7 в зависимости от клинического течения экссудативного среднего отита [13, 88], в частности при его рецидивирующих формах, а также оценивалась бы взаимосвязь данного цитокина с функциональным состоянием слуховой трубы и нейромышечного аппарата мягкого нёба.

Роль иммуноглобулинов в патогенезе экссудативного среднего отита также имеет существенное значение. По данным отдельных исследований, снижение уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA) выявлялось у 56–70% детей с экссудативным средним отитом, тогда как повышение уровня общего IgE у пациентов с атопией коррелировало с частотой рецидивов заболевания [25, 59].

В ряде работ показано, что транссудат в барабанной полости содержит активированные лимфоциты, макрофаги, цитокины и иммунные комплексы, что позволяет рассматривать экссудативный средний отит как иммуно-воспалительное заболевание [43].

Современные исследования также свидетельствуют о взаимосвязи иммунологических и нейромышечных механизмов: хроническое воспаление снижает функциональную активность мышцы, напрягающей мягкое нёбо, отёк слизистой оболочки ухудшает открытие слуховой трубы, а нарушение дренажа поддерживает воспалительный процесс, формируя порочный круг экссудативного среднего отита [84]. Таким образом, оценка совокупности иммунологических маркеров, включая интерлейкин-7, в сочетании с анализом функционального состояния нейромышечного аппарата слуховой трубы патогенетически оправдана и может стать обоснованием комплексного подхода к изучению механизмов рецидивирующего течения экссудативного среднего отита и выбора тактики ведения этих пациентов.

1.5. Диагностика экссудативного среднего отита

Особенности клинической картины экссудативного среднего отита, в том числе стёртая и малосимптомная форма течения, обуславливают трудности его диагностики, особенно в детском возрасте [77].

Диагностика ЭСО основывается на анализе анамнестических данных, результатах отоскопии и эндоскопии, акуметрического исследования, тональной пороговой аудиометрии, оценки функции слуховой трубы, а в ряде случаев на данных лучевых методов исследования [128].

К характерным диагностическим признакам ЭСО относятся наличие экссудата в виде пузырьков воздуха или уровня жидкости за интактной барабанной перепонкой, ограничение её подвижности, признаки дисфункции слуховой трубы и снижение слуха по кондуктивному типу [130]. В клинической практике стандарт диагностики основывается на совокупности жалоб пациента, данных отоскопической картины, наличии хронических воспалительных процессов верхних дыхательных путей и слуховой трубы, а также результатах оценки слуха, особенно – импедансометрии [1].

В последние десятилетия диагностика ЭСО существенно расширилась за счёт внедрения эндоскопических и объективных функциональных методов исследования. Однако значительная часть из них имеет ограничения, особенно в педиатрической практике.

Импедансометрия остаётся одним из наиболее распространённых объективных методов диагностики ЭСО и позволяет косвенно оценить функцию слуховой трубы. Наиболее значимыми объективными методами диагностики экссудативного среднего отита являются тимпанометрия и исследование акустического рефлекса.

При тимпанометрии характерными признаками являются тип В — уплощённая кривая без выраженного пика, соответствующая наличию жидкости или адгезивным процессам в среднем ухе, а также тип С — смещение пика тимпанометрической кривой в сторону отрицательного давления,

свидетельствующее о снижении податливости барабанной перепонки и наличии отрицательного давления в барабанной полости [95].

При этом у пациентов с экссудативным средним отитом акустический рефлекс нередко не регистрируется вследствие снижения подвижности звукопроводящего аппарата и нарушения передачи акустического стимула в среднем ухе [96].

В то же время диагностическая ценность метода ограничена, поскольку результаты могут зависеть от анатомических особенностей наружного слухового прохода, воспалительных изменений, травм, а также от техники выполнения исследования. Кроме того, у 20–25% пациентов с ЭСО сохраняется тимпанограмма типа С, которая может регистрироваться и при других патологических состояниях, что снижает специфичность метода и его возможности в оценке функции слуховой трубы [80, 138].

Эндоскопия полости носа и носоглотки позволяет визуализировать состояние слизистой оболочки, выявить гипертрофию глоточной и трубных миндалин, отёк, утолщение слизистой, адгезивные процессы в области устьев слуховых труб и признаки воспаления [85].

Однако данный метод не даёт возможности объективно оценить функциональную состоятельность мягкого нёба и мышц, обеспечивающих открытие слуховой трубы.

К функциональным методам оценки слуховой трубы относятся проба Вальсальвы, проба Тойнби и тест Inflation–Deflation, применяемый для оценки активной вентиляционной функции слуховой трубы. Метод основан на создании положительного и отрицательного давления в наружном слуховом проходе с последующим выполнением глотательных движений. При нормальной функции слуховой трубы давление в барабанной полости приближается к атмосферному, тогда как его неполное или отсутствующее восстановление расценивается как признак тубарной дисфункции [115]. Вместе с тем, по данным European Society of Eustachian Tube Function (2022), чувствительность тубосонометрии составляет 42–

65%, воспроизводимость метода оценивается как средняя, а выполнение тестов у детей младшего возраста затруднено и во многом зависит от усилий пациента [105].

Аудиометрия позволяет определить степень и тип нарушения слуха, однако не обладает специфичностью для экссудативного среднего отита и ограниченно применима у детей младше пяти лет. При ЭСО, как правило, выявляется кондуктивная или смешанная тугоухость с вовлечением элементов звуковосприятия [113].

В диагностике ЭСО также применяется ультразвуковое исследование — ультрасонография, позволяющая оценить состояние барабанной перепонки и предположить наличие экссудата за ней, а также ориентировочно определить его характер (серозный или мукозный) [102].

Важным этапом является дифференциальная диагностика ЭСО у детей дошкольного возраста с врождёнными пороками развития среднего уха и сенсоневральной тугоухостью. В сложных диагностических случаях целесообразно проведение компьютерной томографии височных костей. При задержке речевого развития у детей раннего возраста рекомендовано исследование отоакустической эмиссии и регистрация вызванных слуховых потенциалов для исключения сенсоневральной тугоухости [34, 119]. Методика полипозиционной компьютерной томографии височных костей высокого разрешения, описанная Сеницыным (2001), позволяет детально визуализировать анатомические структуры среднего уха и выявлять анатомические варианты, включая узость слуховой трубы, особенности пневматизации антрума и конфигурации барабанной полости, которые могут способствовать нарушению вентиляции и рецидивированию экссудативного среднего отита [75, 140]. Аналогичные данные представлены и в ряде других исследований, посвящённых анатомическим особенностям височной кости у детей при хронических средних отитах и пороках развития [76, 78]. Несмотря на расширение диагностического арсенала, большинство перечисленных методов имеют существенные ограничения в педиатрической практике и в основном позволяют выявлять последствия экссудативного среднего отита, а не его патогенетические причины [135, 141].

К электрофизиологическим методам оценки функции слуховой трубы относятся электромиография и хронаксиметрия. Электромиография мышцы, напрягающей мягкое нёбо, является технически сложной и инвазивной методикой, требующей использования игольчатых электродов, в связи с чем в клинической практике применяется крайне редко [114, 139].

Хронаксиметрия, напротив, представляет собой неинвазивный метод, позволяющий объективно оценить порог возбуждения мышцы, напрягающей мягкое нёбо, её готовность к сокращению и функциональную способность обеспечивать открытие слуховой трубы [3].

Таким образом, современные методы диагностики экссудативного среднего отита в основном ориентированы на выявление морфологических изменений и последствий заболевания, тогда как функциональная оценка нейромышечного аппарата слуховой трубы остаётся недостаточно разработанной. Данный диагностический пробел обосновывает целесообразность применения хронаксиметрии для объективной оценки патогенетически значимых нарушений при ЭСО.

1.6. Современные методы лечения экссудативного среднего отита

Лечение экссудативного среднего отита (ЭСО) включает комплекс мероприятий, направленных на улучшение функции слуховой трубы, эвакуацию патологического содержимого из полостей среднего уха, восстановление их аэрации и нормализацию слуховой функции [131].

В ряде клинических рекомендаций при первичном ЭСО допускается тактика «осторожного выжидания», основанная на возможности спонтанного разрешения заболевания без назначения медикаментозной терапии [4]. Вместе с тем данный подход оправдан преимущественно при кратковременном течении заболевания и отсутствии выраженных функциональных нарушений слуховой трубы.

Несмотря на широкий спектр предлагаемых лечебных мероприятий, терапия ЭСО остаётся предметом дискуссий, поскольку существующие подходы не всегда обеспечивают стойкий клинический эффект и профилактику рецидивов заболевания [78, 141]. К консервативным методам лечения ЭСО большинство авторов относят активное наблюдение (*active observation*), применение системных и топических глюкокортикостероидов, антибактериальных, антигистаминных препаратов, деконгестантов, а также продувание и катетеризацию слуховой трубы [114].

По данным систематического обзора Cochrane (2021), антигистаминные препараты и муколитики не демонстрируют клинически значимой эффективности при ЭСО, топические глюкокортикостероиды оказывают лишь кратковременный эффект, а применение антибиотиков у детей без признаков гнойного воспаления не улучшает отдалённые исходы заболевания [141].

В отдельных исследованиях показана эффективность пролонгированного транстубарного дренирования, способствующего временному восстановлению вентиляционной функции слуховой трубы, нормализации давления в среднем ухе и улучшению тимпанометрических показателей при состояниях, сопровождающихся стойкой тубарной дисфункцией, включая ЭСО [120]. Описано также применение регионарной лимфотропной терапии, направленной на улучшение дренажно-детоксикационной функции лимфатического региона среднего уха, однако данные подходы не получили широкого распространения и требуют дальнейшего изучения [10].

Хирургическое лечение экссудативного среднего отита направлено на эвакуацию патологического содержимого из полостей среднего уха, быстрое выравнивание тимпанального давления и обеспечение длительной аэрации барабанной полости [44]. К основным хирургическим методам относятся мириготомия (парацентез), тимпанотомия, шунтирование барабанной полости с установкой вентиляционных трубок, баллонная дилатация слуховой трубы, а также транстимпанальное введение стероидных препаратов, что отражено в современных клинических рекомендациях и обзорных публикациях [97, 98].

По показаниям, преимущественно у детей, шунтирование нередко сочетается с аденотомией [77, 78]. Миринготомия представляет собой разрез барабанной перепонки с лечебно-диагностической целью, однако формирующаяся перфорация, как правило, закрывается в течение 24 часов, что не всегда обеспечивает достаточную эвакуацию экссудата [31, 82]. Лазерная миринготомия с использованием СО₂-лазера позволяет создать более длительно сохраняющееся отверстие (до 2–3 недель), улучшая условия для вентиляции и дренажа среднего уха [144].

Шунтирование барабанной полости применяется при рецидивирующем течении ЭСО и неэффективности консервативной терапии. Несмотря на клиническую эффективность, метод сопровождается риском осложнений, включая оторрею, окклюзию вентиляционной трубки, преждевременную экструзию, инфекционные осложнения (2–26%), стойкую перфорацию барабанной перепонки (до 3%), а также формирование отдалённых последствий — тимпаносклероза, ретракций барабанной перепонки и холестеатомы [26].

Согласно рекомендациям American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery (AAO-HNS, 2022), показаниями к шунтированию являются стойкое снижение слуха более 3 месяцев, частые рецидивы ЭСО и задержка речевого развития у детей. Ограничениями метода остаются его инвазивность и риск рубцовых изменений [111].

Метод баллонной дилатации слуховой трубы применяется более 15 лет и направлен на механическое расширение её хрящевой части. В ряде зарубежных исследований показано улучшение проходимости слуховой трубы и снижение выраженности симптомов тубарной дисфункции, однако доказательная база в отношении профилактики рецидивов экссудативного среднего отита остаётся ограниченной. Метод относится к инвазивным, имеет возрастные ограничения и не воздействует на первичную патогенетическую причину заболевания — функциональную недостаточность мышц мягкого нёба, обеспечивающих активное открытие слуховой трубы [83].

Транстимпанальное введение стероидных препаратов рассматривается как способ локальной доставки лекарственных средств в среднее ухо, однако применяется ограниченно. Системное введение препаратов сопровождается ограничением проникновения через гематолабиринтный барьер и риском побочных эффектов при повышении доз [1].

К функциональным методам лечения относят дыхательную гимнастику и тренировку мышц мягкого нёба. По данным литературы, эффективность данных методов оценивается как умеренная и нестойкая, особенно при рецидивирующем течении ЭСО [26].

Следует отметить, что опубликованные данные о применении электромиостимуляции именно при экссудативном среднем отите крайне ограничены, разрозненны и зачастую не сопровождаются объективной оценкой функции слуховой трубы и мышцы, напрягающей мягкое нёбо. В доступных источниках отсутствуют унифицированные протоколы стимуляции, чёткое описание способа воздействия (неинвазивного, трансорального или интратубарного), а также стандартизированные критерии эффективности, включая показатели хронаксии.

На момент разработки и внедрения представленного метода электромиостимуляции данные о его применении при рецидивирующем экссудативном среднем отите в открытых источниках отсутствовали либо носили фрагментарный характер и не позволяли сформировать доказательные клинические рекомендации.

У детей функциональные методы реабилитации, направленные на коррекцию нарушений активного открытия слуховой трубы, потенциально могут демонстрировать более выраженный эффект, что связывают с возрастными особенностями нейромышечной пластичности и функциональной незрелостью мышц мягкого нёба [125]. Вместе с тем убедительные данные о клинической эффективности электромиостимуляции мышц мягкого нёба при ЭСО отсутствуют, а большинство публикаций выполнено на небольших выборках и с коротким периодом наблюдения [126, 127]. Таким образом, существующие методы лечения

экссудативного среднего отита либо не обеспечивают стойкого клинического эффекта и профилактики рецидивов, либо являются инвазивными и не устраняют функциональную причину заболевания. Это обосновывает необходимость поиска и внедрения патогенетически ориентированных функциональных методов лечения, направленных на восстановление нейромышечного аппарата слуховой трубы, с использованием объективных критериев оценки эффективности.

1.7. Противоречия и проблемы в вопросе экссудативного среднего отита

Несмотря на значительное количество публикаций, посвящённых экссудативному среднему отиту, в настоящее время сохраняется ряд принципиальных противоречий и нерешённых вопросов, ограничивающих возможности ранней диагностики и патогенетически обоснованного лечения данного заболевания.

Прежде всего, в литературе отсутствует единое представление о ведущем механизме развития экссудативного среднего отита и его рецидивов. В различных работах приоритет отводится инфекционным, иммунологическим либо функциональным факторам, при этом их относительный вклад и взаимосвязь остаются предметом дискуссий.

Недостаточно разработан вопрос объективной оценки функционального состояния слуховой трубы, особенно в детском возрасте. Большинство существующих методов обладают ограниченной чувствительностью и воспроизводимостью, зависят от координации пациента и не позволяют непосредственно оценить работу мышц мягкого нёба.

Отдельной проблемой является отсутствие стандартизированных возрастных нормативов хронаксии мышцы, напрягающей мягкое нёбо. В различных исследованиях приводятся неоднородные референсные значения, что затрудняет интерпретацию результатов и ограничивает внедрение метода хронаксиметрии в клиническую практику.

Электростимуляция мышц мягкого нёба рассматривается как перспективный метод функциональной реабилитации, однако в настоящее время применяется ограниченно, отсутствуют унифицированные международные протоколы, а данные о её долгосрочной эффективности при экссудативном среднем отите остаются фрагментарными.

В литературе недостаточно изучена взаимосвязь иммунологических маркеров воспаления и функционального состояния нейромышечного аппарата мягкого нёба, что не позволяет в полной мере понять патогенетические механизмы рецидивирующего течения заболевания.

Кроме того, нет единства в терминологии и классификации, нет чёткости в дифференциации на первичный и рецидивирующий экссудативный средний отит, несмотря на очевидные различия в клиническом течении этих форм, ответе на терапию и прогнозе.

Указанные противоречия и пробелы в знаниях определяют необходимость исследований, сочетающих комплексную оценку работы нейромышечного аппарата слуховой трубы, нарушение которого имеет непосредственное отношение к патогенезу экссудативного среднего отита, выявление роли иммунологических маркеров в определении предрасположенности к рецидивам заболевания, и оценку эффективности лечения в результате динамического клинического наблюдения [6]. Важным является разработка алгоритма ведения пациентов с рецидивирующим экссудативным средним отитом с выводами и клиническими рекомендациями для практикующих врачей.

1.8. Обоснование необходимости настоящего исследования

Анализ современной литературы позволяет выделить ряд ключевых проблем, определяющих актуальность и научную значимость настоящего исследования.

Во-первых, нейромышечный аппарат слуховой трубы остаётся недостаточно изученным, поскольку большинство применяемых в клинической практике методов

не позволяют объективно оценить функцию мышц мягкого нёба, обеспечивающих её открытие.

Во-вторых, хронаксиметрия мышц мягкого нёба, несмотря на свою неинвазивность и высокую информативность, используется ограниченно, а доступные международные данные носят фрагментарный характер и не учитывают возрастные особенности пациентов.

В-третьих, взаимосвязь иммунологических маркеров воспаления и функционального состояния нейромышечного аппарата мягкого нёба изучена недостаточно, что затрудняет понимание механизмов формирования и рецидивирования экссудативного среднего отита.

В-четвёртых, отсутствуют объективные критерии отбора пациентов для функциональных методов терапии, включая электромиостимуляцию мышц мягкого нёба, что ограничивает их клиническое применение.

В-пятых, недостаточно данных о пороговых значениях хронаксии, позволяющих диагностировать нейромышечную недостаточность мышцы, напрягающей мягкое нёбо, и прогнозировать эффективность функциональной реабилитации.

Наконец, рецидивирующий экссудативный средний отит остаётся формой заболевания, трудно поддающейся лечению, патогенез которого отличается от первичного течения и требует дифференцированного подхода.

Совокупность указанных факторов обосновывает необходимость проведения комплексного клинико-функционального и иммунологического исследования с использованием хронаксиметрии мышц мягкого нёба, объективной оценки функции слуховой трубы, анализа цитокинового профиля и изучения эффективности электромиостимуляции.

На основании анализа литературных данных можно сделать следующие выводы:

1. Экссудативный средний отит является мультифакторным заболеванием, в патогенезе которого участвуют иммунологические, анатомические и функциональные механизмы.

2. Дисфункция слуховой трубы является ведущим фактором развития ЭСО, при этом значимую роль играет состояние нейромышечного аппарата мягкого нёба.

3. Хронаксиметрия представляет собой перспективный и объективный метод оценки нейромышечной функции мягкого нёба и слуховой трубы, особенно значимый для диагностики рецидивирующих форм ЭСО.

4. Иммунологические механизмы, включая изменения уровней IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ , sIgA и IgE, оказывают существенное влияние на течение экссудативного среднего отита и его рецидивирование.

5. Существующие методы диагностики в основном выявляют последствия заболевания и недостаточно отражают первопричину — функциональное состояние слуховой трубы и мышц мягкого нёба.

6. Электромиостимуляция является перспективным методом функциональной реабилитации нейромышечного аппарата мягкого нёба при его функциональной недостаточности, однако требует объективных критериев отбора пациентов и оценки эффективности.

7. Наличие противоречивых и фрагментарных данных в литературе подтверждает необходимость комплексных исследований.

8. Проведение работы, сочетающей оценку иммунологического статуса, нейромышечного аппарата мягкого нёба и хронаксиметрии, является целесообразным и обосновано результатами научного поиска по отечественным и зарубежным литературным источниками.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных

Исследование проводилось в оториноларингологическом отделении для детей и в 1-м и 2-м оториноларингологических отделениях для взрослых ГБУ РО «ЦГБ им. Н.А. Семашко» в г. Ростове-на-Дону (ЦГБ) в период с 2021 по 2024 годы.

В исследование включены 248 человек: 123 пациента с диагнозом «экссудативный средний отит» (ЭСО), 61 пациент с диагнозом H66.0 (МКБ-10) «острый гнойный средний отит» и 64 практически здоровых лица, распределённые на три основные группы.

I группа — основная (n = 123), пациенты с диагнозом H65.9 (МКБ-10) «Экссудативный средний отит», дети и взрослые.

Внутри группы выделены две подгруппы:

IA подгруппа — пациенты с первичным ЭСО (заболевание возникло впервые);

IB подгруппа — пациенты с рецидивирующим экссудативным средним отитом (наличие 3 и более эпизодов ЭСО в течение последних 12 месяцев, включая случаи после ранее проведённого хирургического лечения).

Распределение по возрасту:

- дети 3-17 лет - 77 человек;
- взрослые 18-60 лет - 46 человек.

II группа - группа сравнения, 61 человек - пациенты с диагнозом H66.0 (МКБ-10) «Острый гнойный средний отит» (ОГСО):

- дети 3-17 лет - 30 человек;
- взрослые 18–60 лет - 31 человек.

III группа - контрольная, 61 человек - практически здоровые лица:

- дети 3-17 лет - 32 человека;
- взрослые 18-60 лет - 32 человека.

Распределение по полу и возрасту в группах представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Распределение взрослых пациентов по возрасту и полу в исследуемых группах

Группа	Количество N	Возраст M±m	Возраст Me	Мужчины n (%)	Женщины n (%)
Основная	46	39,54±2,35	34,5 [28-49]	22 (48 %)	24 (52 %)
Сравнения	31	38,82±3,37	36 [31-41]	4 (36 %)	7 (64 %)
Контрольная	32	44,06±4,55	39 [29-55]	9 (56 %)	7 (44 %)

Таблица 2 – Распределение детей по возрасту и полу в исследуемых группах

Группа	Количество (человек) N	Возраст (лет) M±m	Возраст (лет) Me	Мальчики n (%)	Девочки n (%)
Основная	77	6,23±0,37	5 [4-7]	50 (65 %)	27 (35 %)
Сравнения	30	4,89±0,73	4 [3-6]	16 (53 %)	14 (47 %)
Контрольная	32	7,20±0,86	7 [4-10]	19 (60 %)	13 (32 %)

Критерии включения для подгрупп IA (первичный ЭСО) и IB (рецидивирующий ЭСО):

- клинически подтверждённый диагноз ЭСО;
- признаки экссудата по данным отоскопии/отомикроскопии;
- возможность выполнения эндоскопии носоглотки и аудиологического обследования; Аудиологическое обследование проводилось с учётом возрастных особенностей пациентов. У детей в возрасте от 3 до 5 лет применялась импедансометрия, регистрация акустических рефлексов и объективные методы оценки слуха; тональная пороговая аудиометрия выполнялась у детей старше 5 лет.

- тимпанограмма типа В;
- возможность выполнения хронаксиметрии мышц мягкого нёба;
- информированное согласие.

Дополнительные критерии включения в подгруппу IB (рецидивирующий ЭСО):

- ≥ 3 эпизодов ЭСО за последние 12 месяцев;

- наличие экссудата после ранее перенесённого хирургического лечения (тимпанотомия, шунтирование барабанной полости).

Критерии исключения (для всех групп)

- острые респираторные инфекции, лихорадка любого происхождения на момент включения;
- анатомические аномалии среднего уха;
- сенсоневральная тугоухость;
- перенесённые операции на среднем ухе менее чем за 6 месяцев;
- выраженные неврологические нарушения мягкого нёба (парезы, параличи);
- системные заболевания соединительной ткани;
- отказ от участия.

Исследование соответствует Хельсинкской декларации (2013), одобрено локальным независимым этическим комитетом. От всех участников/законных представителей получено письменное информированное согласие.

Дизайн исследования схематически представлен на рисунке 2.

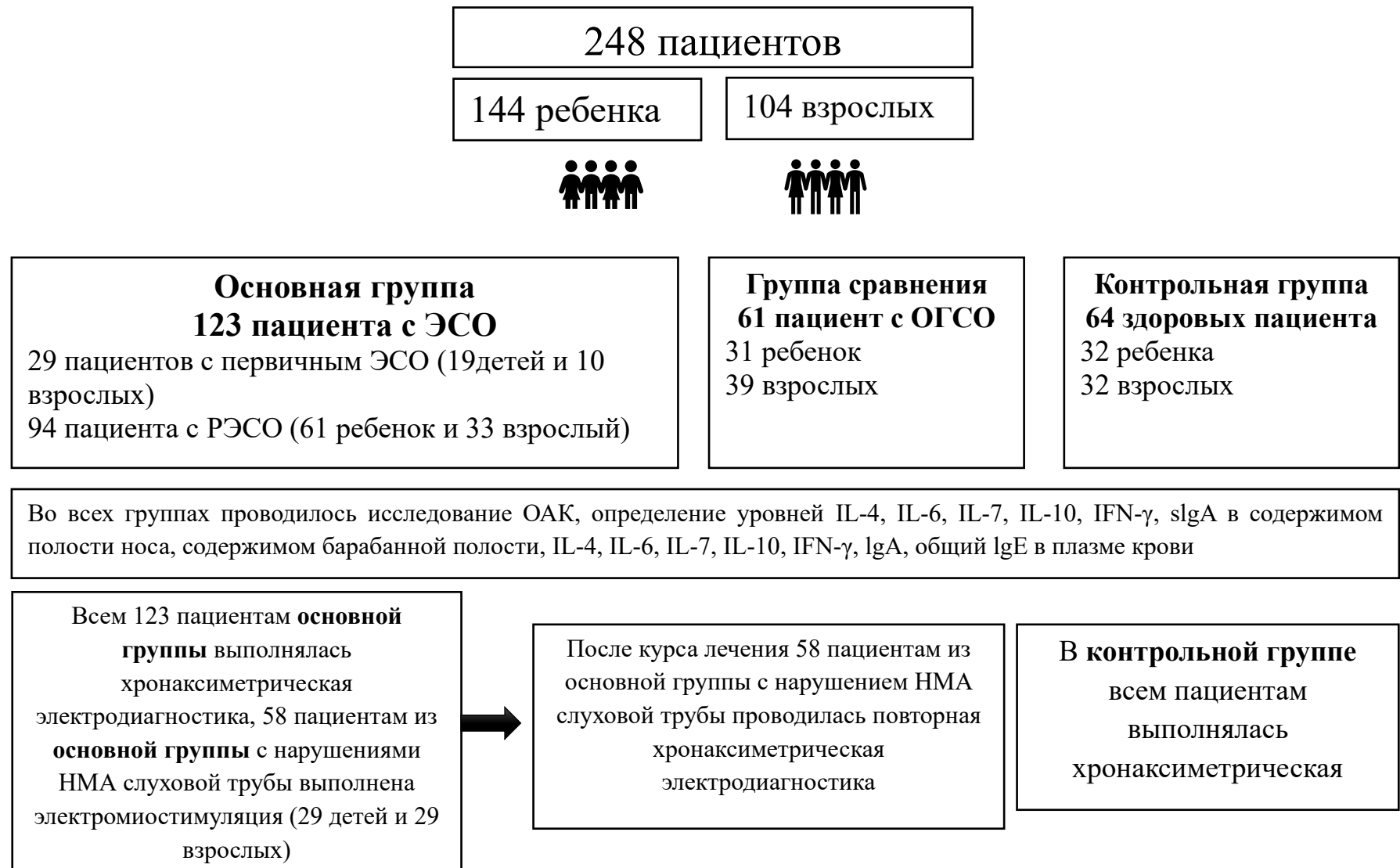


Рисунок 2 – Дизайн исследования

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические исследования

Всем пациентам проведено полное клиническое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза, осмотр, инструментальное исследование ЛОР органов, всем проводили эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки с помощью жестких эндоскопов фирмы «Karl Storz», отомикроскопическое исследование с помощью микроскопа Leica M320 и эндоскопов. При сборе анамнеза оценивали возраст детей и взрослых на момент исследования, тяжесть течения, длительность заболевания, частоту рецидивов, перенесенных заболеваний и наличия факторов риска [14].

Эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки выполнялось с использованием жёстких эндоскопов 2.7 и 4 мм, 0° и 30° (Karl Storz, Германия) [14]. Оценивали степень гипертрофии аденоидной ткани, состояние глоточного устья слуховой трубы, наличие воспалительных изменений слизистой, признаки тубарной дисфункции. При отомикроскопии оценивали цвет и прозрачность барабанной перепонки, наличие уровня жидкости или пузырьков воздуха, степень подвижности.

Аудиологическое обследование проводилось с использованием аудиологической системы Interacoustics AC40 и включало тональную пороговую аудиометрию в диапазоне 125–8000 Гц, определение воздушного и костного звукопроводения, оценку степени кондуктивной тугоухости. Обработку полученных данных проводили в соответствии с международной классификацией степеней тугоухости: I ст. - порог слышимости 26-40 дБ, II ст. - 41-55 дБ, III ст. - 56-70 дБ, IV ст. - 71-90 дБ и выше 91 дБ – глухота [6].

Слух исследовали до начала лечения, непосредственно после его завершения и через 3 месяца при динамическом наблюдении.

Тимпанометрия и акустическая рефлексометрия проводилась на импедансометре Interacoustics AT235. Регистрировали форму тимпанограммы (А, С, В), податливость барабанной перепонки, давление в среднем ухе, отсутствие/наличие акустических рефлексов.

Тимпанометрию проводили при колебании давления в наружном слуховом проходе от -400 до +200 мм водного столба при зондирующем тоне 226 Гц. Оценивали тип кривой в соответствии с классификацией Jerger (1970), величину давления, при котором определялась максимальная податливость, статическую податливость [29].

Для отомикроскопии и микрохирургии использовали хирургический микроскоп для ЛОР-операций Leica M320, Германия.

Компьютерная томография околоносовых пазух и височных костей проводилась на мультиспиральном томографе Siemens SOMATOM Definition AS. Исследовали степень пневматизации сосцевидного отростка, наличие жидкости в барабанной полости, состояние слуховых косточек и стенок среднего уха, состояние устья слуховой трубы.

2.2.2. Лабораторные исследования

Лабораторное обследование включало оценку системных и локальных иммунологических показателей, а также анализ клеточного состава слизистой оболочки полости носа.

Для оценки системного иммунного статуса у пациентов определяли концентрацию общего иммуноглобулина Е (IgE) и сывороточного иммуноглобулина А (IgA) в плазме крови. Забор венозной крови осуществляли натощак в утренние часы. Общий анализ крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XN-1000.

Определение концентраций общего IgE и сывороточного IgA проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с инструкциями производителей тест-систем.

Для характеристики состояния мукозального иммунитета исследовали концентрацию секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и цитокинов (IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IFN- γ) в локальных биологических средах.

Материалом для исследования служили:

- экссудат полости носа,
- смыв с аденоидной ткани,
- содержимое барабанной полости (при парацентезе или тимпаностомии).

Забор экссудата из полости носа осуществляли с использованием стерильной марлевой турунды, введённой в общий носовой ход на 5 минут; полученный материал отжимали в стерильный шприц и переносили в пробирку объёмом 1 мл [14].

Смыв с аденоидной ткани выполняли интраоперационно во время аденотомии путём орошения поверхности удалённой аденоидной ткани 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида с последующим сбором смывной жидкости в стерильную пробирку [127].

Содержимое барабанной полости получали интраоперационно при миринготомии или установке вентиляционной трубки методом аспирации в стерильную пробирку [128].

Пробы ставили на лёд, центрифугировали (3000–4000 g, 10–15 мин, 4 °C) [130], делили на аликвоты и хранили при –80 °C до исследования. Для ИФА использовали «сэндвич»-твердофазный метод (наборы «Вектор-Бест», Fine-Test); при подготовке образцов учитывали разведение (коррекция по общей белковой концентрации) и избегали повторных оттаиваний [131].

Концентрации IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IFN- γ , а также sIgA и общего IgE определяли методом «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем согласно инструкциям производителей (Таблица 3) [20].

Таблица 3 – Тест-системы для ИФА [20]

№№ п/п	Тестируемые цитокины и иммуноглобулины	Производитель
1.	Интерлейкин – 10- ИФА-Бест А-8774	«Вектор-Бест» (Новосибирск)
2.	Интерлейкин – 4- ИФА-Бест А-8754	«Вектор-Бест» (Новосибирск)
3.	Интерлейкин – 6- ИФА-Бест А-8768	«Вектор-Бест» (Новосибирск)
4.	Интерферон-гамма- ИФА-Бест А- 8752	«Вектор-Бест» (Новосибирск)
5.	Интерлейкин – 7 Fine-Test	Hubei,China
6.	Иммуноглобулин А секреторный- ИФА-Бест А 8668	«Вектор-Бест» (Новосибирск)
7.	Иммуноглобулин Е общий- ИФА- Бест А 8660	«Вектор-Бест» (Новосибирск)

Метод определения основан на «сэндвич» варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к соответствующим цитокинам и иммуноглобулинам.

На первой стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами. Имеющиеся в образцах цитокины связывались с иммобилизованными антителами и взаимодействовали при инкубации с конъюгатом №1 (антитела к цитокинам, иммуноглобулинам). На третьей стадии связавшийся конъюгат №1 взаимодействовал при инкубации с конъюгатом №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена).

Количество связавшегося конъюгата № 2 определяли цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Интенсивность желтого окрашивания была пропорциональна концентрации содержащегося в образце цитокина. Измерение

оптической плотности проводили через 2–3 мин после остановки реакции с помощью спектрофотометра Thermo scientific Multiscan FC в двухволновом режиме: основной фильтр $\lambda = 450$ нм, референс-фильтр – в диапазоне $\lambda = 620–655$ нм. Определение концентрации в контрольном образце и анализируемых образцах проводили по калибровочному графику. Для этого на оси ординат отмечали среднее значение анализируемого образца. Далее проводили прямую линию, параллельно оси абсцисс, до пересечения с калибровочным графиком. От точки пересечения опускали перпендикуляр на ось абсцисс. По полученной точке пересечения определяли значение концентрации цитокина в образце [20].

Риноцитограмма проводилась световой микроскопией ($\times 400$) на микроскопе Micros MC50. Биоматериалом для исследования служил мазок из полости носа. До обследования прекращали использование кортикостероидных капель и спреев. Для извлечения назального секрета использовали ватная палочка, смоченная дистиллированной водой. После этого секрет наносится на предметное стекло и высушивается при комнатной температуре. Мазки фиксируются в метаноле или парах формалина и окрашиваются по Романовскому-Гимзе. После высушивания отпечатки назального секрета исследуются под электронным микроскопом [22].

В препарате подсчитывается 200–400 клеток с определением их типа. Выясняется процентное соотношение нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, лимфоцитов, моноцитов, эпителиальных клеток, изучается морфология клеточных элементов. Оценивается наличие деструктивных изменений цитоплазмы или ядра, дегрануляции эозинофильных клеток, плазматизации лимфоцитов, признаков фагоцитоза в нейтрофилах [22].

С помощью риноцитограммы можно оценить не только мигрирующие в назальный секрет клетки крови, но и клетки эпителия слизистой оболочки, характер микрофлоры (кокки или палочки, грамположительные бактерии или грамотрицательные, плесневые или дрожжеподобные элементы). Кроме того, субъективно оценивается слизь: визуально она напоминает вуалеподобный фон. Если этот фон занимает до 30% площади, то количество слизи расценивается как незначительное, если от 30 до 60% – умеренное, более 60% – выраженное [22, 23].

Данные о нормальных показателях риноцитогаммы формируются на основании проведенных исследований и могут несколько отличаться в зависимости от методологии и других факторов. У взрослых здоровых людей практически половину клеток носового секрета (около 47%) составляют нейтрофилы, 33% приходится на цилиндрический эпителий, 15% на цитоплазму плоского эпителия. Иммунокомпетентные клетки, такие как лимфоциты и эозинофилы, часто не обнаруживаются или присутствуют в незначительном количестве (относительное количество этих клеточных элементов часто не превышает 1%) [24, 60, 132].

2.2.3. Электрофизиологические исследования нейромышечного аппарата слуховой трубы

Метод хронаксиметрической электродиагностики позволяет определить нарушение работы нейромышечного аппарата слуховой трубы, и реализуется с помощью аппарата «Магنون-29Д», разрешенного к лечебному применению Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития и включенного в реестр изделий медицинской техники (регистрационное удостоверение №ФСР 2010\09150 от 02.11.2010г), производства ООО «Магنون» (г. Екатеринбург, Россия).

Пациенту в положении сидя накладываются электроды, активный электрод (катод) вмонтирован в ручной держатель с кнопочным прерывателем, который покрыт марлевой прокладкой, смоченной физиологическим раствором. Катод помещается в полость рта в области проекции крючковидного отростка, в переходе твердого в мягкое небо. Пассивный электрод (анод) располагается в области задней поверхности шеи, в проекции С1-С2 [133, 134].

Основным моментом хронаксиметрической электродиагностики является определение величины реобазы (пороговой силы тока, при которой наступает мышечное сокращение) и хронаксии [2].

Хронаксия (время возбуждения) – минимальная длительность импульса тока прямоугольной формы, необходимая для получения минимального сокращения исследуемой мышцы при силе тока, равной двум реобазам.

Исследование происходит в несколько этапов:

- 1 – определение реобазы;
- 2 – построение кривой «сила - длительность»;
- 3 – нахождение величины хронаксии, являющейся решающим звеном в установлении степени денервационных изменений нейромышечного аппарата [2, 135].

В связи с отсутствием общепринятых норм нами были определены собственные нормативные значения, основанные на анализе контрольной группы, включающей здоровых испытуемых без признаков дисфункции слуховой трубы. Полученные в контрольной выборке показатели хронаксии характеризовались стабильными низкими значениями, соответствующими диапазону, типичному для мышц с сохранённой иннервацией и нормальной возбудимостью [136, 137, 138].

2.3. Статистический анализ полученных результатов

Создание базы данных, включающей количественные и качественные показатели исследуемых параметров, проведено с помощью табличного процессора Microsoft Excel 2016. Статистический анализ данных проводился с помощью программного пакета Statistica 12, разработанный компанией StatSoft (США) и программ MedCalc (Software Ltd., Бельгия). Количественные данные представлены по каждому показателю в формате выборочного среднего значения с указанием его стандартной ошибки, медианы распределения с указанием нижней и верхней квартилей, минимального и максимального значений и коэффициента вариации. Значимость различия количественных показателей в исследуемых группах была оценена с помощью методов непараметрической статистики. Был проведен попарный сравнительный анализ с использованием критерия Вилкоксона

и Манна-Уитни для независимых переменных с уровнем значимости $p \leq 0,05$. Для анализа качественных показателей использовался частотный анализ с указанием абсолютных и относительных (в %) значений [12]. Наличие дискриминирующих особенностей переменных определяли по критерию Уилкса – Лямбда, частной Лямбда Уилкса и значению F-статистики. Чем меньше значение критерия Уилкса – Лямбда и больше величина частной Лямбда Уилкса и F-статистики, тем выше дискриминантная мощность показателя [14]. Кластерный анализ типов воспалительных реакций (метод k-means и иерархическая кластеризация по Уорду), ROC-анализ для оценки диагностической значимости IL-7 и уровня хронаксии.

Дополнительно оценивалась нормальность распределения количественных признаков тестами Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для группового сравнения множественных переменных применялась однофакторная дисперсионная модель (ANOVA) с последующим сравнением средних значений и расчётом F-статистики. В анализ динамики включён расчёт размера эффекта (effect size r) для оценки клинической выраженности изменений. Визуализация данных выполнялась в виде box-plot-диаграмм для представления распределения параметров в выборках.

Все переменные, включенные в статистическую модель, имели статистически значимое влияние на определение типов воспалительных реакций при ЭСО [14, 139].

ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В главе представлены результаты клинико-функционального обследования пациентов с первичным и рецидивирующим экссудативным средним отитом, а также оценка эффективности разработанного метода электромиостимуляции мышц мягкого нёба и слуховой трубы.

3.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

В исследование были включены пациенты детского и взрослого возраста с первично диагностированным и рецидивирующим экссудативным средним отитом, проходившие обследование и лечение в оториноларингологических отделениях ГБУ РО «ЦГБ им. Н. А. Семашко» в период с 2021 по 2024 год.

Всего в основную группу вошли 123 пациента с диагнозом экссудативного среднего отита, из них 77 детей в возрасте от 3 до 17 лет и 46 взрослых в возрасте от 18 до 60 лет. В зависимости от клинического течения заболевания пациенты были распределены на подгруппы первичного и рецидивирующего ЭСО.

У детей преобладало рецидивирующее течение заболевания: у 43 пациентов регистрировались 3 эпизода ЭСО в течение 12 месяцев, у 51 – 4 и более эпизодов.

У части пациентов экссудат сохранялся или рецидивировал даже после ранее проведённого хирургического лечения, включая аденотомию и шунтирование барабанной полости.

Во взрослой группе (n = 46) рецидивирующий ЭСО диагностирован у 33 пациентов. Из них у 15 пациентов регистрировались 3 эпизода заболевания в год, у 18 – 4 и более эпизодов.

Аллергологический анамнез был отягощён у 32% взрослых пациентов и 43% детей.

У всех пациентов основной группы регистрировались типичные клинические проявления ЭСО, включающие снижение слуха, ощущение заложенности уха, аутофонию, у детей также эпизоды оталгии.

По данным импедансометрии у всех пациентов до начала лечения определялась тимпанограмма типа В.

При эндоскопическом исследовании носоглотки у большинства детей с первичным ЭСО выявлялась гипертрофия аденоидной ткани II–III степени. Все дети с рецидивирующим течением ЭСО ранее перенесли аденотомию, при этом у них сохранялись признаки хронического воспалительного процесса в носоглотке (условия включения в выборку).

При отоскопии у всех пациентов определялись признаки экссудативного среднего отита: тусклая или втянутая барабанная перепонка, снижение её подвижности, наличие уровня жидкости или пузырьков воздуха. По данным импедансометрии у 100% пациентов регистрировалась тимпанограмма типа В, отсутствие акустического рефлекса.

Аудиологическое обследование выявляло кондуктивную тугоухость I–II степени, преимущественно двустороннего характера у детей и одностороннего у взрослых пациентов.

Во взрослой группе преобладали пациенты с длительным и рецидивирующим течением экссудативного среднего отита. У большинства взрослых отмечалось от 3 до 4 и более эпизодов заболевания в течение года, при этом ранее проводимая стандартная консервативная терапия носила временный или недостаточный эффект.

Таким образом, клиническая характеристика обследованных пациентов свидетельствует о высокой распространённости сопутствующей патологии носоглотки и аллергических состояний как у детей, так и у взрослых. Для рецидивирующих форм экссудативного среднего отита характерно сочетание воспалительных, иммунологических и функциональных факторов, а также недостаточность активного тубарного механизма.

В связи с этим следующим этапом настоящего исследования явилась объективная функциональная оценка нейромышечного аппарата мягкого нёба и слуховой трубы с использованием хронаксиметрической электродиагностики, направленная на выявление степени нейромышечной недостаточности, её диагностическую значимость при различных клинических формах экссудативного среднего отита, а также определение пороговых значений хронаксии, имеющих клиническое и прогностическое значение.

3.2. Диагностика нарушений нейромышечного аппарата слуховой трубы

Для определения нормативных значений хронаксии нейромышечного аппарата мягкого неба и слуховой трубы, нарушение функции которых общепризнано в патогенезе экссудативного среднего отита (ЭСО), была обследована контрольная группа, включавшая 64 здоровых пациента без признаков заболеваний носоглотки и других отделов, патологии среднего уха и нарушений вентиляционной функции слуховой трубы [54]. Для повышения воспроизводимости данных, измерения выполнялись в одинаковых условиях (время суток, температура помещения, положение пациента).

Хронаксиметрическое исследование проводилось с использованием аппарата «Магнон-29Д», Екатеринбург. Метод позволял количественно оценить электрическую возбудимость мышц мягкого неба.

Мышцы мягкого неба играют ключевую роль в активном открытии слуховой трубы [141]. Особенно важно, что электростимуляция может не только усиливать активность мышц мягкого неба, но и улучшать синхронизацию её работы с другими мышцами во время глотания, что повышает эффективность вентиляции среднего уха [114]. Электрическое воздействие на мышцы, возможно, увеличит анатомо-физиологическую способность слуховой трубы к физиологическому открытию.

Техника выполнения исследования заключалась в том, что активный электрод устанавливался трансорально в области перехода твердого в мягкое небо, в

проекции крючка крыловидного отростка, а индифферентный электрод размещался в области шеи (С1–С2). Точка расположения активного электрода обусловлена поверхностным расположением сухожилий мышц мягкого неба и слуховой трубы.

Схема расположения электродов представлена на рисунке 3.

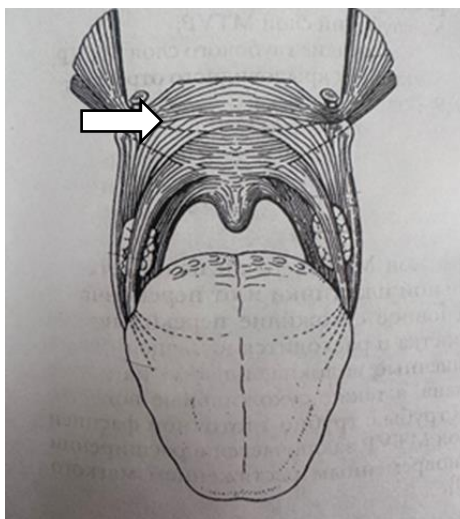


Рисунок 3 – Схема функциональной анатомии мышц мягкого нёба и слуховой трубы (Бобошко М.Ю. и Савенко И.В., 2014). Стрелкой показано место наложения электродов

Далее подавались одиночные прямоугольные импульсы амплитудой 1–10 мА и длительностью 0,1–5,0 мс с регистрацией минимальной длительности импульса, вызывающей пороговое мышечное сокращение при силе тока, равной двум реобазам (хронаксия). Каждое измерение выполняли трижды с последующим усреднением; допустимое расхождение между повторами – не более 10%.

Результаты исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели хронаксии мышц мягкого неба у здоровых людей

Показатель	Статистический показатель	Хронаксия, мс
Группа Взрослые n - 32	М±m	0.66±0,17
	Медиана	0.68
	Минимум-максимум	0.50-0,80
	Нижняя- верхняя квартиль	0.566–0.794
	Коэфф. Вариации	19,1

Продолжение Таблицы 4

Дети n - 32	M±m	0.67±0,19
	Медиана	0.60
	Минимум-максимум	0,40-1,00
	Нижняя- верхняя квартиль	0.536–0.797
	Коэфф. Вариации	29,9

Для установления возрастных нормативов хронаксии мышц мягкого неба, были сформированы две контрольные подгруппы: дети (n=32) и взрослые (n=32). Исследование проводилось по единому протоколу регистрации и стимуляции.

Полученные нормативные значения, у детей от 0,4 мс до 1 мс, у взрослых от 0,5 мс до 0,8 мс, могут рассматриваться как функциональный эталон, характеризующий нормальную способность мышц к возбуждению при стандартной электрической стимуляции и обеспечивающий объективную основу для диагностики нарушений тубарного механизма (Рисунок 4).

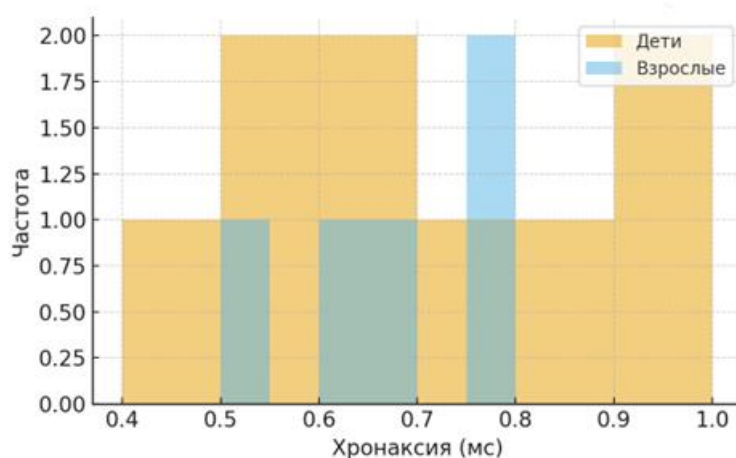


Рисунок 4 – Показатели хронаксии в контрольной группе детей и взрослых

Распределение хронаксии в контрольной группе близко к нормальным показателям хронаксии для мелких скелетных мышц, что позволяет применять данные нормативы для последующего статистического сравнения с клиническими группами и оценки степени отклонений электрической возбудимости мышц у пациентов с дисфункцией слуховой трубы и экссудативным средним отитом.

После определения нормы показателей хронаксии у здоровых людей было произведено исследование пациентов с первично диагностированным и рецидивирующим ЭСО в возрасте от детского до взрослого. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Регистрируемая хронаксия отражала функциональное состояние мышц: чем выше хронаксия, тем выраженнее дефицит нейромышечного аппарата слуховой трубы.

С помощью методов непараметрической статистики была произведена сравнительная оценка количественных показателей результатов хронасиметрической электродиагностики нейромышечного аппарата слуховой трубы у пациентов с первично диагностированным ЭСО и рецидивирующим ЭСО. Был проведен попарный сравнительный анализ с использованием критерия Вилкоксона, Манна-Уитни для независимых переменных с уровнем значимости $p \leq 0,05$ (Таблица 5). Для анализа качественных показателей использовался частотный анализ с указанием абсолютных и относительных (в %) значений [12].

Таблица 5 – Показатели хронаксии у пациентов с первичным ЭСО и пациентов с рецидивом ЭСО для взрослых и детей

Показатель Группа	Статистический показатель	Хронаксия, мс Первичные ЭСО	Хронаксия, мс Рецидивирующие ЭСО	p-уровень (U)
Взрослые n -43	M±m	2,94±0,19	4,97±0,18	0,0004
	Медиана	3,20	4,80	
	Минимум- максимум	1,80- 4,20	4,60-5,70	
	Нижняя- верхняя квартиль	2,20-3,50	4,60-5,30	
	Коэфф. вариации	26,17	8,97	
Дети n-80	M±m	2,25±0,14	5,30±0,33	0,0001
	Медиана	2,40	5,30	
	Минимум- максимум	1,40-2,80	2,90-6,80	
	Нижняя- верхняя квартиль	1,90-2,60	4,80-6,20	
	Коэфф. вариации	19,87	20,48	
Примечание: p – достоверность различий по критерию Манна-Уитни, жирным шрифтом выделены значения p-уровня, соответствующие значимому различию сравниваемых показателей.				

Сравнительный анализ показателей у пациентов с различными формами экссудативного среднего отита свидетельствовал о следующем:

- при первичном ЭСО хронаксия увеличивалась, но не превышала 2,25 мс,
- при рецидивирующем ЭСО наблюдалось выраженное повышение хронаксии — от 4,3 мс и выше, что отражало значимое снижение функциональной активности нейромышечного аппарата мышц мягкого неба и слуховой трубы (Рисунок 5).

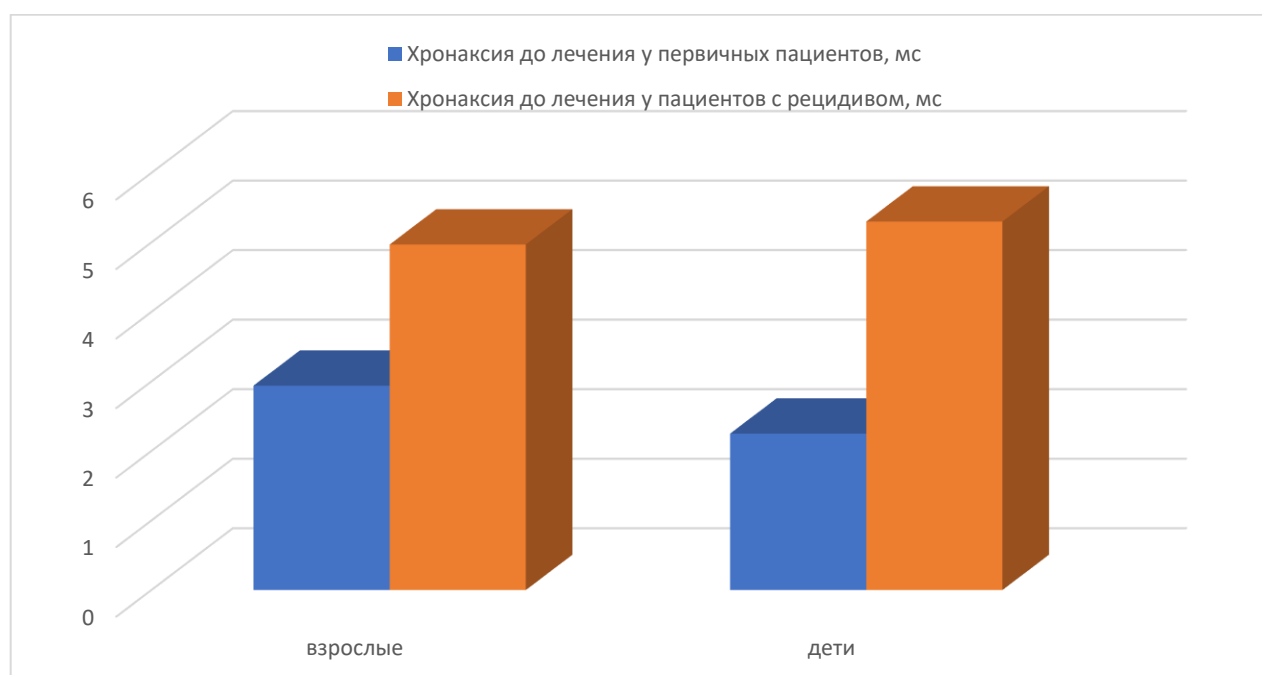


Рисунок 5 – Показатели хронаксии у пациентов с первичным ЭСО и пациентов с рецидивом ЭСО для взрослых и детей

При этом диапазон 2,25–4,3 мс может рассматриваться как зона пограничных значений, соответствующих умеренным нарушениям нейромышечного аппарата и требующих дополнительной клинико-функциональной оценки.

Для количественной оценки диагностической значимости хронаксиметрии в дифференциации лёгкого и выраженного нарушения нейромышечного аппарата мягкого неба и слуховой трубы был проведён ROC-анализ с расчётом площади под кривой (AUC), чувствительности и специфичности для различных пороговых значений хронаксии.

В анализ включены данные пациентов с односторонним и двусторонним экссудативным средним отитом:

- группа лёгкого нарушения нейромышечного аппарата слуховой трубы (ЭСО),
- группа выраженного нарушения нейромышечного аппарата мышц мягкого неба (рецидивирующий ЭСО – РЭСО).

В качестве диагностического показателя использовалась величина хронаксии мышц мягкого неба. Классификационная переменная определялась по клиническому диагнозу: ЭСО (0) либо РЭСО (1) (Рисунок 6).

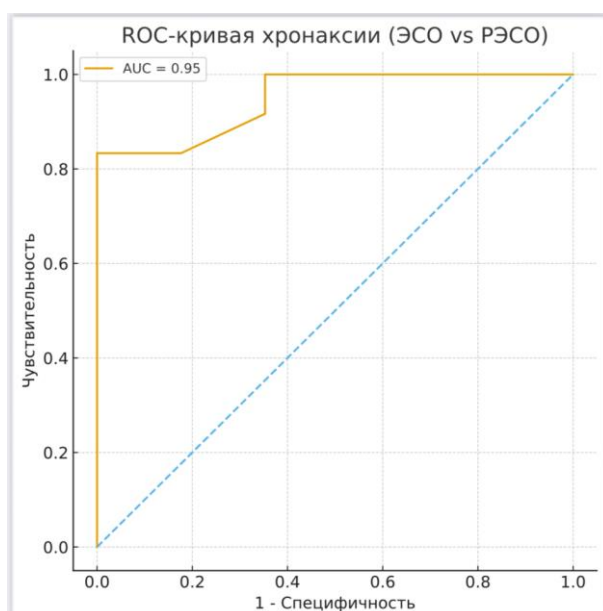


Рисунок 6 – ROC-кривая хронаксии нейромышечного аппарата мягкого неба и слуховой трубы при первичном ЭСО и рецидивирующем ЭСО

Построенная ROC-кривая продемонстрировала высокую диагностическую способность хронаксиметрии. Значение площади под ROC-кривой составило: **AUC = 0.95**.

Полученный показатель свидетельствует о высокой информативности метода, способствующего высокой степени дифференциации нарушений нейромышечного аппарата мышц мягкого неба и слуховой трубы.

Отдельно была рассчитана диагностическая эффективность порогового значения хронаксии 1,0 мс, что показало чувствительность = 1.00 (100%). Все

пациенты с выраженным нарушением (РЭСО) имели хронаксию > 1 мс, специфичность = 0.00 (0%), почти все пациенты с лёгким нарушением (ЭСО) также имели хронаксию > 1 мс. Это означает, что порог 1 мс является слишком низким и не позволяет различать выраженность нарушения. Он может служить лишь индикатором наличия любого нарушения нейромышечного аппарата мышц мягкого неба и слуховой трубы, но не его степени.

Для определения лучшего диагностического разделяющего значения был рассчитан индекс Юдена ($Youden J = Sensitivity + Specificity - 1$) для всех порогов ROC-кривой. Максимальное значение индекса Юдена получено при пороге 4.3 мс

Из этого можно сделать вывод, что значение хронаксии > 4.3 мс говорит о выраженном нарушении нейромышечного аппарата мышц мягкого неба и слуховой трубы - вероятность рецидивирующего ЭСО высокая, а значение хронаксии ≤ 4.3 мс показывает лёгкое нарушение нейромышечного аппарата мышц мягкого неба и слуховой трубы - характерно для первичного ЭСО.

Таким образом, полученные в исследовании пороговые значения хронаксии от 2,25 мс для первично диагностированного ЭСО и пороговые значения от 4,3 мс и выше для рецидивирующего ЭСО, являются эмпирически обоснованными и опираются на объективные данные, полученные при обследовании пациентов с первичным и рецидивирующим ЭСО и здоровых лиц. Указанные пороги обладают клинической значимостью и позволяют надёжно дифференцировать степень нарушения нейромышечного аппарата слуховой трубы в рамках используемой методики хронаксиметрии.

3.3. Способ лечения нарушений нейромышечного аппарата слуховой трубы

Пациентам с хронаксией выше 2,25 мс выполнялась электромиостимуляция мышц мягкого неба, участвующих в открытии слуховой трубы.

Воздействие осуществляют низкочастотным импульсным током экспоненциальной формы с частотой следования импульсов 70 Гц, временем

воздействия (T1) и временем паузы (T2) по 10 с каждое, канала 1 аппарата для физиотерапии «Магنون-29Д», производства фирмы «Магنون» (Россия), работающего в режимах «Видеоимпульс», «Временная манипуляция», при этом активный электрод аппарата устанавливают трансоральным доступом на стороне поражения в области перехода твердого в мягкое небо, в точке проекции крючка крыловидного отростка большого, индифферентный электрод - на задней поверхности его шеи в проекции C1 - C2, длительность воздействия на каждую сторону 60 секунд, амплитуда выходного тока (I) на пике импульса от 1,0мА до 25 мА, курс лечения 3-10 процедур в зависимости от показателей хронаксиметрической электродиагностики мышц мягкого неба и слуховой трубы [37].

Метод хорошо переносился, побочные эффекты не отмечались.

Практическая реализуемость предложенного способа иллюстрируется следующими примерами из клинической практики.

Пример 1. Пациент К., 30 лет, поступила в оториноларингологическое отделение для взрослых ГБОУ РО «ЦГБ им Н.А. Семашко в г. Ростове-на-Дону» с жалобами на снижение слуха слева, кашель. Из анамнеза выяснено, что левостороннее снижение слуха возникло после перенесенной ОРВИ и беспокоило в течение трех недель. При проведении тональной пороговой аудиометрии и импедансометрии и хронаксиметрической электродиагностики НМА слуховой трубы слева было получено кондуктивное снижение слуха слева, тимпанограмма тип В слева, значение хронаксии – 3,2 мс [37].

При поступлении в оториноларингологическое отделение для взрослых установлен диагноз - левосторонний экссудативный средний отит. Проведено лечение пациента К. адекватное степени тяжести ЭСО с применением электростимуляции по схеме: первая процедура: $I = 1,0\text{мА}$, $t = 10\text{мс}$, $t_{\text{пр}} = 60\text{ с}$, вторая процедура: $I = 5,0\text{мА}$, $t = 15\text{мс}$, $t_{\text{пр}} = 60\text{ с}$, третья процедура: $I = 10,0\text{ мА}$, $t = 20\text{ мс}$, $t_{\text{пр}} = 60\text{ с}$. Пациенту К. после пройденного курса лечения была выполнена контрольная тональная пороговая аудиометрия и импедансометрия и хронаксиметрической электродиагностики НМА слуховой трубы получены

нормальные значения аудиометрии, тимпанограмма тип А, значение хронаксии - 0,9 мс. Пациент К. выписан на 5 день с выздоровлением [37].

Результат лечения пациента К. с восстановлением слуховой функции до нормальных показателей по результатам тональной пороговой аудиометрии – нормализация порогов слуха, импедансометрии - тимпанограмма типа А, снижение значения хронаксии НМА слуховой трубы до 0,9мс подтвердил эффективность лечения ЭСО.

Пример 2. Пациент П., 13 лет, поступил в оториноларингологическое отделение для детей ГБОУ РО «ЦГБ им Н.А. Семашко в г. Ростове-на-Дону» с жалобами, на двустороннее снижение слуха. Из анамнеза выяснено, что ребёнок болел ранее экссудативным средним отитом и перенес в возрасте 6 лет двустороннее шунтирование барабанной полости, аденотомию. При поступлении в оториноларингологическое отделение для детей была проведена тональная пороговая аудиометрия и импедансометрия и хронаксиметрическая электродиагностика НМА слуховой трубы – кондуктивное снижение слуха с двух сторон, тимпанограмма тип В с двух сторон, отсутствие акустических рефлексов, значение хронаксии НМА слуховой трубы – 6,3 мс справа и 5,9 мс слева, что свидетельствовало о двусторонней тугоухости и нарушении функции слуховой трубы. Установлен диагноз - экссудативный средний отит с двух сторон.

Пациенту П. было назначено адекватное степени тяжести ЭСО лечение по схеме первая процедура: $I = 1,0\text{мА}$, $t = 10\text{мс}$, $t_{\text{пр}} = 60\text{с}$, вторая процедура: $I = 5,0\text{мА}$, $t = 15\text{мс}$, $t_{\text{пр}} = 60\text{с}$, третья процедура: $I = 10,0\text{мА}$, $t = 20\text{мс}$, $t_{\text{пр}} = 60\text{с}$, четвертая процедура: $I = 15,0\text{мА}$, $t = 25\text{мс}$, $t_{\text{пр}} = 100\text{с}$, пятая процедура: $I = 20,0\text{мА}$, $t = 30\text{мс}$, $t_{\text{пр}} = 140\text{с}$. По окончании курса лечения выполнена контрольная тональная пороговая аудиометрия и импедансометрия, хронаксиметрическая электродиагностика НМА слуховой трубы и получены нормальные значения аудиометрии и тимпанограмма тип А с двух сторон, снижение значений хронаксии НМА слуховой трубы до 1,5 мс справа и 0,89 слева [37]. Больной выписан из отделения с выздоровлением.

Результат лечения пациента П. с восстановлением слуховой функции до нормальных показателей по результатам тональной пороговой аудиометрии, импедансометрии и хронаксиметрической электродиагностики НМА слуховой трубы и полученных нормализации порогов слуха, тимпанограмме типа А, хронаксию НМА слуховой трубы 1,5 мс слева, 0,89 мс справа подтвердил эффективность лечения ЭСО.

Полученные результаты хронаксиметрической электродиагностики подтвердили наличие выраженных функциональных нарушений нейромышечного аппарата мягкого нёба и слуховой трубы у пациентов с экссудативным средним отитом, особенно при его рецидивирующем течении. Установленные пороговые значения хронаксии позволили объективизировать степень нейромышечной недостаточности и определить группу пациентов, нуждающихся в направленной функциональной коррекции выявленных нарушений.

В связи с этим следующим этапом исследования явилось изучение клинической эффективности разработанного метода электромиостимуляции мышц мягкого нёба и слуховой трубы, а также оценка динамики функциональных, аудиологических и инструментальных показателей в процессе лечения.

3.4. Изменение клинико-функциональных показателей после лечения

С помощью методов непараметрической статистики была произведена сравнительная оценка количественных показателей результатов хронаксиметрической электродиагностики нейромышечного аппарата мышц мягкого неба и слуховой трубы до и после лечения ее нарушения у пациентов с ЭСО с помощью метода электростимуляции.

Был проведен попарный сравнительный анализ с использованием парного теста Вилкоксона для оценки динамики хронаксии до и после лечения, U-критерия Манна-Уитни для независимых переменных с уровнем значимости $p \leq 0,05$ (Таблица 6) [12].

Для анализа качественных показателей использовался частотный анализ с указанием абсолютных и относительных (в %) значений.

Таблица 6 – Показатели хронаксии взрослых пациентов и детей до лечения и после лечения электростимуляцией нейромышечного аппарата слуховой трубы

Показатель Группа	Статистический показатель	Хронаксия до лечения, мс	Хронаксия после лечения, мс	р- уровень (U)
Взрослые (n=29)	M±m	3,78±0,22	1,31±0,26	<0,0001
	Медиана	3,60	0,70	
	Минимум- максимум	1,80- 5,70	0,34-4,90	
	Нижняя- верхняя квартиль	2,80-4,70	0,50-1,00	
	Коэфф. Вариации	31,83	105,41	
Дети (n=29)	M±m	3,81±0,28	1,50±0,23	<0,0001
	Медиана	3,80	0,90	
	Минимум- максимум	1,40-6,80	0,40-4,70	
	Нижняя- верхняя квартиль	2,60-4,90	0,60-2,50	
	Коэфф. вариации	39,97	82,10	
Примечание: р – достоверность различий по критерию Вилкоксона, жирным шрифтом выделены значения р-уровня, соответствующие значимому различию сравниваемых показателей.				

У пациентов после курса электростимуляции по результатам анализа отмечалось снижение хронаксии (Рисунок 7), улучшение вентиляционной функции слуховой трубы по данным тимпанометрии, уменьшение выраженности клинических симптомов (Таблица 7).

Таблица 7 – Динамика клинических и функциональных показателей до и после лечения

Показатель	Взрослые: до лечения	Взрослые: после лечения	Дети: до лечения	Дети: после лечения
Хронаксия — М, мс	3,60 [3,20–4,70]	3,60 [3,20–4,70]	3,60 [3,20–4,70]	3,60 [3,20–4,70]
Тимпанограмма	Тип В у 29 (100%)	Тип А — 19 (65,5%), Тип С — 10 (34,5%)	Тип В у 29 (100%)	Тип А у 25 (86,2%), Тип С – 4 (13,8%)
Снижение слуха	29 (100%)	0 (0%)	29 (100%)	0 (0%)
Аутофония	29 (100%)	0 (0%)	29 (100%)	0 (0%)
Оталгия	—	—	29 (100%)	0 (0%)
Нормализация функции слуховой трубы	—	100%	—	100%

У детей после лечения преобладала тимпанограмма типа А, что свидетельствовало о восстановлении вентиляционной функции среднего уха.

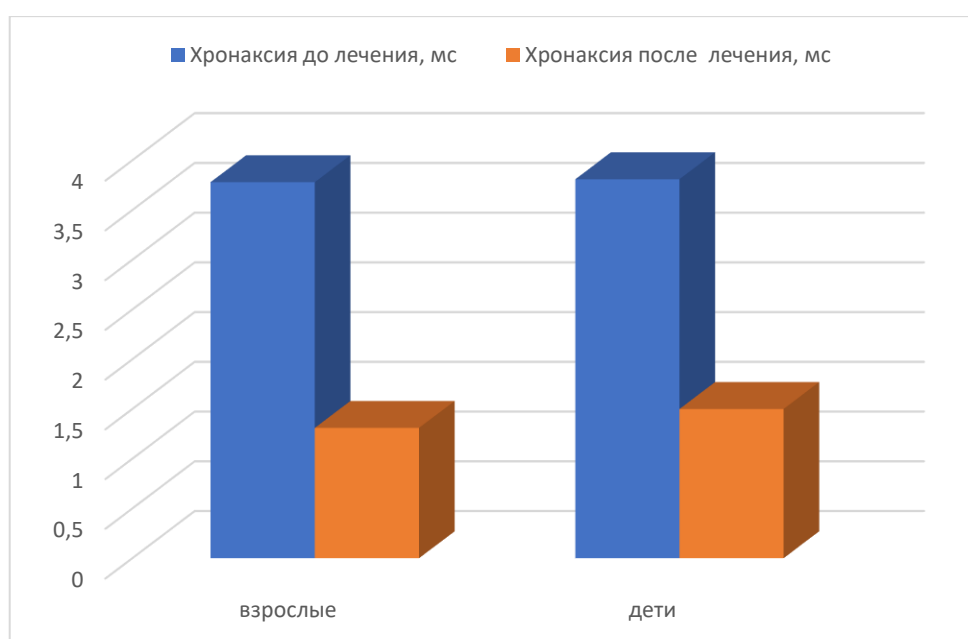


Рисунок 7 – Показатели хронаксии взрослых пациентов и детей до лечения и после лечения электромиостимуляцией мышц глотки и слуховой трубы

Для наглядности различий между исследуемыми группами была построена boxplot-диаграмма, отражающая распределение значений хронаксии у взрослых и детей до и после лечения. Диаграмма демонстрирует существенное снижение медианных значений хронаксии, а также уменьшение межквартильного размаха, что отражает нормализацию функции мышц, открывающих слуховую трубу.

На рисунке 8 представлены результаты сравнения хронаксии у взрослых пациентов до и после проведения курса электростимуляции. Boxplot-график демонстрирует выраженное снижение медианных значений хронаксии после лечения, а также уменьшение межквартильного размаха, что отражает как общее улучшение функционального состояния нейромышечного аппарата мягкого неба и слуховой трубы, так и снижение вариабельности показателя среди пациентов данной группы. Снижение верхних и нижних усов диаграммы указывает на уменьшение диапазона экстремальных значений, что подтверждает общую тенденцию к нормализации физиологической реакции.

На рисунке 9 визуализирована динамика хронаксии у детей методом boxplot. После лечения отмечается отчётливое уменьшение медианного значения хронаксии и сужение межквартильного размаха, что свидетельствует о стабилизации функции нейромышечного аппарата мышц мягкого неба и слуховой трубы в детской группе.

В отличие от взрослых, у детей диапазон значений до лечения был более вариабельным, однако после курса терапии наблюдается значительное уменьшение разброса, что отражает выраженный и более однородный терапевтический эффект.

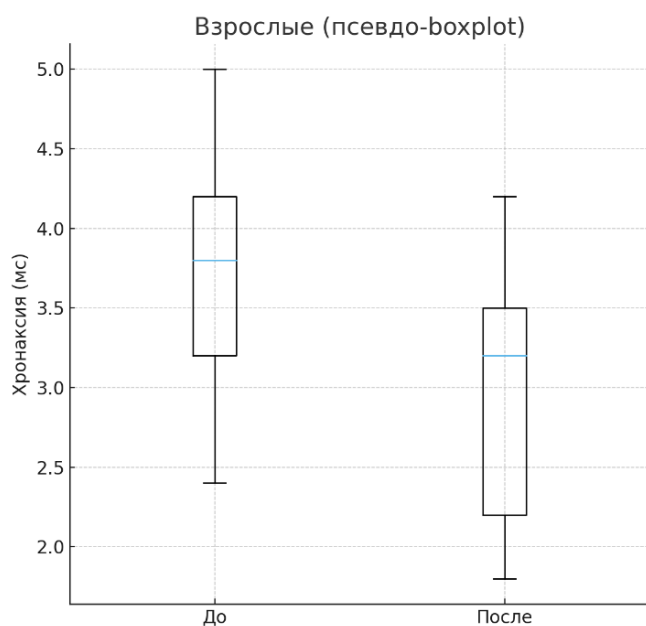


Рисунок 8 – Boxplot хронаксии у взрослых до и после лечения

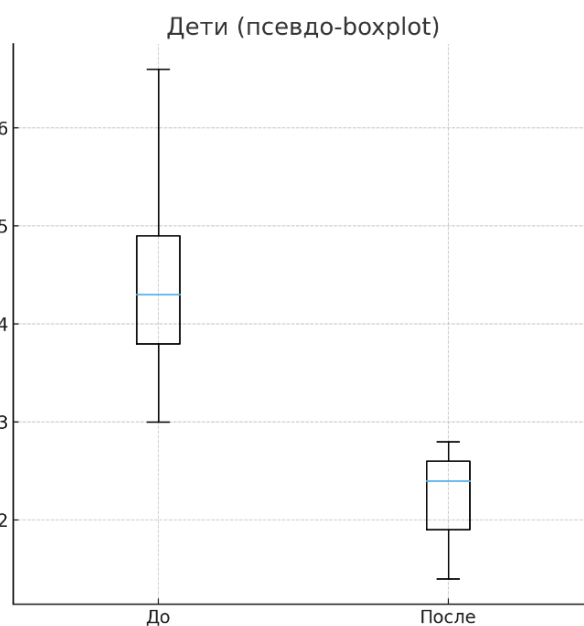


Рисунок 9 – Boxplot хронаксии у детей до и после лечения

На рисунке 10 представлен paired-line график, демонстрирующий индивидуальные изменения средних значений хронаксии у взрослых пациентов до и после лечения. Практически у всех пациентов отмечается нисходящий тренд, отражающий уменьшение хронаксии после курса электростимуляции. Средняя линия тренда также показывает существенное снижение показателя. Это подтверждает клиническую эффективность метода в отношении восстановления сократительной способности мышц, участвующих в функционировании слуховой трубы.

Рисунок 11 иллюстрирует изменения хронаксии у детей, представленные в формате paired-line графика. Аналогично взрослой группе, большинство линий имеют нисходящее направление, что отражает уменьшение хронаксии после терапии. У детей динамика снижения хронаксии выражена особенно чётко, что может говорить о большей пластичности и способности тканей к функциональному восстановлению в детском возрасте.

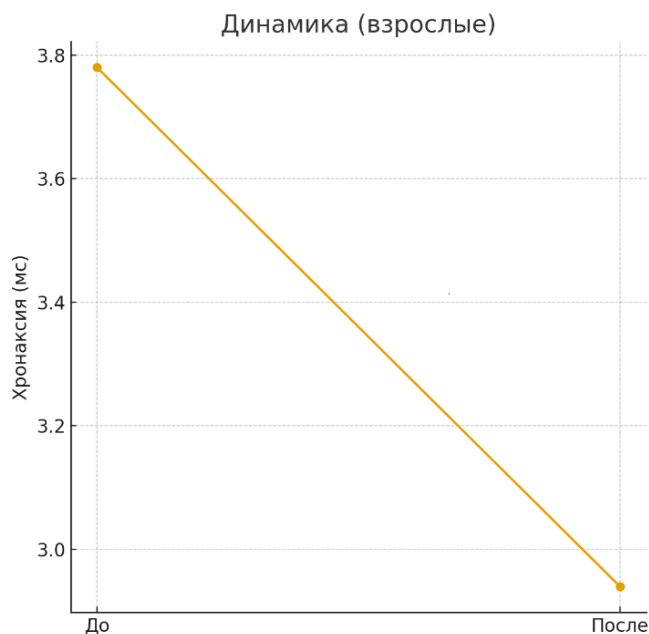


Рисунок 10 – Динамика среднего значения хронаксии у взрослых (paired-line)

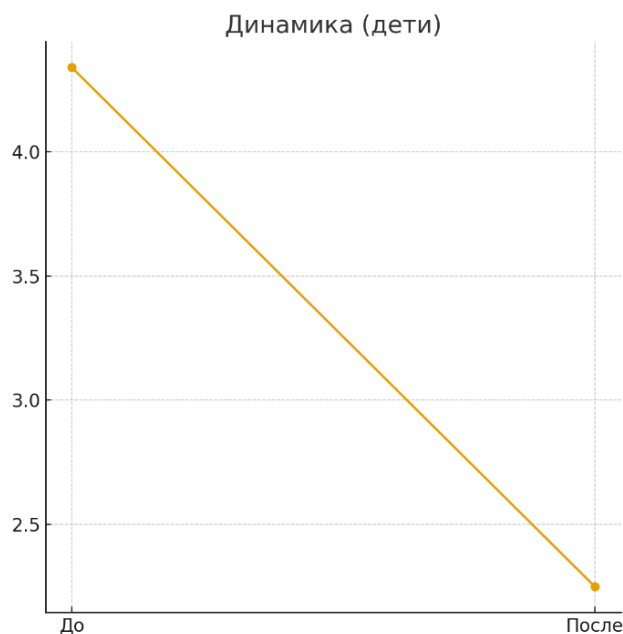


Рисунок 11 – Динамика среднего значения хронаксии у детей (paired-line)

На рисунке 12 представлены средние значения хронаксии у взрослых и детей до и после лечения с нанесёнными 95% доверительными интервалами. Диаграмма позволяет наглядно сравнить интенсивность и достоверность изменений в обеих возрастных группах. Во всех случаях доверительные интервалы до и после лечения не перекрываются, что подтверждает статистически значимое снижение хронаксии под влиянием терапии. Сравнительный анализ показывает, что у детей изменение хронаксии более выражено и доверительные интервалы более узкие, что свидетельствует о большей однородности ответной реакции.



Рисунок 12 – Средние значения хронаксии с 95% доверительными интервалами

Графические методы анализа подтверждают достоверное снижение хронаксии нейромышечного аппарата мягкого неба и слуховой трубы как у взрослых, так и у детей после курса электростимуляции. Наиболее выраженная и однородная динамика наблюдается в детской группе. Совокупность представленных графиков демонстрирует эффективность метода в отношении нормализации нервно-мышечного ответа слуховой трубы в обеих возрастных категориях.

Таким образом, электромиостимуляция мышц мягкого нёба и слуховой трубы является эффективным методом функциональной коррекции нейромышечной недостаточности при ЭСО, способствует восстановлению вентиляционной функции среднего уха, снижению выраженности клинических симптомов и уменьшению потребности в хирургических вмешательствах, особенно у пациентов детского возраста.

3.5. Сравнение стандартной терапии и электромиостимуляции при экссудативном среднем отите

Для оценки клинической значимости разработанного метода электромиостимуляции мышц мягкого нёба и слуховой трубы проведено

сравнительное исследование его эффективности в сопоставлении со стандартными методами лечения экссудативного среднего отита, применяемыми в клинической практике (Таблица 8).

В анализ включены две группы пациентов с рецидивирующим течением экссудативного среднего отита:

- группа пациентов с рецидивирующим ЭСО — 48 пациентов (28 детей и 20 взрослых), получавших стандартную консервативную терапию в течение 2-3 месяцев.
- группа пациентов с рецидивирующим ЭСО — 58 пациентов, получивших курс электромиостимуляции НМА мышц мягкого неба и слуховой трубы.

Стандартная терапия включала:

- медикаментозное лечение (противовоспалительные препараты, муколитики, антигистаминные средства — по показаниям);
- продувание слуховых труб;
- физиотерапевтические методы воздействия.

По результатам контрольного обследования установлено:

- нормализация тимпанометрических показателей (тип А) достигнута у 48,5% пациентов,
- Улучшение функционального состояния среднего уха с переходом тимпанограммы к типу С отмечено у 18,7% пациентов, тогда как у 32,8% сохранялась тимпанограмма типа В, что свидетельствовало о персистировании экссудативного процесса.
- у 51,5% больных экссудативный средний отит сохранялся, что потребовало проведения хирургического лечения (парацентез, тимпанотомия, шунтирование барабанной полости);
- в течение последующего года у 65% пациентов данной группы отмечались рецидивы экссудативного среднего отита.

Полученные данные свидетельствуют о недостаточной эффективности традиционного консервативного лечения у значительной части пациентов с рецидивирующим течением заболевания.

В группе пациентов, получавших электромиостимуляцию мышц мягкого нёба и слуховой трубы, отмечены более выраженные положительные клинико-функциональные изменения.

После курса лечения отмечено:

- достоверное снижение показателей хронаксии ($p < 0,0001$): у взрослых — с $3,78 \pm 0,22$ мс до $1,31 \pm 0,26$ мс; у детей — с $3,81 \pm 0,28$ мс до $1,50 \pm 0,23$ мс;
- восстановление вентиляционной функции слуховой трубы по данным тимпанометрии;
- регресс клинических симптомов (снижение слуха, аутофония, ощущение заложенности уха) отмечен у 95% детей и 92% взрослых;
- улучшение показателей тональной пороговой аудиометрии со снижением порогов воздушного звукопроведения в среднем на 15–25 дБ ($p < 0,05$).

По данным тимпанометрии:

- у детей нормализация тимпанограммы (тип А) достигнута в 86,2% случаев (25 из 29 пациентов), переход к типу С зарегистрирован у 13,8% (4 из 29);
- у взрослых тимпанограмма типа А зарегистрирована у 65,5% пациентов (19 из 29), тип С — у 34,5% (10 из 29).

Таблица 8 – Сравнительная эффективность стандартной терапии и электромиостимуляции при ЭСО

Показатель	Стандартная терапия (n = 48)	Электромиостимуляция
Нормализация тимпанограммы	48,5%	86,2% (дети), 65,5% (взрослые)
Сохранение ЭСО после лечения	51,5%	13,8% (дети), 34,5% (взрослые)
Необходимость хирургического лечения	51,5%	Не зарегистрировано
Рецидив ЭСО в течение 12 месяцев	65%	10,3% (дети), 17,2% (взрослые)
Нормализация слуховой функции	48,5%	86,2% (дети), 72,4% (взрослые)
Снижение хронаксии $\geq 1,5$ мс	не оценивалось	100% пациентов
Достоверность эффекта	—	$p < 0,0001$

Сравнительный анализ показал, что стандартные методы лечения преимущественно направлены на устранение последствий заболевания — воспаления и наличия экссудата, однако не воздействуют на ключевое патогенетическое звено - функциональную недостаточность нейромышечного аппарата слуховой трубы.

В отличие от них, электромиостимуляция обеспечивает восстановление сократительной способности мышц мягкого нёба, участвующих в активном открытии слуховой трубы, что подтверждается снижением хронаксии и нормализацией вентиляционной функции среднего уха.

Полученные результаты подтверждают более высокую клиническую эффективность электромиостимуляции и снижение частоты рецидивов экссудативного среднего отита при её применении.

Таким образом, сравнительный анализ показал, что разработанный метод электромиостимуляции достоверно превосходит стандартные методы лечения по показателям восстановления функции слуховой трубы, снижению необходимости хирургических вмешательств и профилактике рецидивов экссудативного среднего отита.

Полученные данные обосновывают целесообразность включения электромиостимуляции в комплексную схему консервативного лечения пациентов с экссудативным средним отитом, особенно при рецидивирующем течении заболевания.

3.6. Ограничения исследования и клиническое значение электромиостимуляции

Несмотря на полученные убедительные клинические и функциональные результаты, предложенная методика имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации данных.

Во-первых, исследование проводилось на ограниченной выборке пациентов, что снижает возможность экстраполяции результатов на всю популяцию больных с экссудативным средним отитом.

Во-вторых, в работе отсутствовала рандомизация и контрольная группа с плацебо-вмешательством, что не позволяет полностью исключить влияние неспецифических факторов, включая спонтанное улучшение состояния.

В-третьих, сравнительный анализ традиционного лечения основывался на ретроспективной оценке архивных историй болезни, что также может ограничивать точность сопоставления эффективности методов.

Кроме того, в исследовании не проводилась длительная оценка отдалённых результатов электромиостимуляции более чем через 12 месяцев, что требует дальнейших проспективных наблюдений.

Тем не менее выявленные закономерности имеют устойчивый статистический характер и подтверждаются как объективными функциональными показателями, так и клинической динамикой.

Полученные результаты имеют важное практическое значение для клинической оториноларингологии.

Впервые предложен объективный метод оценки нейромышечного аппарата слуховой трубы — хронаксиметрия, позволяющий:

- выявлять функциональную недостаточность мышц мягкого нёба;
- дифференцировать первичное и рецидивирующее течение ЭСО;
- прогнозировать риск рецидивов заболевания;
- обосновывать выбор лечебной тактики.

Разработанный метод электромиостимуляции позволяет реализовать патогенетически ориентированный подход к лечению экссудативного среднего отита, направленный на восстановление активного механизма вентиляции среднего уха.

Применение метода способствует:

- снижению частоты рецидивов ЭСО;
- уменьшению необходимости повторных хирургических вмешательств;

- сокращению сроков восстановления слуховой функции;
- повышению эффективности консервативного лечения.

Особую клиническую ценность метод представляет в педиатрической практике, где его использование позволяет снизить частоту повторных тимпаностомий и минимизировать инвазивные вмешательства.

Результаты исследования могут быть использованы для усовершенствования алгоритма ведения пациентов с экссудативным средним отитом, включающего оценку нейромышечного аппарата слуховой трубы, иммунологических маркеров и индивидуальный выбор функциональной терапии.

Полученные данные создают основу для дальнейших многоцентровых исследований и внедрения хронаксиметрии и электромиостимуляции в клинические рекомендации.

ГЛАВА 4. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Анализ лабораторных показателей у обследованных больных

В данном разделе проведён комплексный сравнительный анализ лабораторных показателей в трёх группах: основной группе пациентов с экссудативным средним отитом (ЭСО), группе сравнения с острым гнойным средним отитом (ОГСО), и контрольной группе здоровых обследуемых.

Исследование включало оценку уровней цитокинов (IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IFN- γ) в плазме крови, содержимом полости носа и барабанной полости, иммуноглобулины IgE в плазме крови, sIgA в содержимом полости носа, характеристик риноцитогаммы.

Проведённый сравнительный анализ цитокинового профиля содержимого носовой и барабанной полости и плазме крови позволил выявить выраженные иммунологические различия между группами детей с экссудативным средним отитом (ЭСО) и детьми с острыми гнойными отитами (ОГСО) и здоровыми детьми. Использование непараметрических методов статистики (критерий Манна–Уитни, частотный анализ) продемонстрировало высокую неоднородность воспалительного процесса и выявило ряд патогномоничных маркеров, характерных для различных типов воспалительной реакции (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели лабораторно-иммунологических исследований детей обследованных групп

Группы	Основная группа (1 группа, n=46)	Группа сравнения (2 группа, n=11)	Контрольная группа (3 группа, n=16)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Показатели						
ОАК лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,7 [4,7;8,01]	13,5 [8,1;15,4]	5,78 [4,56;7,7]	< 0,001	0,874	< 0,001
ОАК эритроциты, 10 ¹² /л	4,5 [3,67;4,9]	4,56 [4,25;4,77]	3,76 [3,45;4,6]	0,377	0,021	0,006
ОАК Нв, г/л	126 [117;140]	146 [132;185]	123 [116;132]	< 0,001	0,543	0,006
ОАК тромбоциты, 10 ⁹ /л	241 [195;315]	235 [187;286]	210 [189;210]	0,377	0,017	0,182
ОАК лимфоциты, %	35 [23;56]	34,3 [22,3;54]	35 [32;44]	0,710	0,907	0,808
ОАК моноциты, %	1,0 [0,8;3,0]	0,9 [0,6;1,2]	0,8 [0,6;1,0]	0,706	0,013	0,119
ОАК гранулоциты, 10 ⁹ /л	56 [34;76]	45 [25;56]	36 [24;45]	0,067	0,001	0,188
IL-4 а, пг\мл	3,5 [0,7;45]	0,5 [0,3;0,7]		< 0,001		
IL-4 б, пг\мл	3,4 [0,6;47]	0,8 [0,6;1,9]		0,010		
IL-4 с, пг\мл	4 [1,4;48]	0,8 [0,7;1,6]	2,0 [1,5;3,3]	< 0,001	0,151	0,001
IL-6 а, пг\мл	4 [2;8]	32 [21;51]		< 0,001		
IL-6 б, пг\мл	4 [2;8]	41 [10;50]		< 0,001		
IL-6 с, пг\мл	3 [1;6]	45 [33;51]	3,4 [2,3;6,8]	< 0,001	0,389	0,001
IL-7 а, пг\мл	47 [20;140]					
IL-7 б, пг\мл	56 [21;134]					
IL-7 с, пг\мл	69 [21;140]	40 [31;123]	40 [26;76]	0,723	0,392	0,395
IL-10 а, пг\мл	3 [0;6]	18 [0;27]		0,039		
IL-10 б, пг\мл	4 [0;5]	22 [0;30]		0,062		
IL-10 с, пг\мл	4 [2;6]	20 [2;26]	4,6 [3,2;16]	0,036	0,077	0,314
IFN-γ а, пг\мл	13 [5;21]	28 [21;38]		< 0,001		
IFN-γ б, пг\мл	13 [5;21]	27 [21;32]		0,001		
IFN-γ с, пг\мл	13 [5;23]	29 [21;37]	19 [13;23]	0,001	0,336	0,001
sIgA а, МКН\мл	139 [123;230]	109 [78;115]		< 0,001		
sIgA б, МКН\мл	134 [120;200]	109 [86;132]		< 0,001		

Продолжение Таблицы 9

IgE общий ухо, МЕ\мл						
IgE общий аденоиды, МЕ\мл						
IgE общий кровь, МЕ\мл	15 [12;24]	14 [12;15]	10 [5;25]	0,102	0,155	0,849
Примечание: p – достоверность различий по критерию Манна-Уитни, p1-2 – сравнение 1 и 2 групп, p1-3 – сравнение 1 и 3 групп, p2-3 – сравнение 2 и 3 групп. а – экссудат барабанной полости, b – смыв аденоидов, с - плазма крови. Жирным шрифтом выделены значения p-уровня, соответствующие значимому различию сравниваемых показателей.						

Детская подгруппа демонстрирует качественно отличающийся спектр иммунологических и клинико-лабораторных признаков по сравнению со взрослыми пациентами. В основе этих различий лежат биологические особенности созревающей иммунной системы ребёнка, выраженная роль лимфоидной ткани носоглотки (аденоидов). Проведённый анализ опирается на комплекс показателей: общеклинические (ОАК), цитокиновый профиль (IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IFN- γ и др.), иммуноглобулины (IgE, sIgA) (Рисунок 13, 14, 15), риноцитогамму.

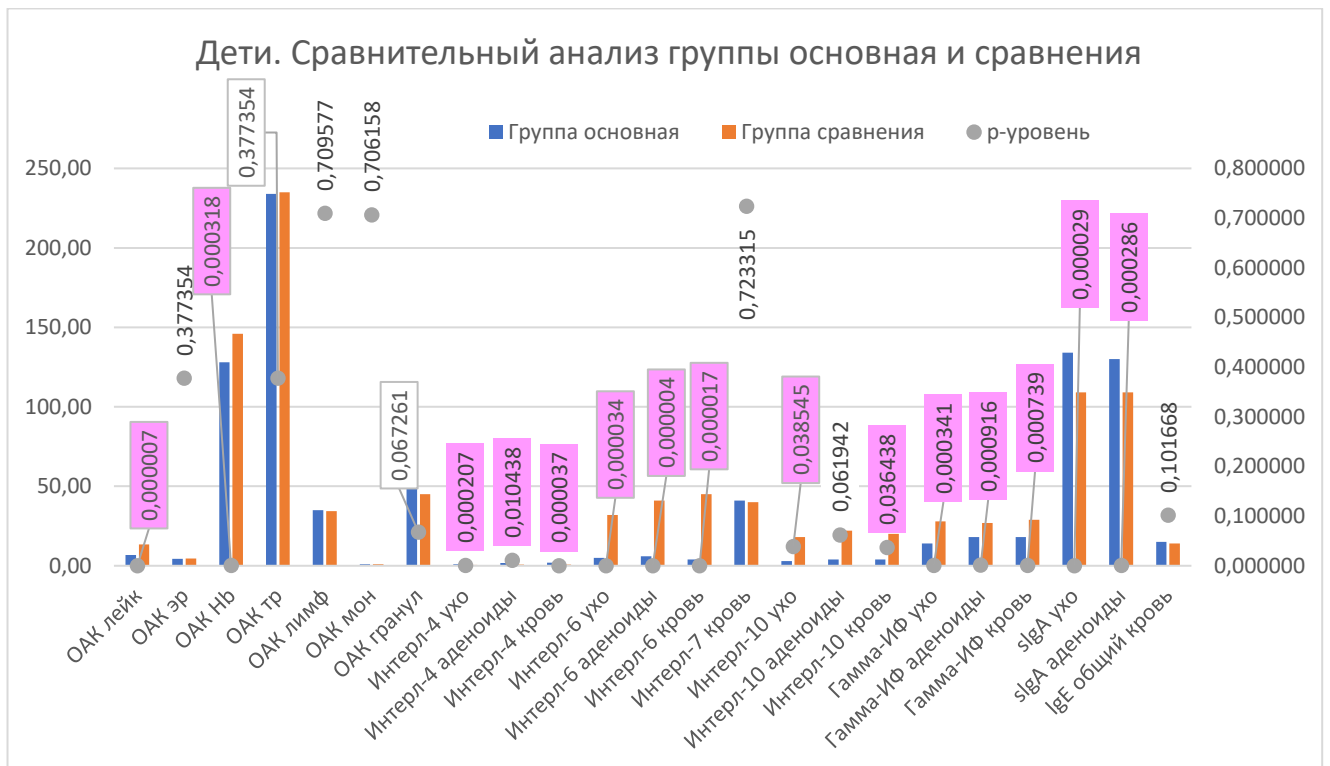


Рисунок 13 – Лабораторные показатели у детей в основной группе и группе сравнения

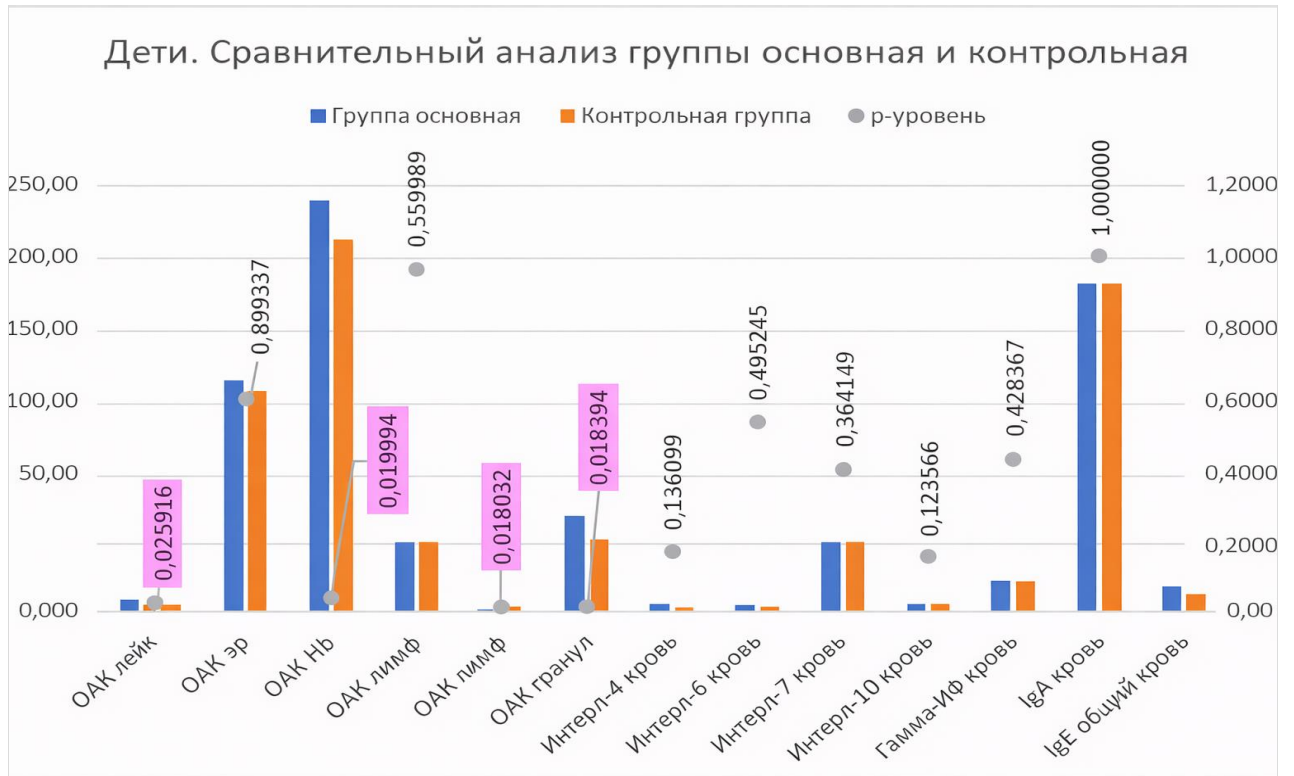


Рисунок 14 – Лабораторные показатели основной и контрольной группы

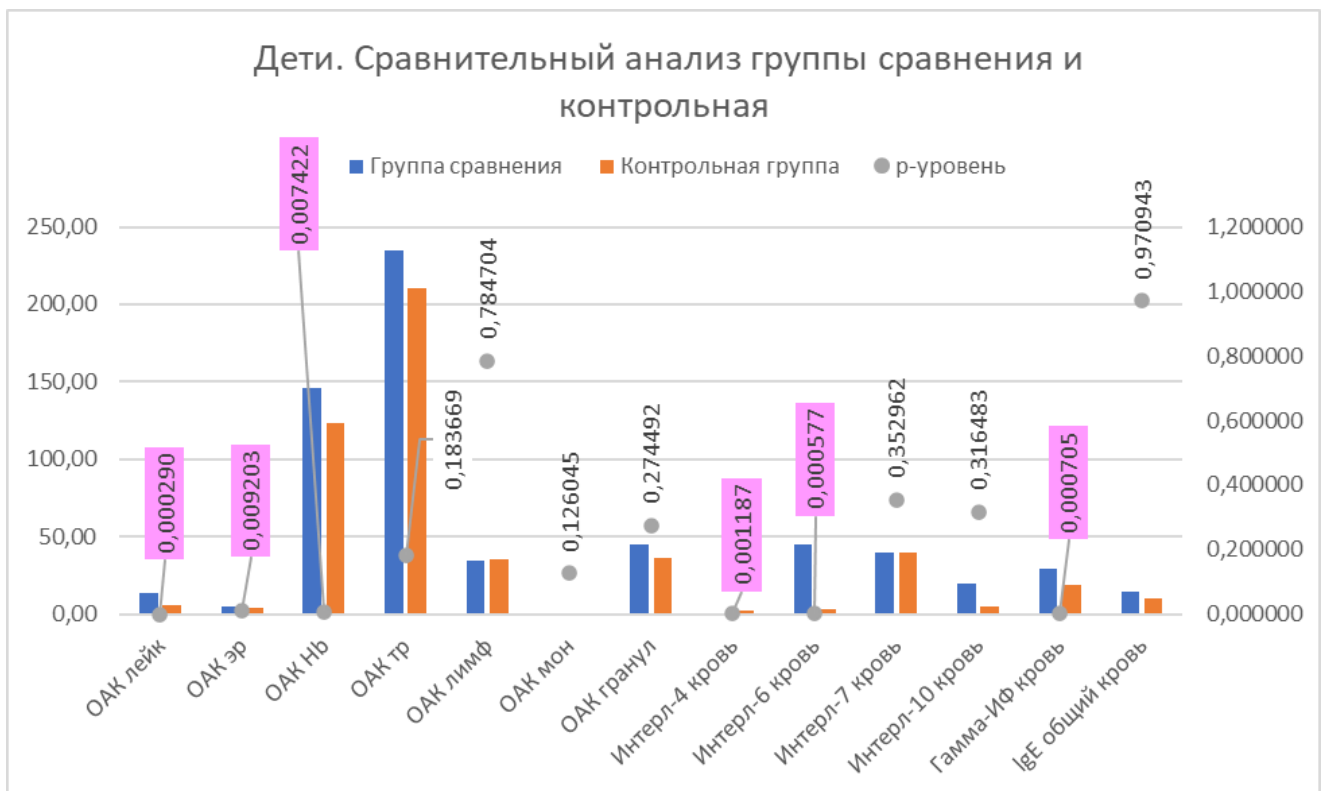


Рисунок 15 – Лабораторные показатели у детей в группе сравнения и контрольной группе

У детей группы сравнения отмечался значительный лейкоцитоз, нейтрофилия и повышение моноцитов. Этот соответствует картине острого бактериального воспаления высокой интенсивности и подтверждает необходимость своевременной антибактериальной терапии.

У детей в основной группе системные воспалительные сдвиги были менее выраженными, отсутствовал нейтрофильный сдвиг, показатели общего анализа крови чаще соответствовали норме или лимфоцитарному типу ответа, что отражает хронический или подострый характер местного воспаления (Таблица 10).

Таблица 10 – Показатели общего анализа крови у детей основной группы, группы сравнения и контрольной группы

Группы	Статистический показатель	Основная группа (1 группа, n=46)	Группа сравнения (2 группа, n=11)	Контрольная группа (3 группа, n=16)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Показатели							
ОАК лейкоциты, 10 ⁹ /л	M±m	6,69±0,32	11,78±0,96	6,18±0,45	<0,001	0,874	<0,001
	Медиана	5,70	13,50	5,78			
	Минимум-максимум	1,60-15,00	3,50-16,70	3,45-8,97			
	Нижняя- верхняя квартиль	4,70-8,01	8,10-15,40	4,56-7,70			
	Коэфф. вариации	41,65	35,52	28,11			
ОАК эритроциты, 10 ¹² /л	M±m	4,36±0,09	4,56±0,15	3,83±0,17	0,377	0,021	0,006
	Медиана	4,50	4,56	3,76			
	Минимум-максимум	2,25-5,70	3,20-5,60	2,67-4,60			
	Нижняя- верхняя квартиль	3,67-4,90	4,25-4,77	3,45-4,60			
	Коэфф. вариации	17,66	14,55	16,84			
ОАК Нв, г/л	M±m	129,36±1,90	154,32±6,69	127,47±5,16	<0,001	0,543	0,006
	Медиана	126,00	146,00	123,00			
	Минимум-максимум	102,00-180,00	112,00-210,00	98,00-176,00			
	Нижняя- верхняя квартиль	117,00-140,00	132,00-185,00	116,00-132,00			
	Коэфф. вариации	12,88	18,91	15,68			
ОАК тромбоциты, 10 ⁹ /л	M±m	265,66±10,65	239,68±16,13	208,47±5,82	0,377	0,017	0,182
	Медиана	241,00	235,00	210,00			
	Минимум-максимум	118,00-567,00	128,00-420,00	187,00-267,00			
	Нижняя- верхняя квартиль	195,00-315,00	187,00-286,00	189,00-210,00			
	Коэфф. вариации	35,19	29,34	10,81			

Продолжение Таблицы 10

ОАК лимфоциты, %	M±m	39,38±2,50	37,74±5,25	36,73±2,65	0,710	0,907	0,808
	Медиана	35,00	34,30	35,00			
	Минимум-максимум	1,56-89,00	2,00-87,00	21,00-54,00			
	Нижняя- верхняя квартиль	23,00-56,00	22,30-54,00	32,00-44,00			
	Коэфф. вариации	55,73	60,65	27,90			
ОАК моноциты, %	M±m	3,19±0,84	7,28±3,11	0,81±0,16	0,706	0,013	0,119
	Медиана	1,00	0,90	0,80			
	Минимум-максимум	0,35-46,40	0-58,90	0-2,00			
	Нижняя- верхняя квартиль	0,80-3,00	0,60-12,00	0,60-1,00			
	Коэфф. вариации	230,5	186,25	73,90			
ОАК гранулоциты, 10 ⁹ /л	M±m	55,95±2,43	46,83±4,98	36,47±2,32	0,067	0,001	0,188
	Медиана	56,00	45,00	36,00			
	Минимум-максимум	13,60-89,00	23,00-87,00	23,00-45,00			
	Нижняя- верхняя квартиль	34,00-76,00	25,00-56,00	24,00-45,00			
	Коэфф. вариации	38,14	46,36	24,61			
Примечание: p – достоверность различий по критерию Манна-Уитни, p1-2 – сравнение 1 и 2 групп, p1-3 – сравнение 1 и 3 групп, p2-3 – сравнение 2 и 3 групп. Жирным шрифтом выделены значения p-уровня, соответствующие значимому различию сравниваемых показателей.							

Для детей в основной группе было характерно достоверное повышение IL-4 и IL-10 в содержимом носовой и барабанной полости и плазме крови. IL-4 стимулирует IgE-опосредованный иммунный ответ, усиливает пролиферацию В-клеток и способствует эозинофильной инфильтрации слизистой. IL-10 обладает выраженным регуляторным действием и ограничивает избыточное воспаление, что способствует хронизации процесса.

Значимое повышение уровня IL-7 отражало активацию Т-лимфоцитарного звена, поддержание лимфоидной гиперплазии носоглотки и формирование благоприятных условий для персистирующего воспаления, что делает IL-7 потенциальным прогностическим маркером риска рецидивирования (Таблица 11).

В группе сравнения наблюдается выраженное повышение IL-6 и IFN- γ , что отражает как системную реакцию на бактериальную агрессию, так и активацию противоинфекционных механизмов. IL-6 коррелирует с выраженностью лейкоцитоза, поэтому может служить вспомогательным биомаркером тяжести острого воспаления (Таблица 12).

Высокий общий IgE, особенно в сочетании с эозинофилией, указывает на аллергический компонент, требующую коррекции.

Снижение секреторного IgA в полости носа и барабанной полости характерно для группы сравнения, когда местный иммунитет истощается. У детей с основной группы sIgA чаще сохраняется на уровне референсных или умеренно сниженных значений, что отражает компенсаторную активацию местного иммунитета. Падение sIgA ассоциируется с повышенным риском бактериальных осложнений (Рисунок 16, 17, 18,19).

Таблица 11 – Показатели IL у детей в экссудатах уха, смыва аденоидов и плазме крови основной группы, группы сравнения и контрольной группы

Группы	Статистический показатель	Основная группа (1 группа, n=46)	Группа сравнения (2 группа, n=11)	Контрольная группа (3 группа, n=16)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Показатели IL-4 а, пг\мл	M±m	23,36±2,94	0,52±0,09		<0,001		
	Медиана	3,50	0,50				
	Минимум-максимум	0-87,00	0-1,30				
	Нижняя- верхняя квартиль	0,70-45,00	0,30-0,70				
	Коэфф. вариации	110,38	74,32				
IL-4 б, пг\мл	M±m	24,45±3,06	1,40±0,35		0,010		
	Медиана	3,40	0,80				
	Минимум-максимум	0-87,00	0-6,40				
	Нижняя- верхняя квартиль	0,60-47,00	0,60-1,90				
	Коэфф. вариации	109,81	107,70				
IL-4 с, пг\мл	M±m	26,55±3,35	1,19±0,19	2,35±0,31	<0,001	0,151	0,001
	Медиана	4,00	0,80	2,00			
	Минимум-максимум	0-114,00	0,40-3,20	1,00-4,80			
	Нижняя- верхняя квартиль	1,40-48,00	0,70-1,60	1,50-3,30			
	Коэфф. вариации	110,77	68,20	51,49			
IL-6 а, пг\мл	M±m	10,21±1,81	33,05±4,44		<0,001		
	Медиана	4,00	32,00				
	Минимум-максимум	0-87,00	1,00-61,00				
	Нижняя- верхняя квартиль	2,00-8,00	21,00-51,00				
	Коэфф. вариации	155,57	58,57				

Продолжение Таблицы 11

IL-6 b, пг\мл	M±m	9,95±1,75	34,32±4,26		<0,001		
	Медиана	4,00	41,00				
	Минимум-максимум	0-65,00	3,00-55,00				
	Нижняя- верхняя квартиль	2,00-8,00	10,00-50,00				
	Коэфф. вариации	154,44	54,13				
IL-6 c, пг\мл	M±m	9,92±1,90	38,37±4,67	4,51±0,66	<0,001	0,389	0,001
	Медиана	3,00	45,00	3,40			
	Минимум-максимум	0-76,00	0-61,00	1,00-9,00			
	Нижняя- верхняя квартиль	1,00-6,00	33,00-51,00	2,30-6,80			
	Коэфф. вариации	167,70	53,01	56,77			
IL-7 a, пг\мл	M±m	89,21±9,85					
	Медиана	47,00					
	Минимум-максимум	1,00-431,00					
	Нижняя- верхняя квартиль	20,00-140,00					
	Коэфф. вариации	96,89					
IL-7 b, пг\мл	M±m	89,42±9,77					
	Медиана	56,00					
	Минимум-максимум	4,00-421,00					
	Нижняя- верхняя квартиль	21,00-134,00					
	Коэфф. вариации	95,90					
IL-7 c, пг\мл	M±m	94,77±10,59	97,37±23,42	48,00±6,99	0,723	0,392	0,395
	Медиана	69,00	40,00	40,00			
	Минимум-максимум	5,00-459,00	13,00-372,00	20,00-101,00			
	Нижняя- верхняя квартиль	21,00-140,00	31,00-123,00	26,00-76,00			
	Коэфф. вариации	98,01	104,85	56,43			

Продолжение Таблицы 11

IL-10 а, пг\мл	M±m	7,74±1,59	15,21±2,98		0,039		
	Медиана	3,00	18,00				
	Минимум-максимум	0-56,00	0-34,00				
	Нижняя- верхняя квартиль	0-6,00	0-27,00				
	Коэфф. вариации	180,49	85,34				
IL-10 б, пг\мл	M±m	8,27±1,67	17,47±3,14		0,062		
	Медиана	4,00	22,00				
	Минимум-максимум	0-61,00	0-35,00				
	Нижняя- верхняя квартиль	0-5,00	0-30,00				
	Коэфф. вариации	177,38	78,41				
IL-10 с, пг\мл	M±m	9,34±1,86	16,53±3,01	9,92±2,38	0,036	0,077	0,314
	Медиана	4,00	20,00	4,60			
	Минимум-максимум	0-67,00	0-38,00	2,90-29,00			
	Нижняя- верхняя квартиль	2,00-6,00	2,00-26,00	3,20-16,00			
	Коэфф. вариации	174,55	79,47	92,90			
Примечание: p – достоверность различий по критерию Манна-Уитни, p1-2 – сравнение 1 и 2 групп, p1-3 – сравнение 1 и 3 групп, p2-3 – сравнение 2 и 3 групп. а – экссудат барабанной полости, б – смыв аденоидов, с – плазма крови. Жирным шрифтом выделены значения p-уровня, соответствующие значимому различию сравниваемых показателей.							

Таблица 12 – Показатели IFN- γ , sIgA и IgE общий у детей в экссудатах уха, аденоидов и плазме крови основной группы, группы сравнения и контрольной группы

Группы	Статистический показатель	Основная группа (1 группа, n=46)	Группа сравнения (2 группа, n=11)	Контрольная группа (3 группа, n=16)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Показатели	М \pm m	18,34 \pm 2,18	28,63 \pm 2,37		<0,001		
	Медиана	13,00	28,00				
	Минимум-максимум	0-121,00	13,00-47,00				
	Нижняя- верхняя квартиль	5,00-21,00	21,00-38,00				
	Коэфф. вариации	104,10	36,02				
IFN- γ a, пг\мл	М \pm m	19,44 \pm 2,21	27,84 \pm 2,07		0,001		
	Медиана	13,00	27,00				
	Минимум-максимум	0-115,00	13,00-47,00				
	Нижняя- верхняя квартиль	5,00-21,00	21,00-32,00				
	Коэфф. вариации	99,58	32,46				
IFN- γ b, пг\мл	М \pm m	20,48 \pm 2,39	29,68 \pm 2,41	17,33 \pm 1,66	0,001	0,336	0,001
	Медиана	13,00	29,00	19,00			
	Минимум-максимум	0-113,00	16,00-52,00	5,00-26,00			
	Нижняя- верхняя квартиль	5,00-23,00	21,00-37,00	13,00-23,00			
	Коэфф. вариации	102,24	35,42	36,98			
IFN- γ c, пг\мл	М \pm m	163,47 \pm 7,11	102,84 \pm 6,79		<0,001		
	Медиана	139,00	109,00				
	Минимум-максимум	66,00-304,00	45,00-156,00				
	Нижняя- верхняя квартиль	123,00-230,00	78,00-115,00				
	Коэфф. вариации	38,14	28,79				
sIgA a, МКН\мл	М \pm m	163,47 \pm 7,11	102,84 \pm 6,79		<0,001		
	Медиана	139,00	109,00				
	Минимум-максимум	66,00-304,00	45,00-156,00				
	Нижняя- верхняя квартиль	123,00-230,00	78,00-115,00				
	Коэфф. вариации	38,14	28,79				

Продолжение Таблицы 12

sIgA b, МКН\мл	M±m	160,73±8,66	107,53±7,10		<0,001		
	Медиана	134,00	109,00				
	Минимум-максимум	24,00-400,00	53,00-176,00				
	Нижняя- верхняя квартиль	120,00-200,00	86,00-132,00				
	Коэфф. вариации	47,27	28,80				
IgE общий кровь, МЕ\мл	M±m	30,38±4,71	13,53±0,88	16,07±3,63	0,102	0,155	0,849
	Медиана	15,00	14,00	10,00			
	Минимум-максимум	0-300,00	4,00-19,00	1,00-43,00			
	Нижняя- верхняя квартиль	12,00-24,00	12,00-15,00	5,00-25,00			
	Коэфф. вариации	136,0	28,46	87,53			
Примечание: p – достоверность различий по критерию Манна-Уитни, p1-2 – сравнение 1 и 2 групп, p1-3 – сравнение 1 и 3 групп, p2-3 – сравнение 2 и 3 групп. а – экссудат барабанной полости, b – смыв аденоидов, с – плазма крови. Жирным шрифтом выделены значения p-уровня, соответствующие значимому различию сравниваемых показателей.							

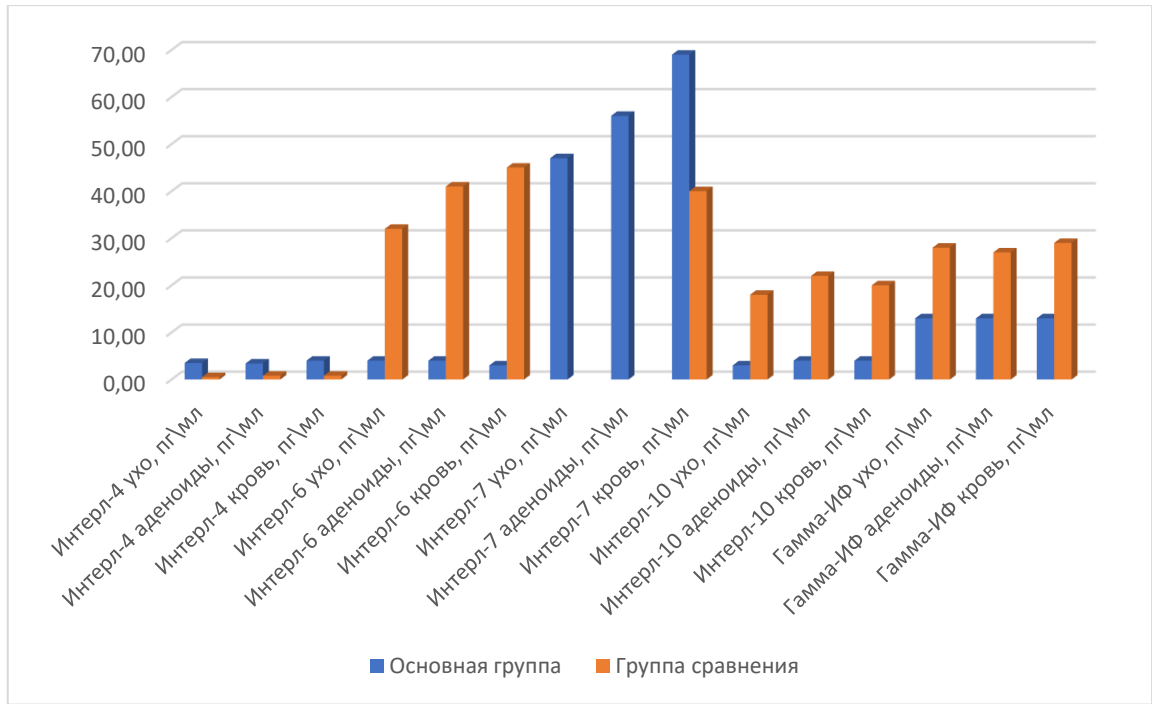


Рисунок 16 – Показатели IL и IFN-γ в экссудатах барабанной полости, полости носа и плазме крови основной группы и группы сравнения у детей

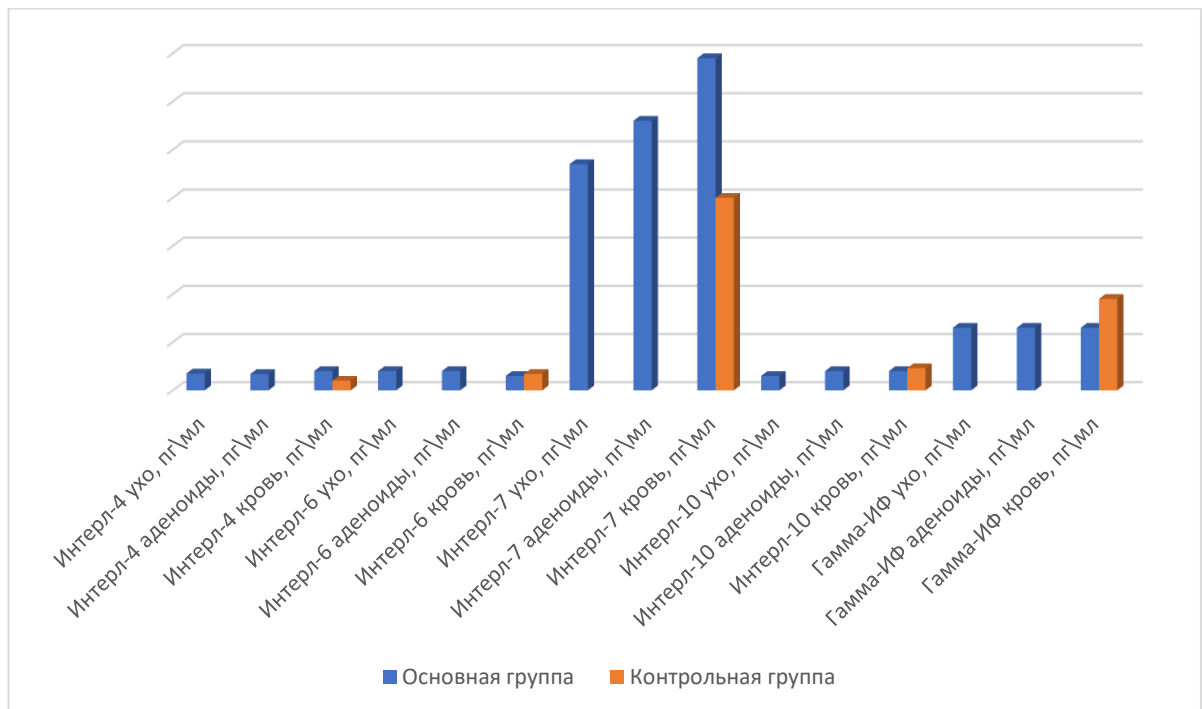


Рисунок 17 – Показатели IL и IFN-γ в барабанной полости, полости носа и плазме крови основной и контрольной групп для детей

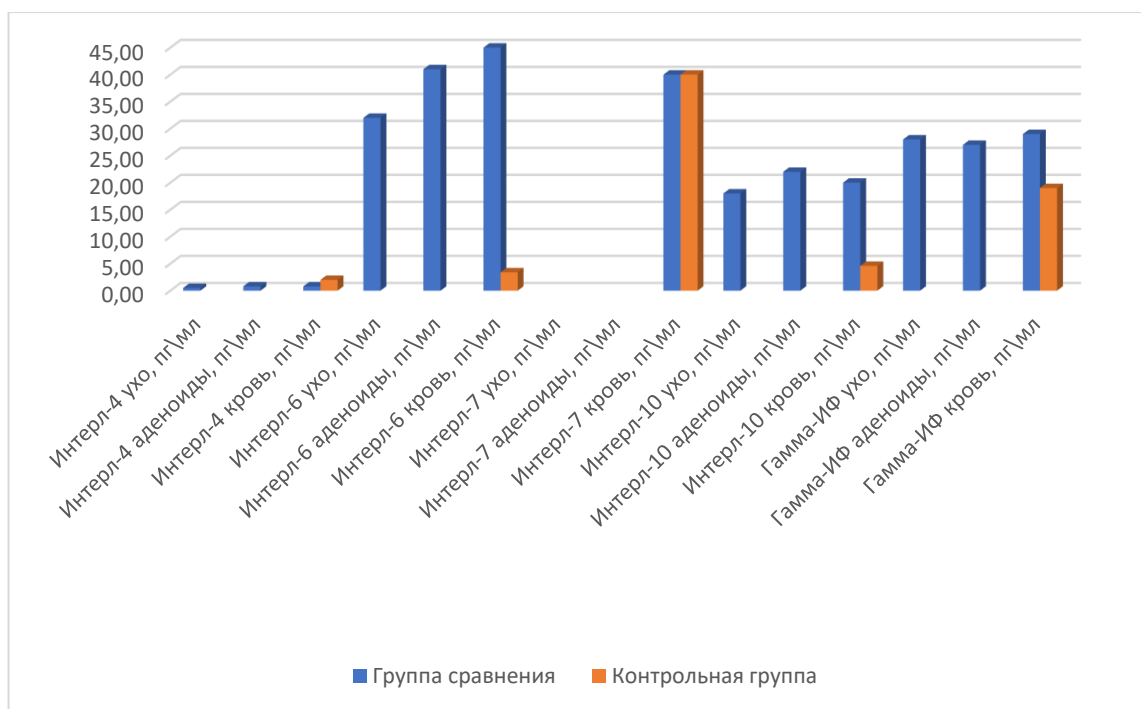


Рисунок 18 – Показатели IL и IFN- γ в содержимом барабанной полости, полости носа и плазме крови группы сравнения и контрольной группы для детей



Рисунок 19 – Показатели IL и IFN- γ в экссудатах барабанной полости, полости носа

С целью выявления патофизиологических особенностей воспалительного процесса у взрослых пациентов с экссудативным средним отитом проведён сравнительный анализ клеточного состава периферической крови и цитокиновых показателей трёх групп: основной (ЭСО), группы сравнения — пациентов с острым гнойным средним отитом (ОГСО), и контрольной группы практически здоровых

лиц. Оценка количественных переменных выполнялась аналогичным детской группе способом (Таблица 13).

Анализ показал, что пациенты основной группы занимают промежуточное положение между здоровыми лицами и пациентами из группы сравнения: показатели воспаления статистически значимо выше нормы, но менее выражены, чем при гнойном процессе. Эта закономерность отражает патофизиологические особенности ЭСО как состояния, сочетающего хроническое воспаление слизистой оболочки носоглотки с нарушением вентиляции среднего уха, но без выраженной бактериальной агрессии (Рисунок 20,21,22).

Таблица 13 – Анализ показателей у взрослых пациентов обследуемых групп

Показатели \ Группы	Основная группа (1 группа, n=46)	Группа сравнения (2 группа, n=11)	Контрольная группа (3 группа, n=16)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
ОАК лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,25 [5,40;9,50]	9,30 [6,6;10,7]	6,7 [5,4;7,4]	0,043	0,128	0,004
ОАК эритроциты, 10 ¹² /л	4,58 [3,76;5,30]	4,91 [3,86;5,47]	4,5 [3,45;5,09]	0,337	0,257	0,089
ОАК Нв, г/л	153,50 [128;180]	143 [126;161]	187 [176;197]	0,327	0,007	0,005
ОАК тромбоциты, 10 ⁹ /л	219,50 [180;287]	233 [191;289]	261,5 [210;310]	0,832	0,190	0,300
ОАК лимфоциты, %	33,45 [23;56]	23,4 [11,4;32,6]	23 [21;25]	0,037	0,008	0,980
ОАК моноциты, %	0,95 [0,60;3,00]	3,8 [0,9;5,7]	0 [0;0,4]	0,086	<0,001	<0,001
ОАК гранулоциты, 10 ⁹ /л	49,35 [43;71]	72,2 [53,6;84]	45 [43;45]	0,012	0,043	<0,001
IL-4 а, пг\мл	0,90 [0,10;29]	0,5 [0;0,9]		0,132		
IL-4 б, пг\мл	2,00 [0,60;28]	0,4 [0,3;0,6]		0,003		
IL-4 с, пг\мл	2,10 [0,80;45]	0,8 [0,5;1,1]	2 [1,7;3,4]	0,001	0,782	0,001
IL-6 а, пг\мл	18 [3;35]	31 [15;35]		0,182		
IL-6 б, пг\мл	10 [5;43]	28 [18;35]		0,374		
IL-6 с, пг\мл	16,5 [1;48]	31 [20;34]	3 [2,15;5,2]	0,524	0,135	<0,001
IL-7 а, пг\мл	33 [21;70]					
IL-7 б, пг\мл	34,5 [19;67]					
IL-7 с, пг\мл	34,5 [20;76]	28 [14;124]	36,5 [28,5;49,5]	0,777	0,705	0,844
IL-10 а, пг\мл	6 [0;34]	3,5 [0;27]		0,380		
IL-10 б, пг\мл	22 [0;35]	0,5 [0;28]		0,261		
IL-10 с, пг\мл	8 [2;40]	2,5 [2;29]	4,25 [3,1;9,1]	0,386	0,601	0,493
IFN-γ а, пг\мл	22 [17;47]	30 [25;34]		0,500		
IFN-γ б, пг\мл	22,5 [16;45]	33 [21;47]		0,358		
IFN-γ с, пг\мл	23 [20;50]	31 [23;52]	19 [12,5;21,5]	0,211	0,001	0,001
sIgA а, МКН\мл	134,5 [124;240]	100 [78;102]		<0,001		

Продолжение Таблицы 13

slgA b, МКН _{мл}	134,5 [122;200]	104 [82;111]		<0,001		
IgE общий кровь, МЕ _{мл}	19 [14;54]	14,5 [13;17]	19,5 [7;45]	0,042	0,407	0,562
Примечание: p – достоверность различий по критерию Манна-Уитни, p1-2 – сравнение 1 и 2 групп, p1-3 – сравнение 1 и 3 групп, p2-3 – сравнение 2 и 3 групп. а – экссудат барабанной полости, в – экссудат полости носа, с – плазма крови. Жирным шрифтом выделены значения p-уровня, соответствующие значимому различию сравниваемых показателей.						

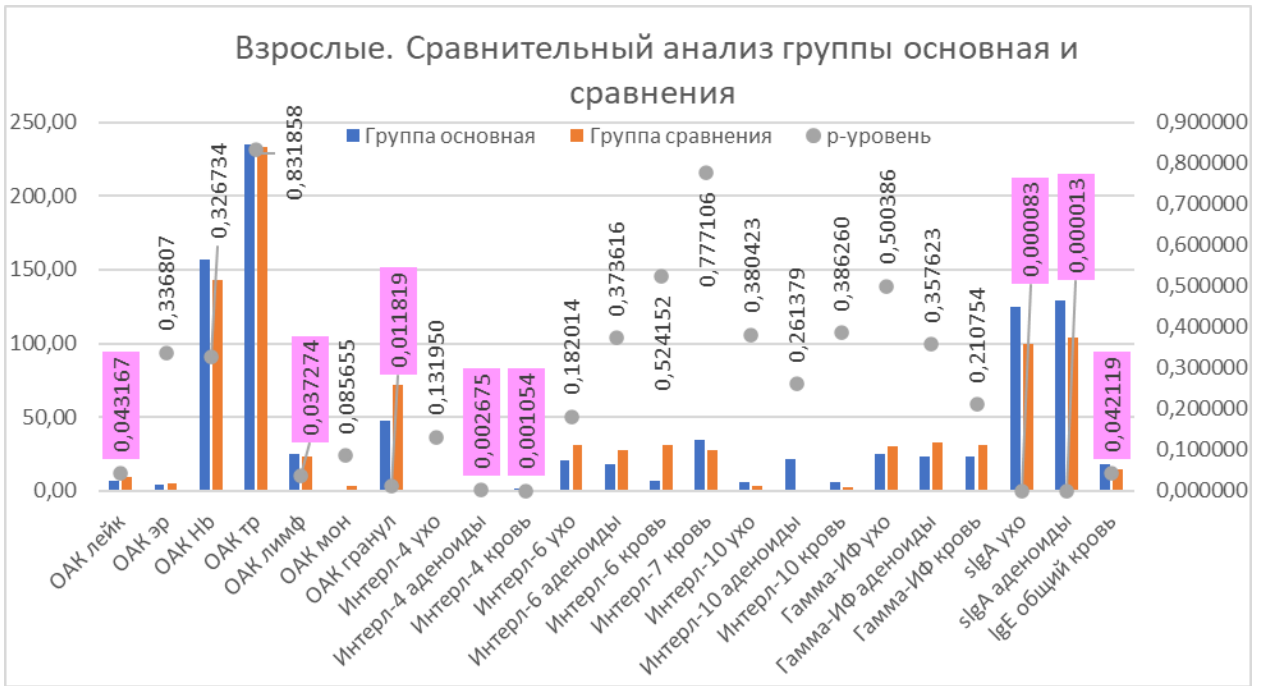


Рисунок 20 – Лабораторные показатели основной группы и группы сравнения у взрослых обследованных

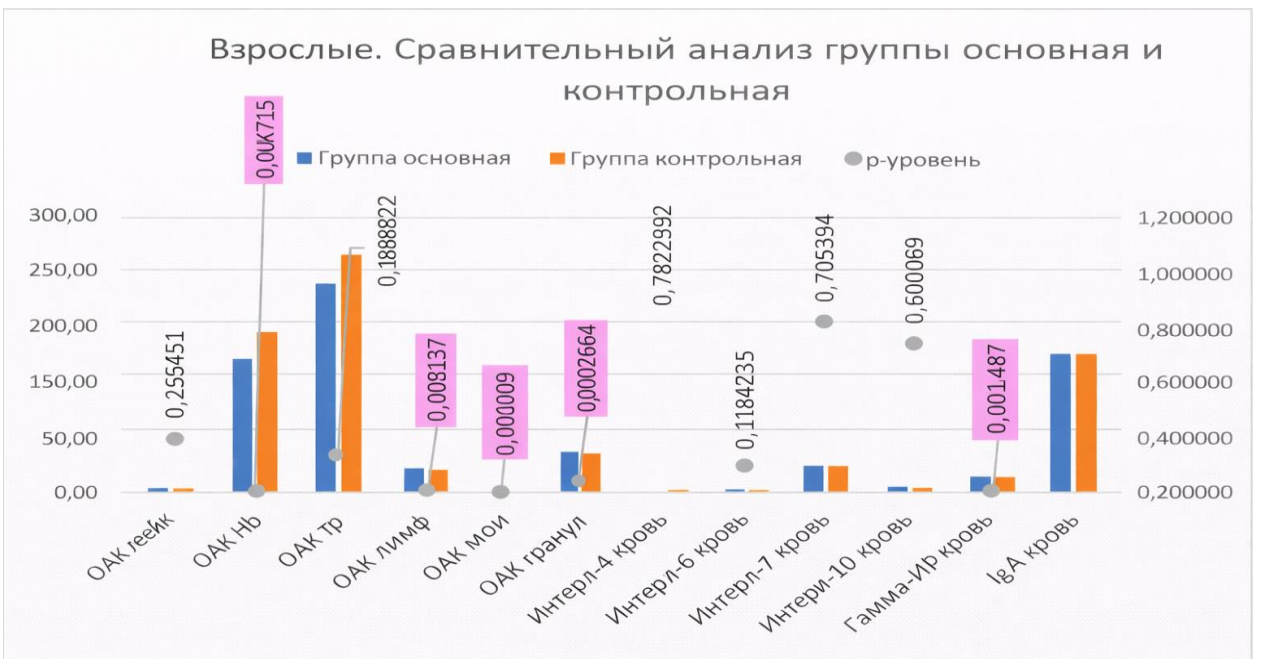


Рисунок 21 – Лабораторные показатели основной и контрольной группы у взрослых обследованных

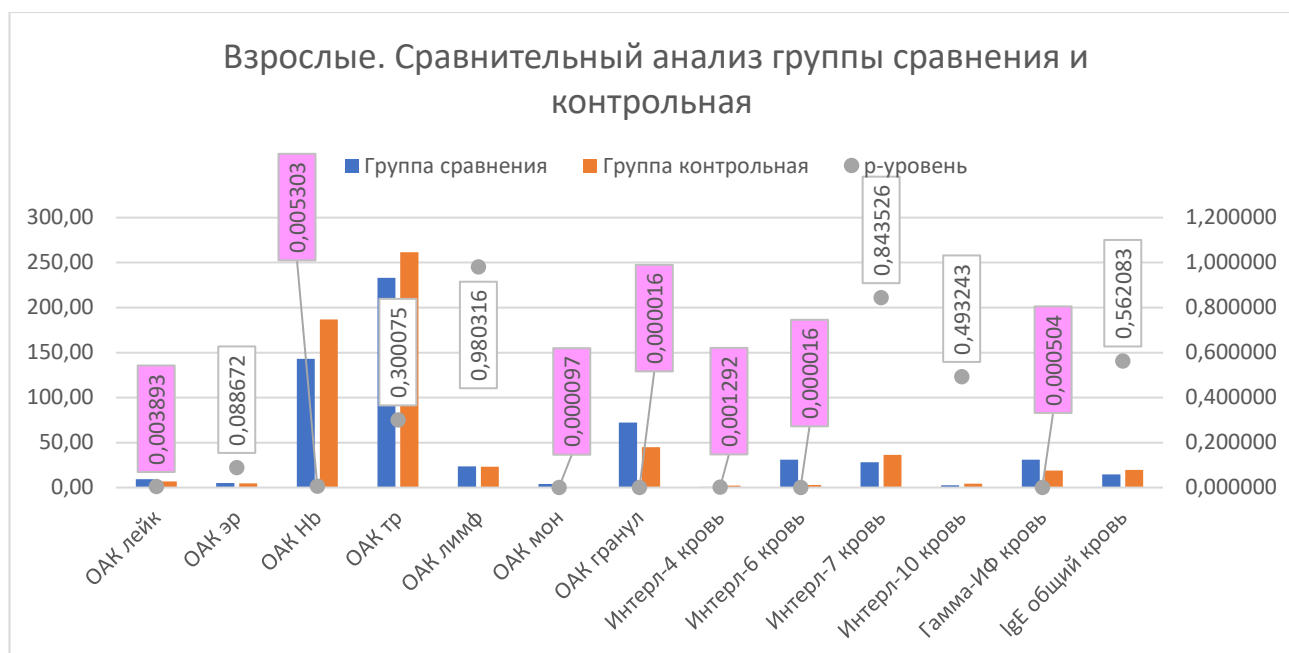


Рисунок 22 – Лабораторные показатели группы сравнения и контрольной у взрослых обследованных

В группе сравнения (ОГСО) выявлены закономерные для острого бактериального воспаления изменения значимое повышение общего числа лейкоцитов ($p=0,043$), рост доли гранулоцитов ($p=0,012$), увеличение моноцитов ($p<0,001$), что указывает на активный нейтрофильно-макрофагальный воспалительный ответ. Этот профиль соответствует классическому течению острого гнойного среднего отита.

В основной группе (ЭСО) наблюдалась иная картина умеренная лимфоцитозная реакция ($p=0,037$), отсутствие нейтрофильного сдвига, выраженная вариабельность клеточных показателей.

Такой состав периферической крови отражает не острое бактериальное, а хроническое, лимфоидно-пролиферативное воспаление, характерное для длительной дисфункции слуховой трубы и персистирующей патологии слизистой носоглотки.

Показатели контрольной группы оставались в пределах референсных значений и служили сравнительным фоном (Таблица 14).

Таблица 14 – Показатели общего анализа крови взрослых пациентов основной группы, группы сравнения и контрольной группы

Группы	Статистический показатель	Основная группа (1 группа, n=46)	Группа сравнения (2 группа, n=11)	Контрольная группа (3 группа, n=16)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Показатели	М±m	7,46±0,38	9,28±0,78	6,32±0,33	0,043	0,128	0,004
	Медиана	7,25	9,30	6,7			
	Минимум-максимум	3,24-15,00	6,40-15,0	4,0-8,6			
	Нижняя- верхняя квартиль	5,40-9,50	6,6-10,7	5,4-7,4			
	Коэфф. вариации	34,87	27,78	20,76			
ОАК лейкоциты, 10 ⁹ /л	М±m	4,64±0,16	4,80±0,24	4,33±0,21	0,337	0,257	0,089
	Медиана	4,58	4,91	4,5			
	Минимум-максимум	2,43-8,65	3,61-5,80	3,45-5,67			
	Нижняя- верхняя квартиль	3,76-5,30	3,86-5,47	3,45-5,09			
	Коэфф. вариации	22,84	16,25	19,57			
ОАК эритроциты, 10 ¹² /л	М±m	154,30±4,38	143,91±7,44	180,25±7,73	0,327	0,007	0,005
	Медиана	153,5	143	187			
	Минимум-максимум	107-210	107,0-180,0	119,0-222,0			
	Нижняя- верхняя квартиль	128-180	126-161	176-197			
	Коэфф. вариации	19,26	17,14	17,06			
ОАК Нб, г/л	М±m	154,30±4,38	143,91±7,44	180,25±7,73	0,327	0,007	0,005
	Медиана	153,5	143	187			
	Минимум-максимум	107-210	107,0-180,0	119,0-222,0			
	Нижняя- верхняя квартиль	128-180	126-161	176-197			
	Коэфф. вариации	19,26	17,14	17,06			

Продолжение Таблицы 14

ОАК тромбоциты, 10 ⁹ /л	M±m	239,76±12,09	235,82±17,02	261,88±14,97	0,832	0,190	0,300
	Медиана	219,50	233	261,5			
	Минимум-максимум	118-457	149,0-325,0	178,0-365,0			
	Нижняя- верхняя квартиль	180-287	191-289	210-310			
	Коэфф. вариации	34,20	23,94	22,86			
ОАК лимфоциты, %	M±m	40,23±3,57	23,21±4,04	24,19±1,23	0,037	0,008	0,980
	Медиана	33,45	23,4	23			
	Минимум-максимум	1,56-87,00	1,56-46,40	21,0-36,0			
	Нижняя- верхняя квартиль	23-56	11,4-32,6	21-25			
	Коэфф. вариации	60,22	57,70	20,27			
ОАК моноциты, %	M±m	3,98±1,58	5,06±1,72	0,21±0,06	0,086	<0,001	<0,001
	Медиана	0,95	3,8	0			
	Минимум-максимум	0-58,90	0,35-19,0	0-0,60			
	Нижняя- верхняя квартиль	0,60-3,00	0,9-5,7	0-0,4			
	Коэфф. вариации	269015	112,83	121,35			
ОАК гранулоциты, 10 ⁹ /л	M±m	53,87±2,97	70,45±4,16	42,38±1,84	0,012	0,043	<0,001
	Медиана	49,35	72,2	45			
	Минимум-максимум	23,00-89,00	49,7-87,9	24,0-48,0			
	Нижняя- верхняя квартиль	43-71	53,6-84	43-45			
	Коэфф. вариации	37,42	19,60	17,34			

Примечание: p – достоверность различий по критерию Манна-Уитни, p1-2 – сравнение 1 и 2 групп, p1-3 – сравнение 1 и 3 групп, p2-3 – сравнение 2 и 3 групп. Жирным шрифтом выделены значения p-уровня, соответствующие значимому различию сравниваемых показателей.

Цитокиновые показатели продемонстрировали фундаментальные различия механизмов воспаления между исследуемыми группами (Рисунок 23,24,25).

У пациентов основной группы уровень IL-4 значительно повышен в содержимом полости носа ($p=0,003$), повышен в плазме крови ($p=0,001$). Эти данные отражают Th2-аллергический тип воспаления, характерный для хронических заболеваний слизистых, именно такой тип воспаления описан как ведущий при нарушении вентиляционной функции слуховой трубы.

Уровень IL-10 оказался повышенным у пациентов основной группы, ниже в группе сравнения, умеренными — в контрольной группе, что указывает на сформировавшийся регуляторный ответ, направленный на ограничение избыточной воспалительной активации, что типично для хронических, рецидивирующих форм заболевания, но не для острого воспаления.

Уровень IL-7 выявлен как один из наиболее значимых цитокинов при ЭСО стабильно повышен во всех биологических средах у пациентов основной группы, значения в группе сравнения и контрольной группе существенно ниже, отражает активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, что указывает на хроническое лимфоидное воспаление, что объясняет склонность ЭСО к длительному, рецидивирующему течению (Таблица 15,16).

В группе сравнения уровень IL-6 значительно повышен ($p<0,001$), IFN- γ повышен в плазме крови, содержимом полости носа, барабанной полости ($p=0,001$). Этот профиль демонстрирует классическое острое воспаление. У пациентов основной группы IL-6 и IFN- γ повышены умеренно, что подтверждает не острый, субклинический характер воспаления.

Показатели sIgA резко снижены в группе сравнения ($p<0,001$), умеренно снижены в основной группе, в контрольной группе соответствуют норме.

У взрослых в основной группе выявлено повышение общего IgE ($p=0,042$). Это подтверждает аллергически модифицированный тип воспаления, характерный для ЭСО у взрослых.

Таблица 15 – Показатели IL взрослых пациентов в экссудатах уха, полости носа и плазме крови основной группы, группы сравнения и контрольной группы

Группы	Статистический показатель	Основная группа (1 группа, n=46)	Группа сравнения (2 группа, n=11)	Контрольная группа (3 группа, n=16)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
IL-4 а, пг\мл	М±m	12,63±2,91	0,48±0,11		0,132		
	Медиана	0,90	0,5				
	Минимум-максимум	0-67,00	0-0,90				
	Нижняя- верхняя квартиль	0,10-29	0-0,9				
	Коэфф. вариации	156,36	73,57				
IL-4 б, пг\мл	М±m	14,35±3,10	0,56±0,13		0,003		
	Медиана	2,00	0,4				
	Минимум-максимум	0-65,00	0,20-1,80				
	Нижняя- верхняя квартиль	0,60-28	0,3-0,6				
	Коэфф. вариации	146,33	79,06				
IL-4 с, пг\мл	М±m	20,08±4,32	0,89±0,13	2,26±0,29	0,001	0,782	0,001
	Медиана	2,10	0,8	2			
	Минимум-максимум	0,5-98,0	0,40-1,80	0,30-4,20			
	Нижняя- верхняя квартиль	0,80-45	0,5-1,1	1,7-3,4			
	Коэфф. вариации	146,02	49,81	49,41			
IL-6 а, пг\мл	М±m	34,39±7,78	27,09±2,92		0,182		
	Медиана	18	31				
	Минимум-максимум	1,0-210,0	13,0-38,0				
	Нижняя- верхняя квартиль	3-35	15-35				
	Коэфф. вариации	153,37	35,81				

Продолжение Таблицы 15

IL-6 b, пг\мл	M±m	53,59±15,58	25,82±3,07		0,374		
	Медиана	10	28				
	Минимум-максимум	0-430,0	2,0-37,0				
	Нижняя- верхняя квартиль	5-43	18-35				
	Коэфф. вариации	197,13	39,45				
IL-6 c, пг\мл	M±m	46,46±12,31	29,09±3,46	3,71±0,52	0,524	0,135	<0,001
	Медиана	16,5	31	3			
	Минимум-максимум	0-432,0	12,0-50,0	0,60-7,80			
	Нижняя- верхняя квартиль	1-48	20-34	2,15-5,2			
	Коэфф. вариации	179,74	39,42	56,01			
IL-7 a, пг\мл	M±m	48,61±6,20					
	Медиана	33					
	Минимум-максимум	2,0-198,0					
	Нижняя- верхняя квартиль	21-70					
	Коэфф. вариации	86,55					
IL-7 b, пг\мл	M±m	47,11±5,97					
	Медиана	34,5					
	Минимум-максимум	4,0-176,0					
	Нижняя- верхняя квартиль	19-67					
	Коэфф. вариации	85,99					
IL-7 c, пг\мл	M±m	47,96±5,71	67,91±21,25	41,25±4,70	0,777	0,705	0,844
	Медиана	34,5	28	36,5			
	Минимум-максимум	5,0-165,0	5,0-215,0	21,0-98,0			
	Нижняя- верхняя квартиль	20-76	14-124	28,5-49,5			
	Коэфф. вариации	80,75	103,79	45,55			

Продолжение Таблицы 15

IL-10 а, пг\мл	M±m	17,91±2,78	11,90±4,44		0,380		
	Медиана	6	3,5				
	Минимум-максимум	0-51,0	0-30,0				
	Нижняя- верхняя квартиль	0-34	0-27				
	Коэфф. вариации	105,22	118,01				
IL-10 б, пг\мл	M±m	19,50±2,80	11,70±4,76		0,261		
	Медиана	22	0,5				
	Минимум-максимум	0-56,0	0-32,0				
	Нижняя- верхняя квартиль	0-35	0-28				
	Коэфф. вариации	97,50	128,68				
IL-10 с, пг\мл	M±m	21,80±3,25	12,90±4,47	7,03±1,43	0,386	0,601	0,493
	Медиана	8	2,5	4,25			
	Минимум-максимум	0-60,0	1,0-31,0	2,80-23,0			
	Нижняя- верхняя квартиль	2-40	2-29	3,1-9,1			
	Коэфф. вариации	101,20	109,66	81,66			
Примечание: р – достоверность различий по критерию Манна-Уитни, р1-2 – сравнение 1 и 2 групп, р1-3 – сравнение 1 и 3 групп, р2-3 – сравнение 2 и 3 групп. а – экссудат барабанной полости, б – экссудат полости носа, с – плазма крови. Жирным шрифтом выделены значения р-уровня, соответствующие значимому различию сравниваемых показателей.							

Таблица 16 – Сравнение показателей IFN- γ , sIgA и IgE общих взрослых пациентов в экссудатах уха, полости носа и плазме крови основной группы, группы сравнения и контрольной группы

Группы	Статистический показатель	Основная группа (1 группа, n=46)	Группа сравнения (2 группа, n=11)	Контрольная группа (3 группа, n=16)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Показатели	М \pm m	33,00 \pm 3,42	32,70 \pm 4,38		0,500		
	Медиана	22	30				
	Минимум-максимум	12,0-126,0	18,0-65,0				
	Нижняя- верхняя квартиль	17-47	25-34				
	Коэфф. вариации	7,037	42,35				
IFN- γ a, пг\мл	М \pm m	33,04 \pm 3,41	34,20 \pm 4,78		0,358		
	Медиана	22,5	33				
	Минимум-максимум	12,0-123,0	17,0-60,0				
	Нижняя- верхняя квартиль	16-45	21-47				
	Коэфф. вариации	69,99	44,17				
IFN- γ b, пг\мл	М \pm m	34,39 \pm 3,31	36,30 \pm 4,56	17,06 \pm 1,71	0,211	0,001	0,001
	Медиана	23	31	19			
	Минимум-максимум	12,0-125,0	21,0-56,0	5,0-27,0			
	Нижняя- верхняя квартиль	20-50	23-52	12,5-21,5			
	Коэфф. вариации	65,36	39,69	40,01			
IFN- γ c, пг\мл	М \pm m	175,09 \pm 13,96	94,20 \pm 5,37		< 0,001		
	Медиана	134,5	100				
	Минимум-максимум	14,0-390,0	67,0-115,0				
	Нижняя- верхняя квартиль	124;240	78;102				
	Коэфф. вариации	54,06	18,04				
sIgA a, МКН\мл	М \pm m	175,09 \pm 13,96	94,20 \pm 5,37		< 0,001		
	Медиана	134,5	100				
	Минимум-максимум	14,0-390,0	67,0-115,0				
	Нижняя- верхняя квартиль	124;240	78;102				
	Коэфф. вариации	54,06	18,04				

Продолжение Таблицы 16

sIgA b, МКН\мл	M±m	171,11±12,08	95,60±6,77		<0,001		
	Медиана	134,5	104				
	Минимум-максимум	40,0-400,0	54,0-120,0				
	Нижняя- верхняя квартиль	122-200	82-111				
	Коэфф. вариации	47,90	22,38				
IgE общий кровь, МЕ\мл	M±m	34,46±4,03	14,60±1,00	31,63±8,64	0,042	0,407	0,562
	Медиана	19	14,5	19,5			
	Минимум-максимум	0-98,0	8,0-20,0	0-112,0			
	Нижняя- верхняя квартиль	14-54	13-17	7-45			
	Коэфф. вариации	79,38	21,71	109,23			
Примечание: p – достоверность различий по критерию Манна-Уитни, p1-2 – сравнение 1 и 2 групп, p1-3 – сравнение 1 и 3 групп, p2-3 – сравнение 2 и 3 групп. а – экссудат барабанной полости, b – экссудат полости носа, с – плазма крови. Жирным шрифтом выделены значения p-уровня, соответствующие значимому различию сравниваемых показателей.							



Рисунок 23 – Показатели IL и IFN-γ в экссудатах уха, полости носа и плазме крови взрослых пациентов основной группы и группы сравнения



Рисунок 24 – Показатели IL и IFN-γ в экссудатах уха, аденоидов и плазме крови взрослых пациентов основной и контрольной групп



Рисунок 25 – Показатели IL и Гамма-ИФ в экссудатах уха, аденоидов и плазме крови взрослых пациентов группы сравнения и контрольной группы

Цитокиновый профиль пациентов в основной группе существенно отличается от профиля пациентов группы сравнения, так как уровни IL-4, IL-7, IL-10 — повышены, что говорит об аллергическом и лимфоидном типе воспаления. Уровни IL-6, IFN- γ высоки в группе сравнения, что говорит об остром бактериально-вирусном воспалении. Уровни sIgA и IgE отражают состояние мукозального иммунитета и роль аллергического компонента в патогенезе ЭСО.

Анализ риноцитограмм, выполненный у пациентов детского и взрослого возраста, позволил установить выраженные возрастные различия в характере воспалительной реакции слизистой носоглотки в основной группе. Результаты отражают фундаментально различные механизмы иммунного ответа, определяющие особенности патогенеза заболевания в каждой возрастной группе.

Во всех обследованных группах у детей и у взрослых в риноцитограммах полностью отсутствовали нейтрофилы, что свидетельствует об отсутствии признаков острого бактериального риносинусита на момент обследования (0% у детей и взрослых). Этот факт однозначно исключает активное гнойное воспаление носоглотки и указывает на преобладание небактериальных иммунных механизмов в основной группе.

У взрослых пациентов риноцитограмма характеризовалась умеренным количеством эозинофилов, что интерпретировано как признак аллергически-модифицированного воспаления, так же отмечалось отсутствие гранулоцитарного компонента и минимального количества лимфоцитов, что типично для хронического не бактериального воспаления.

Такой профиль указывает на устойчивый аллергический, стабильный тип воспаления слизистой носоглотки, который, вероятно, способствует нарушению аэрации среднего уха и поддержанию хронического течения ЭСО у взрослых.

В детской группе выявлена крайне выраженная эозинофилия, достигающая 87%, что существенно превосходит показатели взрослых пациентов. Такой уровень является патогномичным для аллергического ринита, аденоид-ассоциированного воспаления, выраженной гиперреактивности слизистой носоглотки. Эозинофилия у детей сочеталась с высоким уровнем лимфоцитов в риноцитограмме, что

свидетельствует о наличии активного лимфоидного воспаления, типичного для аденоидита и гиперплазии лимфоидной ткани носоглотки.

Лимфоциты были определены у взрослых в умеренном количестве, указывая на вялотекущее хроническое воспаление, в то время как у детей уровни были значительно выше, что соответствует воспалению гипертрофированной аденоидной ткани (аденоидиту). Для детского возраста лимфоцитарно-эозинофильное сочетание является типичным иммунологическим фенотипом, подтверждающим, что ведущим очагом воспаления при ЭСО выступает аденоидная ткань.

Анализ риноцитограмм выявил, что в основной группе во всех возрастных категориях, воспаление протекает как не бактериальное, а иммунологически опосредованное, однако механизмы существенно различаются между детьми и взрослыми.

У взрослых пациентов с ЭСО наблюдается устойчивое аллергическое (Th2) воспаление, умеренная эозинофилия, низкий уровень лимфоцитов, отсутствие нейтрофилов, стабильный, маловариабельный клеточный профиль, в то время как у детей в основной группе наблюдается очень высокая эозинофилия (до 87%), выраженное лимфоидное воспаление (аденоидит), отсутствие нейтрофилов, высокая гетерогенность клеточного состава.

Из всего изложенного выше можно сделать вывод, что ЭСО у детей является хроническим Th2- и лимфоидно-опосредованным воспалением, формирующемся преимущественно на фоне хронического аденоидита и выраженной аллергической гиперреактивности слизистой оболочки носоглотки, тогда как у взрослых ЭСО является хроническим аллергически-модифицированным воспалением с нарушением мукозального иммунитета, но без лимфоидной гиперплазии, характерной для детского возраста.

В обоих случаях ЭСО патогенетически связано с иммунной дисрегуляцией слизистой оболочки полости носа и носоглотки, а не с острым инфекционным воспалением.

Эти различия формируют необходимость дифференцированного подхода к диагностике, лечению и профилактике у детей и взрослых.

4.2. Анализ лабораторных показателей у пациентов в основной группе

В исследование были включены 123 пациента, среди которых 29 наблюдались с первичным экссудативным средним отитом (ЭСО), а 94 — с рецидивирующим течением заболевания. Все пациенты распределены на две возрастные группы (дети и взрослые), что позволило учесть физиологические особенности иммунного ответа.

У всех обследованных определяли показатели клеточного состава периферической крови и уровни IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IFN- γ , общего IgE в трёх биологических средах: плазме крови, экссудате полости носа и содержимом барабанной полости, секреторного IgA в содержимом полости носа и барабанной полости. Сравнительный анализ выполнялся методами непараметрической статистики (критерий Манна—Уитни), для качественных признаков проводился частотный анализ. Далее представлены результаты по детской группе (Таблица 17).

Таблица 17 – Анализ показателей у детей для групп первичного и рецидивирующего отита

Показатели \ Группы	Первичный отит	Рецидивирующий отит	p
ОАК лейкоциты, $10^9/\text{л}$	6,8 [5,4;10,1]	5,60 [4,56;7,8]	0,1365
ОАК эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	4,69[3,87;4,91]	4,45[3,65;4,9]	0,2304
ОАК Hb, г/л	127,0 [116;153]	125,5 [118;137]	0,5920
ОАК тромбоциты, $10^9/\text{л}$	244,0[213;321]	243[195;315]	0,7990
ОАК лимфоциты, %	24,2[21,5;34,0]	43 [24;56]	0,0504
ОАК моноциты, %	1,5 [0,9;4,4]	1,0 [0,8;3,0]	0,4711
ОАК гранулоциты, $10^9/\text{л}$	69,0[56,8;78,0]	54[34;76,0]	0,0145
IL-4 а, пг\мл	0,55 [0,1;1,0]	0,65 [0,3;1,0]	0,6153
IL-4 б, пг\мл	0,60[0,3;0,8]	0,7[0,4;1,9]	0,1021
IL-4 с, пг\мл	1,2[0,8;2,1]	1,45[0,8;2,10]	0,6632

Продолжение Таблицы 17

IL-6 a, пг\мл	3,5 [2;18]	3,5 [2,0;30]	0,4611
IL-6 b, пг\мл	2,5 [1;18]	4,5[1,0;23,0]	0,2202
IL-6 c, пг\мл	1,0[1;2]	1,0[1,0;2,0]	0,8042
IL-7 a, пг\мл	19,0[13;25]	13,0[7,0;17,0]	0,0863
IL-7 b, пг\мл	24,0[17;26]	18,0[15,0;30,0]	0,5827
IL-7 c, пг\мл	125,0[28;240]	95,5[17,0;214,0]	0,3948
IL-10 a, пг\мл	0[0;1]	0 [0;1]	0,7125
IL-10 b, пг\мл	0 [0;0]	1,0 [0;5,0]	0,0080
IL-10 c, пг\мл	2,0[1;2]	2,0[1;3,0]	0,6201
IFN- γ a, пг\мл	2,5[0;4]	8,0[2;37,0]	0,0092
IFN- γ b, пг\мл	5,0[1;7]	3,0[2,0;12,0]	0,4176
IFN- γ c, пг\мл	9,0[3;20]	9,0[5,0;20,0]	0,9999
sIgA a, МКН\мл	27,9[12,5;35,8]	23,4[11,0;26,4]	0,1983
sIgA b, МКН\мл	29,0[20;38,7]	23,0 [12,0;31,5]	0,2778
IgE общий a, МЕ\мл	1,0 [0;3]	2,0[0;4,0]	0,3544
IgE общий b, МЕ\мл	1,5[0;5]	5,0[2,0;16,0]	0,0506
IgE общий c, МЕ\мл	179,5[24;765]	48,0[20,0;90,0]	0,1914
Примечание: p – достоверность различий по критерию Манна-Уитни. a – экссудат барабанной полости, b – смыв аденоидов, c – плазма крови. Жирным шрифтом выделены значения p-уровня, соответствующие значимому различию сравниваемых показателей.			

У детей с рецидивирующим течением выявлены повышение относительного числа лимфоцитов ($p \approx 0,05$), снижение доли гранулоцитов ($p = 0,0145$), что отражает смещение иммунного ответа в сторону адаптивной (вирус-ассоциированной) реакции при повторных эпизодах ЭСО (Таблица 18).

Таблица 18 – Показатели общего анализа крови у детей для групп первичного и рецидивирующего ЭСО

Показатель	Статистический показатель	Первичный отит	Рецидивирующий отит	p-уровень (U)
ОАК лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$M \pm m$	7,73 \pm 0,84	6,28 \pm 0,32	0,1365
	Медиана	6,80	5,60	
	Минимум-максимум	3,5-15,0	1,6-12,6	
	Нижняя-верхняя квартиль	5,4-10,1	4,56-7,8	
	Коэфф. вариации	40,55	39,92	

Продолжение Таблицы 18

ОАК эритроциты, $10^{12}/л$	M±m	4,58±0,19	4,31±0,10	0,2304
	Медиана	4,69	4,45	
	Минимум- максимум	3,45-5,70	2,25-5,6	
	Нижняя- верхняя квартиль	3,87-4,91	3,65-4,9	
	Коэфф. вариации	15,81	18,14	
ОАК Нь, г/л	M±m	134,86±6,37	128,37±1,85	0,5920
	Медиана	127,0	125,0	
	Минимум- максимум	107,0-180,0	102,0-156,0	
	Нижняя- верхняя квартиль	116,0-153,0	118,0-137,0	
	Коэфф. вариации	17,68	11,36	
ОАК тромбоциты, $10^9/л$	M±m	265,50±19,87	267,50±12,38	0,7990
	Медиана	244,0	243,0	
	Минимум- максимум	166,0-430,0	118,0-567,0	
	Нижняя- верхняя квартиль	213,0-321,0	195,0-315,0	
	Коэфф. вариации	28,01	36,45	
ОАК лимфоциты, %	M±m	30,24±5,13	41,71±2,82	0,0504
	Медиана	24,20	43,0	
	Минимум- максимум	1,56-87,0	6,5-89,0	
	Нижняя- верхняя квартиль	21,5-34,0	24,0-56,0	
	Коэфф. вариации	63,49	53,2	
ОАК моноциты, %	M±m	2,52±0,54	3,42±1,05	0,4711
	Медиана	1,50	1,0	
	Минимум- максимум	0,35-5,7	0,4-46,4	

Продолжение Таблицы 18

ОАК моноциты, %	Нижняя- верхняя квартиль	0,9-4,4	0,8-3,0	0,4711
	Коэфф. вариации	80,09	239,36	
ОАК гранулоциты, 10 ⁹ /л	M±m	68,41±3,2	52,64±2,76	0,0145
	Медиана	69,0	54,0	
	Минимум- максимум	49,7-87,9	13,6-89,0	
	Нижняя- верхняя квартиль	56,8-78,0	34,0-76,0	
	Коэфф. вариации	17,9	41,31	
Примечание: p – достоверность различий по критерию Манна-Уитни. Жирным шрифтом выделены значения p-уровня, соответствующие значимому различию сравниваемых показателей.				

Характерные изменения цитокинового профиля у детей по результатам анализа - высокая межиндивидуальная вариабельность во всех средах, что затрудняет однозначную интерпретацию, однако может быть связано с возрастными особенностями Т-зависимого иммунитета, локальное повышение IL-10 в смыве аденоидов ($p=0,0080$), свидетельствующее о включении противовоспалительных регуляторных механизмов, характерных для хронического течения (Таблица 19).

Таблица 19 – Показатели IL у детей в экссудатах уха, смыва аденоидов и плазме крови в группах острого и рецидивирующего ЭСО

Показатель	Статистический показатель	Первичный отит	Рецидивирующий отит	p-уровень (U)
IL-4 а, пг\мл	M±m	0,69±0,18	0,93±0,13	0,6153
	Медиана	0,55	0,65	
	Минимум- максимум	0-1,90	0-4,00	
	Нижняя- верхняя квартиль	0,10-1,00	0,30-1,00	
	Коэфф. вариации	95,98	113,34	

Продолжение Таблицы 19

П-4 б, пг\мл	М±m	0,54±0,07	1,35±0,19	0,1021
	Медиана	0,60	0,70	
	Минимум-максимум	0,10-0,90	0-7,00	
	Нижняя- верхняя квартиль	0,30-0,80	0,40-1,90	
	Коэфф. вариации	48,35	110,35	
П-4 с, пг\мл	М±m	7,53±3,46	2,83±0,76	0,6632
	Медиана	1,20	1,45	
	Минимум-максимум	0,10-34,00	0-29,00	
	Нижняя- верхняя квартиль	0,80-2,10	0,80-2,10	
	Коэфф. вариации	171,98	212,31	
П-6 а, пг\мл	М±m	10,79±4,01	34,90±7,92	0,4611
	Медиана	3,50	3,50	
	Минимум-максимум	0-49,00	0-245,00	
	Нижняя- верхняя квартиль	2,00-18,00	2,00-30,00	
	Коэфф. вариации	139,20	178,77	
П-6 б, пг\мл	М±m	9,07±2,97	18,79±5,44	0,2202
	Медиана	2,50	4,50	
	Минимум-максимум	0-27,00	0-320,00	
	Нижняя- верхняя квартиль	1,00-18,00	1,00-23,00	
	Коэфф. вариации	122,48	227,89	
П-6 с, пг\мл	М±m	1,36±0,17	4,39±1,49	0,8042
	Медиана	1,00	1,00	
	Минимум-максимум	0-2,00	0-57,00	
	Нижняя- верхняя квартиль	1,00-2,00	1,00-2,00	
	Коэфф. вариации	46,67	268,29	
П-7 а, пг\мл	М±m	20,00±3,30	33,45±10,45	0,0863
	Медиана	19,00	13,00	
	Минимум-максимум	0-45,00	0-432,00	
	Нижняя- верхняя квартиль	13,00-25,00	7,00-17,00	
	Коэфф. вариации	61,77	245,90	

Продолжение Таблицы 19

IL-7 b, пг\мл	M±m	23,50±2,14	28,24±4,06	0,5827
	Медиана	24,00	18,00	
	Минимум-максимум	15,00-45,00	0-143,00	
	Нижняя- верхняя квартиль	17,00-26,00	15,00-30,00	
	Коэфф. вариации	34,03	113,17	
IL-7 с, пг\мл	M±m	188,50±55,85	228,82±55,73	0,3948
	Медиана	125,00	95,50	
	Минимум-максимум	5,00-760,00	0-1896,00	
	Нижняя- верхняя квартиль	28,00-240,00	17,00-214,00	
	Коэфф. вариации	110,86	191,76	
IL-10 а, пг\мл	M±m	0,79±0,43	0,74±0,21	0,7125
	Медиана	0	0	
	Минимум-максимум	0-6,00	0-6,00	
	Нижняя- верхняя квартиль	0-1,00	0-1,00	
	Коэфф. вариации	206,91	222,26	
IL-10 b, пг\мл	M±m	0,29±0,16	3,60±0,76	0,0080
	Медиана	0	1,00	
	Минимум-максимум	0-2,00	0-23,00	
	Нижняя- верхняя квартиль	0-0	0-5,00	
	Коэфф. вариации	213,94	165,78	
IL-10 с, пг\мл	M±m	2,29±0,51	2,10±0,25	0,6201
	Медиана	2,00	2,00	
	Минимум-максимум	0-8,00	0-8,00	
	Нижняя- верхняя квартиль	1,00-2,00	1,00-3,00	
	Коэфф. вариации	83,06	95,66	
Примечание: p – достоверность различий по критерию Манна-Уитни, а – экссудат барабанной полости, в – смыв аденоидов, с – плазма крови. Жирным шрифтом выделены значения p-уровня, соответствующие значимому различию сравниваемых показателей.				

Локальное повышение IFN- γ при рецидивах у детей ($p \approx 0.009$) и тенденции к увеличению локального IgE ($p \approx 0.05$) указывают на сочетание вирусной и аллергической составляющих в патогенезе рецидивирующего ЭСО у детской популяции (Таблица 20).

Таблица 20 – Показатели IFN- γ , sIgA и IgE общий у детей в экссудатах уха, смыва аденоидов и плазме крови в группах первичного и рецидивирующего ЭСО

Показатель	Статистический показатель	Первичный отит	Рецидивирующий отит	p-уровень (U)
IFN- γ a, пг\мл	M \pm m	7,14 \pm 4,51	20,10 \pm 3,02	0,0092
	Медиана	2,50	8,00	
	Минимум-максимум	0-65,00	0-79,00	
	Нижняя-верхняя квартиль	0-4,00	2,00-37,00	
	Коэфф. вариации	236,11	118,32	
IFN- γ b, пг\мл	M \pm m	4,36 \pm 1,01	16,97 \pm 4,13	0,4176
	Медиана	5,00	3,00	
	Минимум-максимум	0-12,00	0-170,00	
	Нижняя-верхняя квартиль	1,00-7,00	2,00-12,00	
	Коэфф. вариации	86,63	191,85	
IFN- γ c, пг\мл	M \pm m	12,64 \pm 2,71	13,37 \pm 1,49	0,9999
	Медиана	9,00	9,00	
	Минимум-максимум	0-32,00	0-39,00	
	Нижняя-верхняя квартиль	6,00-20,00	5,00-20,00	
	Коэфф. вариации	80,22	87,52	
sIgA a, МКН\мл	M \pm m	28,09 \pm 4,39	20,95 \pm 1,57	0,1983
	Медиана	27,90	23,40	
	Минимум-максимум	6,60-70,00	0,10-43,00	
	Нижняя-верхняя квартиль	12,50-35,80	11,00-26,40	
	Коэфф. вариации	58,43	58,96	

Продолжение Таблицы 20

sIgA b, МКН\мл	М±m	27,51±3,07	23,02±1,65	0,2778
	Медиана	29,00	23,00	
	Минимум- максимум	7,50-40,00	0,10-45,00	
	Нижняя- верхняя квартиль	20,00-38,70	12,00-31,50	
	Коэфф. вариации	41,78	56,38	
IgE общий a, МЕ\мл	М±m	2,00±0,78	2,57±0,42	0,3544
	Медиана	1,00	2,00	
	Минимум- максимум	0-10,00	0-9,00	
	Нижняя- верхняя квартиль	0-3,00	0-4,00	
	Коэфф. вариации	146,76	110,68	
IgE общий b, МЕ\мл	М±m	6,50±4,54	12,55±2,66	0,0506
	Медиана	1,50	5,00	
	Минимум- максимум	0-65,00	0-74,00	
	Нижняя- верхняя квартиль	0-5,00	2,00-16,00	
	Коэфф. вариации	261,28	145,59	
IgE общий c, МЕ\мл	М±m	375,93±116,09	181,61±40,74	0,1914
	Медиана	179,50	48,00	
	Минимум- максимум	8,00-1430,00	0-1430,00	
	Нижняя- верхняя квартиль	24,00-765,00	20,00-90,00	
	Коэфф. вариации	115,55	176,65	

Полученные результаты продемонстрированы на рисунке 26.

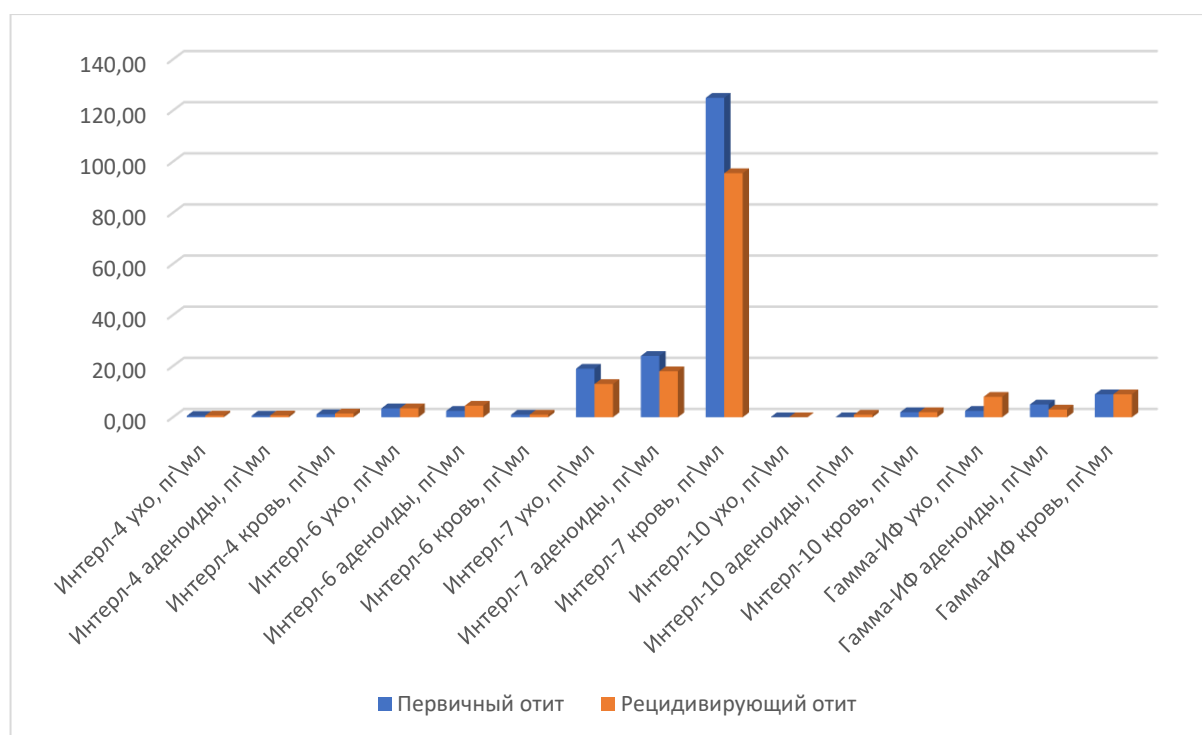


Рисунок 26 – Показатели ИЛ и IFN- γ у детей в содержимом барабанной полости, смыва аденоидов и плазме крови в группах острого и рецидивирующего ЭСО

Таким образом, для детской популяции рецидивирующий ЭСО характеризуется сочетанием вирусно-индуцированной активации (IFN- γ), Th2-модулированного ответа (IL-4, локальный IgE) и регуляторного компонента (IL-10).

Далее был проведен анализ показателей общего анализа периферической крови, уровня IL-4, IL-6, IL-10, IL-7, IFN- γ , IgA, общего IgE в плазме крови и в содержимом полости носа, содержимого барабанной полости, sIgA в содержимом полости носа, барабанной полости у взрослых (Таблица 21).

Таблица 21 – Анализ показателей у взрослых пациентов для групп первичного и рецидивирующего отита

Показатели	Группы	Первичный отит (n-10)	Рецидивирующий отит (n-33)	p
ОАК лейкоциты, $10^9/\text{л}$		8,1 [5,4;10,1]	6,7 [5,4;9,1]	0,2971
ОАК эритроциты, $10^{12}/\text{л}$		4,75 [4,45;4,91]	4,5 [3,65;5,45]	0,3924
ОАК Hb, г/л		153 [127;185]	154 [128;178]	0,9719
ОАК тромбоциты, $10^9/\text{л}$		233 [191;297]	210 [178;287]	0,6477
ОАК лимфоциты, %		26,2 [21,3;43]	43 [23;65]	0,2759

Продолжение Таблицы 21

ОАК моноциты, %	2,0 [0,9;4,0]	0,9 [0,4;2,0]	0,1164
ОАК гранулоциты, 10 ⁹ /л	63,6 [45,0;72,9]	45 [35;65,4]	0,1248
IL-4 а, пг\мл	0,9 [0,1;1,3]	0,3 [0,1;1,0]	0,2414
IL-4 б, пг\мл	0,5 [0,3;0,8]	1,1[0,4;2,9]	0,0191
IL-4 с, пг\мл	1,1 [0,8;3,1]	1,6[0,8;3,2]	0,5042
IL-6 а, пг\мл	3 [2;29]	8 [1;48]	0,3547
IL-6 б, пг\мл	2 [1;16]	7 [3;27]	0,0403
IL-6 с, пг\мл	1 [1;2]	1 [0;4]	0,5819
IL-7 а, пг\мл	17 [12;22]	17[10;23]	0,9067
IL-7 б, пг\мл	17 [5;26]	17[5;25]	0,8513
IL-7 с, пг\мл	40 [7;142]	112 [40;372]	0,0659
IL-10 а, пг\мл	0 [0;0]	0 [0;1]	0,7966
IL-10 б, пг\мл	0 [0;1]	0 [0;4]	0,1668
IL-10 с, пг\мл	2 [2;3]	2 [0;3]	0,2413
IFN-γ а, пг\мл	3 [2;10]	10 [2;71]	0,0490
IFN-γ б, пг\мл	2 [0;7]	20 [5;38]	0,0032
IFN-γ с, пг\мл	7 [4;11]	20 [8;32]	0,0359
sIgA а, МКН\мл	24,0 [12,5;35,6]	25 [11,6;36,7]	0,9253
sIgA б, МКН\мл	22,0 [11,7;38,7]	29,1 [20;35]	0,2558
IgE общий уxo, МЕ\мл	0 [0;3]	2[0;6]	0,1855
IgE общий аденоиды, МЕ\мл	4 [1;5]	13[2;38]	0,0916
IgE общий кровь, МЕ\мл	46 [18;560]	54 [45;90]	0,4676
Примечание: р – достоверность различий по критерию Манна-Уитни. Жирным шрифтом выделены значения р-уровня, соответствующие значимому различию сравниваемых показателей. а – экссудат барабанной полости, в – экссудат полости носа, с – плазма крови.			

У взрослых статистически значимых различий между первичным и рецидивирующим ЭСО по основным показателям периферической крови не выявлено, что указывает на преимущественно локальный характер иммунной активации при рецидивах.

Отмечены лишь тенденции к увеличению доли лимфоцитов и снижению гранулоцитов у пациентов с рецидивами, однако без достижения статистической значимости (Таблица 22).

Таблица 22 – Показатели общего анализа крови взрослых пациентов для групп первичного и рецидивирующего ЭСО

Показатель	Статистический показатель	Первичный отит	Рецидивирующий отит	р-уровень (U)
ОАК лейкоциты, $10^9/л$	М±m	8,21±0,75	7,09±0,43	0,2971
	Медиана	8,10	6,70	
	Минимум-максимум	4,5-15,0	6,40-15,00	
	Нижняя-верхняя квартиль	5,4-10,1	5,4-9,1	
	Коэфф. вариации	35,54	33,79	
ОАК эритроциты, $10^{12}/л$	М±m	4,67±0,17	4,62±0,22	0,3924
	Медиана	4,75	4,50	
	Минимум-максимум	3,47-5,7	3,61-5,80	
	Нижняя-верхняя квартиль	4,45-4,91	3,65-5,45	
	Коэфф. вариации	14,35	26,26	
ОАК Нб, г/л	М±m	154,27±7,87	154,32±5,36	0,9719
	Медиана	153	154	
	Минимум-максимум	107-198	107,00-180,00	
	Нижняя-верхняя квартиль	127-185	128-178	
	Коэфф. вариации	19,76	19,34	
ОАК тромбоциты, $10^9/л$	М±m	238,6±15,02	240,32±16,56	0,6477
	Медиана	233	210	
	Минимум-максимум	149-342	149-325	
	Нижняя-верхняя квартиль	191-297	178-287	
	Коэфф. вариации	24,38	38,37	

Продолжение Таблицы 22

ОАК лимфоциты, %	M±m	33,75±5,84	43,36±4,44	0,2759
	Медиана	26,2	43,0	
	Минимум- максимум	1,56-87,00	1,56-46,40	
	Нижняя- верхняя квартиль	21,3-43	23-65	
	Коэфф. вариации	67,03	56,98	
ОАК моноциты, %	M±m	2,40±0,46	4,75±2,33	0,1164
	Медиана	2,0	0,9	
	Минимум- максимум	0,35-5,7	0,35-19,00	
	Нижняя- верхняя квартиль	0,9-4,0	0,4-2,0	
	Коэфф. вариации	74,06	273,8	
ОАК гранулоцит ы, 10 ⁹ /л	M±m	59,96±5,25	50,93±3,54	0,1248
	Медиана	63,6	45,0	
	Минимум- максимум	23,0-87,9	49,70-87,90	
	Нижняя- верхняя квартиль	45,0-72,9	35,0-65,4	
	Коэфф. вариации	33,93	38,73	
Примечание: p – достоверность различий по критерию Манна-Уитни. Жирным шрифтом выделены значения p-уровня, соответствующие значимому различию сравниваемых показателей.				

У взрослых пациентов при рецидивирующем ЭСО отмечено статистически значимое повышение локальных уровней IL-4 (в содержимом полости носа) и IL-10, а также системное и локальное повышение IFN-γ по сравнению с первично возникшими случаями. Снижение sIgA в содержимом полости носа, барабанной полости указывает на нарушение мукозальной защиты при рецидивах. Тенденция к повышению IL-7 в плазме (медиана 40→112; p≈0.066) заслуживает дальнейшего внимания как маркер хронизации (Таблица 23,24), (Рисунок 27).

Таблица 23 – Показатели IL взрослых пациентов в содержимом полости носа, барабанной полости и плазме крови в группах первичного и рецидивирующего ЭСО

Показатель	Статистический показатель	Первичный отит	Рецидивирующий отит	p-уровень (U)
IL-4 а, пг\мл	M±m	0,80±0,17	0,51±0,09	0,2414
	Медиана	0,90	0,30	
	Минимум-максимум	0-1,9	0-1,6	
	Нижняя-верхняя квартиль	0,10-1,30	0,0-1,0	
	Коэфф. вариации	81,01	98,15	
IL-4 б, пг\мл	M±m	0,56±0,10	1,86±0,35	0,0191
	Медиана	0,50	1,1	
	Минимум-максимум	0,10-1,60	0-7,0	
	Нижняя-верхняя квартиль	0,30-0,80	0,4-2,9	
	Коэфф. вариации	69,09	106,32	
IL-4 с, пг\мл	M±m	5,05±2,52	4,61±1,48	0,5042
	Медиана	1,10	1,6	
	Минимум-максимум	0,10-29	0,5-29,0	
	Нижняя-верхняя квартиль	0,80-3,10	0,8-3,2	
	Коэфф. вариации	193,52	178,74	
IL-6 а, пг\мл	M±m	26,60±16,38	46,10±12,66	0,3547
	Медиана	3,0	8,0	
	Минимум-максимум	0-250	1,0-220,0	
	Нижняя-верхняя квартиль	2,0-29,0	1,0-48,0	
	Коэфф. вариации	238,48	152,94	

Продолжение Таблицы 23

II-6 б, пг\мл	M±m	9,07±3,95	63,77±22,92	0,0403
	Медиана	2,0	7,0	
	Минимум- максимум	0-56	1,0-430,0	
	Нижняя- верхняя квартиль	1,0-16,0	3,0-27,0	
	Коэфф. вариации	168,69	200,07	
II-6 с, пг\мл	M±m	1,80±0,42	1,84±0,37	0,5819
	Медиана	1,0	1,0	
	Минимум- максимум	0-5,0	0-6,0	
	Нижняя- верхняя квартиль	1,0-2,0	0-4,0	
	Коэфф. вариации	89,58	111,54	
II-7 а, пг\мл	M±m	28,80±13,12	45,23±16,63	0,9067
	Медиана	17,0	17,0	
	Минимум- максимум	0-210	0-326,0	
	Нижняя- верхняя квартиль	12,0-22,0	10,0-23,0	
	Коэфф. вариации	176,4	204,71	
II-7 б, пг\мл	M±m	17,87±3,39	17,06±2,36	0,8513
	Медиана	17,0	17,0	
	Минимум- максимум	0-45	0-45,0	
	Нижняя- верхняя квартиль	5,0-26,0	5,0-25,0	
	Коэфф. вариации	73,4	77,14	
II-7 с, пг\мл	M±m	190,47±116,03	341,29±86,99	0,0659
	Медиана	40	112	
	Минимум- максимум	5-1790	5,0-1810,0	

Продолжение Таблицы 23

IL-7 с, пг\мл	Нижняя- верхняя квартиль	7,0-142,0	40-372	0,0659
	Коэфф. вариации	235,93	141,92	
IL-10 а, пг\мл	M±m	0,60±0,41	0,74±0,32	0,7966
	Медиана	0	0	
	Минимум- максимум	0-6,0	0-6,0	
	Нижняя- верхняя квартиль	0-0	0-1,0	
	Коэфф. вариации	265,77	241,03	
IL-10 б, пг\мл	M±m	0,40±0,19	3,81±1,38	0,1668
	Медиана	0	0	
	Минимум- максимум	0-2,0	0-26,0	
	Нижняя- верхняя квартиль	0-1,0	0-4,0	
	Коэфф. вариации	184,2	202,18	
IL-10 с, пг\мл	M±m	2,47±0,50	2,06±0,44	0,2413
	Медиана	2,0	2,0	
	Минимум- максимум	0-8,0	0-3,0	
	Нижняя- верхняя квартиль	2,0-3,0	0-8,0	
	Коэфф. вариации	77,93	117,94	
Примечание: р – достоверность различий по критерию Манна-Уитни. а – экссудат барабанной полости, в – экссудат полости носа, с – плазма крови. Жирным шрифтом выделены значения р-уровня, соответствующие значимому различию сравниваемых показателей.				

Локальные изменения IL-4 и IL-6 в носовом экссудате у взрослых при рецидивах подчёркивают сочетание аллергического и инфекционно-воспалительного компонентов. IL-7 в плазме имеет клинически значимый медианный сдвиг и может выполнять роль маркера хронизации.

Таблица 24 – Показатели IFN- γ , и IgE общий взрослых пациентов в экссудатах уха, полости носа и плазме крови, sIgA в содержимом полости носа и барабанной полости в группах первичного и рецидивирующего ЭСО

Показатель	Статистический показатель	Первичный отит	Рецидивирующий отит	p-уровень (U)
IFN- γ a, пг\мл	M \pm m	25,60 \pm 16,19	47,94 \pm 10,99	0,0490
	Медиана	3,0	10,0	
	Минимум-максимум	0-243	0-198	
	Нижняя- верхняя квартиль	2,0-10,0	2,0-71,0	
	Коэфф. вариации	244,93	127,69	
IFN- γ b, пг\мл	M \pm m	13,6 \pm 10,5	40,84 \pm 10,35	0,0032
	Медиана	2,0	20,0	
	Минимум-максимум	0-160	0-187	
	Нижняя- верхняя квартиль	0-7,0	5,0-38,0	
	Коэфф. вариации	298,91	141,13	
IFN- γ c, пг\мл	M \pm m	9,27 \pm 2,51	36,84 \pm 10,18	0,0359
	Медиана	7,0	20,0	
	Минимум-максимум	0-32	0-189	
	Нижняя- верхняя квартиль	4,0-11,0	8,0-32,0	
	Коэфф. вариации	105,06	153,82	
sIgA a, МКН\мл	M \pm m	25,50 \pm 2,88	24,98 \pm 2,26	0,9253
	Медиана	24,0	25,0	
	Минимум-максимум	6,6-40,0	0,1-46,0	
	Нижняя- верхняя квартиль	12,5-35,6	11,6-36,7	
	Коэфф. вариации	43,78	50,44	
sIgA b, МКН\мл	M \pm m	22,93 \pm 3,38	28,25 \pm 1,80	0,2558
	Медиана	22,0	29,1	
	Минимум-максимум	3,4-40,0	11,7-56,0	
	Нижняя- верхняя квартиль	11,7-38,7	20,0-35,0	
	Коэфф. вариации	57,06	35,39	
	Минимум-максимум	18,7-31,6	17,3-45,0	
	Нижняя- верхняя квартиль	23,5-28,7	19,6-25,0	
	Коэфф. вариации	13,5	22,66	
IgE общий a, МЕ\мл	M \pm m	1,33 \pm 0,48	2,74 \pm 0,56	0,1855
	Медиана	0	2,0	
	Минимум-максимум	0-6,0	0-9,0	
	Нижняя- верхняя квартиль	0-3,0	0-6,0	
	Коэфф. вариации	140,79	113,77	

Продолжение Таблицы 24

IgE общий b, МЕ\мл	M±m	9,93±4,66	22,97±4,65	0,0916
	Медиана	4	13,0	
	Минимум- максимум	0-65	0-74,0	
	Нижняя- верхняя квартиль	1,0-5,0	2,0-38,0	
	Коэфф. вариации	181,79	112,83	
IgE общий с, МЕ\мл	M±m	273,5±109,6	181,87±58,75	0,4676
	Медиана	46	54,0	
	Минимум- максимум	8-1430	11,0-1430,0	
	Нижняя- верхняя квартиль	18,0-560,0	45,0-90,0	
	Коэфф. вариации	155,23	179,87	

Примечание: р – достоверность различий по критерию Манна-Уитни, а – экссудат барабанной полости, в – экссудат полости носа, с – плазма крови. Жирным шрифтом выделены значения р-уровня, соответствующие значимому различию сравниваемых показателей.

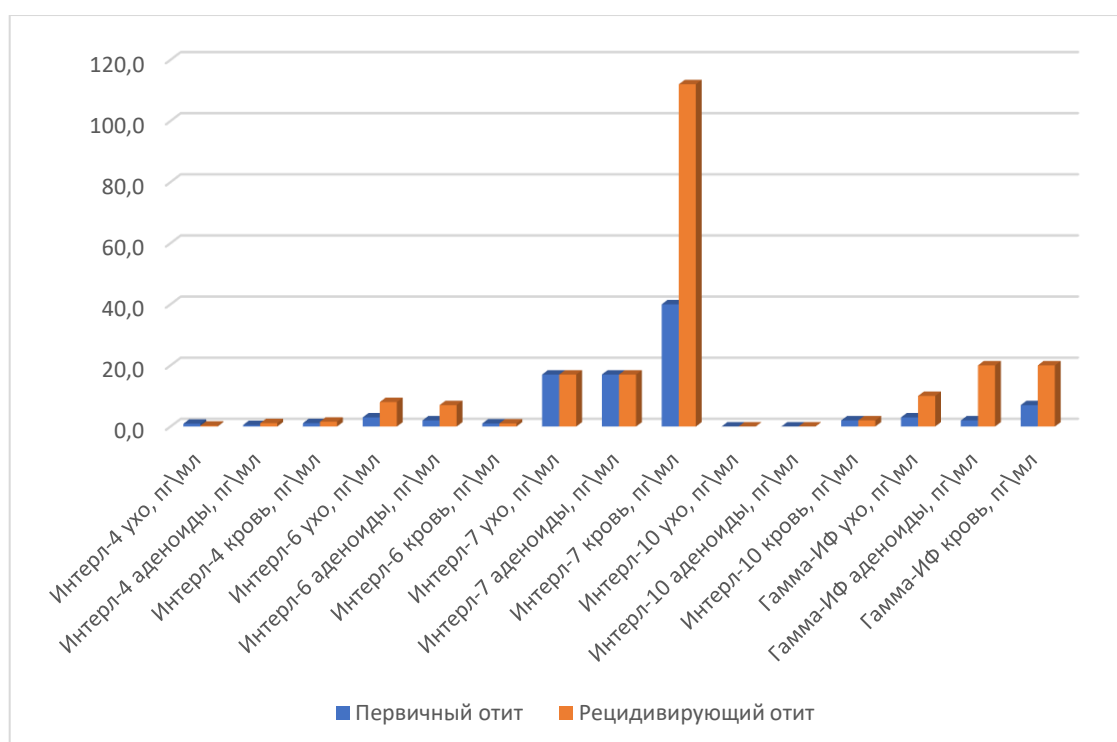


Рисунок 27 – Показатели IL и IFN-γ взрослых пациентов в экссудатах уха, полости носа и плазме крови в группах первичного и рецидивирующего отитов

Повышение IFN-γ во всех трёх средах и одновременное снижение sIgA в содержимом полости носа и барабанной полости у пациентов с рецидивами указывает на сочетание противовирусной/интерфероновой реакции и нарушения

мукозальной защиты. Локальные тенденции к росту IgE могут указывать на участие аллергического компонента у части пациентов.

Таким образом, рецидивирующий ЭСО отличается от первичного эпизода выраженной активацией локального иммунитета во всех исследуемых средах, тогда как системные изменения минимальны, в обеих возрастных группах рецидивы заболевания связаны с увеличением IL-7, что позволяет рассматривать его как один из ключевых маркёров хронизации воспалительного процесса, у детей выявлена комбинация вирусного (IFN- γ) и аллергического (IL-4, IgE) компонентов, что подчёркивает мультифакторность рецидивирующего течения, у взрослых рецидивирующий процесс сопровождается сочетанием противовирусного ответа (IFN- γ), бактериальной/островоспалительной активации (IL-6) и признаков иммунной дисрегуляции на фоне хронического воспаления. Высокая вариабельность цитокиновых показателей в группе рецидивов свидетельствует о необходимости дальнейшей фенотипизации пациентов, включая иммунологическое типирование и разработку индивидуализированных диагностических критериев.

4.3. Анализ лабораторных показателей у пациентов с рецидивом экссудативного среднего отита

С помощью кластерного анализа были проанализированы 94 больных рецидивирующим ЭСО, отдельно в детской и взрослой возрастной группе.

В детской группе методом иерархической кластеризации выделено два кластера (рисунок 28).

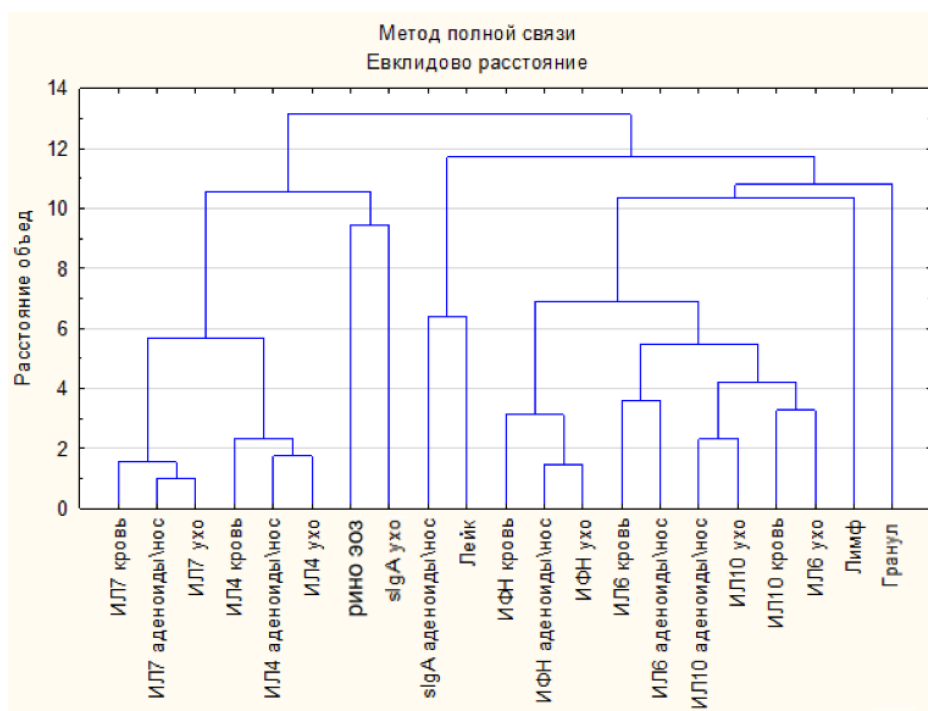


Рисунок 28 – Вертикальная дендрограмма при кластеризации лабораторных показателей у больных рецидивирующим ЭСО детского возраста

Внутри каждого кластера евклидовы расстояния между показателями имели близкие значения. В первом кластере близкие евклидовы расстояния отмечены для ИЛ-4, ИЛ-7, ИЛ-10 в плазме крови, смыве с аденоидов и содержимом барабанной полости, а также числу эозинофилов в риноцитограмме. Во 2 кластере наиболее тесные взаимоотношения сложились между такими показателями как содержание ИЛ-6 и IFN- γ в плазме крови, смыве с аденоидов и содержимом барабанной полости, а также числом лимфоцитов и гранулоцитов в крови. Классификация пациентов с рецидивирующим ЭСО с использованием иерархических алгоритмов визуализирована на вертикальной дендрограмме на рисунке 28, где отчетливо представлены два кластера.

В таблице 25 представлены евклидовы расстояния между кластерами (нижняя строчка) и квадраты евклидова расстояния между центрами двух кластеров (верхняя строчка). Высокие значения евклидова расстояния между двумя кластерами свидетельствуют о разнородности двух выделенных подгрупп [14].

Таблица 25 – Евклидовы расстояния и квадраты евклидова расстояния между центрами двух кластеров [14]

	Кластер 1	Кластер 2
Кластер 1	0,000000	1,91108
Кластер 2	1,38242	0,000000

По итогам сравнения средних величин показателей в двух кластерах выявлено статистически значимое различие для IL-4, IL-6, IL-7, IL-10 и IFN- γ в плазме крови, смыве аденоидов и содержимом барабанной полости, а также для лимфоцитов и гранулоцитов крови (Таблица 26). Различия между маркерами были выражены в большей мере при их определении в смыве аденоидов, а также в содержимом барабанной полости, полученного при оперативном вмешательстве по сравнению с плазмой крови.

Таблица 26 – Результаты дисперсионного анализа различий средних показателей между 1 и 2 кластером

Показатели	F	p
Лейкоциты крови	0,5678	0,45741
Лимфоциты крови	7,2514	0,01578
Гранулоциты крови	7,7797	0,01384
IL-4 экссудат ср уха	75,2786	<0,00001
IL-4 полость носа	108,037	<0,00001
IL-4 крови	11,2616	0,00213
IL-6 экссудат ср уха	87,1970	<0,00001
IL-6 полость носа	106,4443	<0,00001
IL-6 крови	29,0272	0,00015
IL-7 экссудат ср уха	67,8594	<0,00001
IL-7 полость носа	101,5131	<0,00001
IL-7 в крови	13,3945	0,00103
IL-10 экссудат ср уха	22,9390	0,000001
IL-10 полость носа	54,3109	<0,00001
IL-10 в крови	9,9178	0,00378
IFN- γ экссудат ср уха	28,6817	0,00001
IFN- γ полость носа	32,3343	0,000004
IFN- γ в крови	31,2729	0,000006
sIgA экссудат ср уха	0,4482	0,508663
sIgA полость носа	0,0460	0,83179
IgE в крови	1,4224	0,24302
Нейтрофилы риноцитограммы	2,8599	0,16170
Эозинофилы риноцитограммы	4,1966	0,06609
Лимфоциты полость носа	0,4712	0,49806

Примечание: F – критерий Фишера, жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Ввиду высокого числа показателей, взаимоотношения между которыми позволяют отнести больных во 2 кластер, была проведена дополнительная кластеризация, позволившая классифицировать пациентов 2 кластера на две подгруппы. Евклидово расстояние между подкластерами 2А и 2Б составило 0,83421. По итогам сравнения средних величин показателей в двух подкластерах выявлено статистически значимое различие для ИФН γ , ИЛ6, ИЛ10 в биологических жидкостях, лимфоцитов и гранулоцитов крови, нейтрофилов и лимфоцитов риноцитогаммы (Таблица 27).

Таблица 27 – Результаты дисперсионного анализа различий средних показателей между 2А и 2Б подкластерами

	F	p
Лейкоциты крови	0,6837	0,39481
Лимфоциты крови	19,0281	0,00016
Гранулоциты крови	25,1526	0,00002
ИЛ-4 экссудат ср уха	0,27361	0,89371
ИЛ-4 полость носа	0,38292	0,98392
ИЛ-4 крови	0,42931	0,89476
ИЛ-6 экссудат ср уха	16,4637	0,00005
ИЛ-6 полость носа	13,8932	0,00008
ИЛ-6 крови	35,1928	<0,00001
ИЛ-7 экссудат ср уха	0,92815	0,78319
ИЛ-7 полость носа	0,67819	0,89438
ИЛ-7 в крови	0,46381	0,90362
ИЛ-10 экссудат ср уха	13,2918	0,00098
ИЛ-10 полость носа	15,9826	0,00006
ИЛ-10 в крови	3,18295	0,09478
ИФН- γ экссудат ср уха	57,6817	<0,00001
ИФН- γ полость носа	78,3343	<0,00001
ИФН- γ в крови	46,2729	<0,00001
sIgA экссудат ср уха	0,58941	0,28391
sIgA полость носа	0,29184	0,89326
IgE в крови	2,48319	0,56391
Нейтрофилы риноцитогаммы	5,674893	0,02171
Эозинофилы риноцитогаммы	1,03821	0,35263
Лимфоциты полость носа	5,29103	0,03829
Примечание: F – критерий Фишера, жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.		

По результатам кластерного анализа 61 ребенок с рецидивирующими ЭСО был разделен на два кластера, а второй кластер на два подкластера. Первый кластер был однородным (Таблица 28).

Таблица 28 – Распределение больных с рецидивирующим отитом по кластерам

Кластер	Подкластеры	Абс. число	%
1	-	29	46,0
2	2А	19	30,2
	2Б	15	23,8
	Всего по 2 кластеру	34	54,0

После распределения больных по кластерам, был проведен анализ описательных характеристик лабораторных показателей в каждой подгруппе (Таблица 29).

Таблица 29 – Параметры лабораторных маркеров в кластерах

	1 кластер	2А кластер	2Б кластер	2 кластер
Лейкоциты крови, $10^9/л$	5,6±0,4	6,7±0,5	8,3±0,9	7,3±0,7
Лимфоциты крови, %	37,8±2,3	59,8±2,9	22,9±1,8	44,6±2,1
Гранулоциты крови, %	61,5±3,5	39,5±2,4	76,2±4,1	54,6±3,8
IL-4 экссудат ср уха, пг/мл	48,2±4,3	23,1±1,7	15,8±2,0	18,7±1,9
IL-4 полость носа, пг/мл	57,3±3,7	27,8±1,6	19,7±1,5	25,8±1,7
IL-4 крови, пг/мл	25,6±1,4	7,9±0,9	5,4±0,8	7,6±1,2
IL-6 экссудат ср уха, пг/мл	5,3±0,7	10,6±1,4	13,7±1,6	11,9±1,1
IL-6 полость носа, пг/мл	4,8±0,5	12,6±0,8	15,8±0,9	13,3±1,4
IL-6 крови, пг/мл	6,7±0,6	9,6±0,9	35,4±2,6	27,6±1,3
IL-7 экссудат ср уха, пг/мл	129,8±11,8	20,6±2,4	15,7±1,8	17,4±1,5
IL-7 полость носа, пг/мл	143,5±21,6	26,5±2,6	20,4±1,9	21,8±2,0
IL-7 в крови, пг/мл	117,4±13,7	11,3±0,9	8,2±0,5	9,8±0,8
IL-10 экссудат ср уха, пг/мл	4,5±0,4	8,9±0,7	11,4±1,0	10,7±0,9
IL-10 полость носа, пг/мл	3,7±0,6	11,5±0,9	15,7±1,2	13,6±1,0
IL-10 в крови, пг/мл	3,1±0,5	4,5±0,4	12,5±0,8	9,8±0,6
IFN-γ экссудат ср уха, пг/мл	12,4±0,7	38,7±3,5	9,8±0,6	25,4±1,8
IFN-γ полость носа, пг/мл	14,8±0,9	44,6±3,8	13,2±0,5	27,9±1,1
IFN-γ в крови, пг/мл	11,9±0,6	20,6±0,7	10,8±0,4	15,0±0,8
sIgA экссудат ср уха, мкн/мл	159,8±19,6	142,6±20,7	139,2±19,2	141,5±18,4

Продолжение Таблицы 29

sIgA полость носа, мкн/мл	150,4±5,8	155,6±7,2	142,7±6,9	147,8±9,7
IgE в крови, ме/мл	45,1±2,9	28,5±2,2	15,6±1,4	19,8±1,7
Нейтрофилы риноцитограммы, %	42,3±2,0	41,7±1,9	82,3±5,8	62,3±4,1
Эозинофилы риноцитограммы, %	19,6±1,5	2,3±0,3	1,8±0,5	1,9±0,6
Лимфоциты полость носа, %	35,4±2,1	58,5±3,7	15,7±0,8	35,8±2,1

Результаты сравнительного анализа показателей в подгруппах с выделением статистически значимых различий отражены в таблицах 25-26. Наиболее выраженные различия лабораторных показателей в подгруппах детей с рецидивирующим ЭСО и направленность изменений представлена в таблице 30 (Рисунок 29).

Таблица 30 – Направленность и выраженность различий лабораторных показателей в подгруппах детей с рецидивирующим отитом

Показатели	1 кластер	2А кластер	2Б кластер	2 кластер
Лейкоциты крови, 10 ⁹ /л				
Лимфоциты крови, %		↑		
Гранулоциты крови, %		↓	↑	
IL-4 экссудат ср уха, пг/мл	↑↑↑			
IL-4 полость носа, пг/мл	↑↑↑			
IL-4 крови, пг/мл	↑↑			
IL-6 экссудат ср уха, пг/мл		↑↑	↑↑	↑↑
IL-6 полость носа, пг/мл		↑↑	↑↑	↑↑
IL-6 крови, пг/мл		↑	↑↑↑	↑↑
IL-7 экссудат ср уха, пг/мл	↑↑↑			
IL-7 полость носа, пг/мл	↑↑↑			
IL-7 в крови, пг/мл	↑↑			
IL-10 экссудат ср уха, пг/мл	↑			
IL-10 полость носа, пг/мл	↑↑			
IL-10 в крови, пг/мл	↑↑			
IFN-γ экссудат ср уха, пг/мл		↑↑↑		↑
IFN-γ полость носа, пг/мл		↑↑↑		↑
IFN-γ в крови, пг/мл		↑		
sIgA экссудат ср уха, мкн/мл				
sIgA в смыве аденоидов, мкн/мл				
IgE в крови, ме/мл	↑↑			

Продолжение Таблицы 30

Нейтрофилы риноцитограммы, %			↑	
Эозинофилы риноцитограммы, %	↑↑			
Лимфоциты в смыве аденоидов, %		↑		

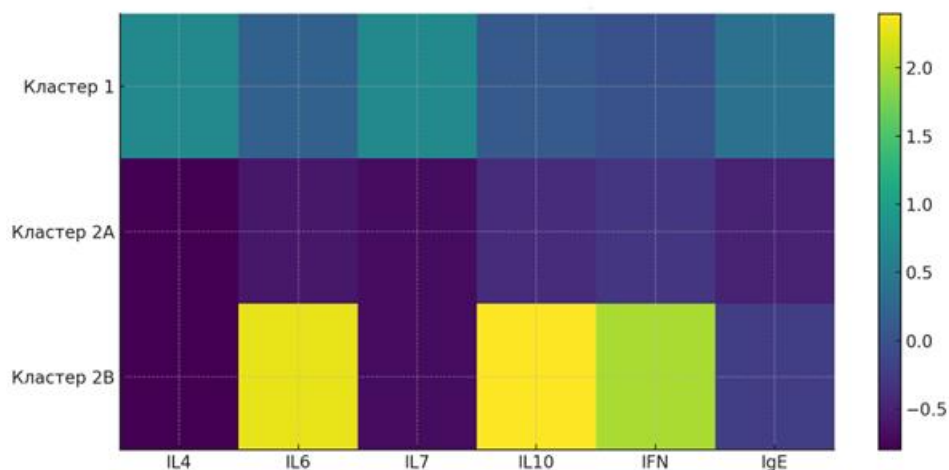


Рисунок 29 – Стандартизированные средние показатели цитокинов у детей

У пациентов 1-го кластера выявлен комплекс иммунологических изменений, характеризующийся значительным повышением концентраций IL-4, IL-7, IL-10 в смыве с аденоидной ткани, содержанием барабанной полости и в плазме крови, повышением уровня общего IgE, а также увеличением процентного содержания эозинофилов в риноцитограмме. Совокупность этих изменений отражает формирование Th2-опосредованного аллергического типа воспаления, сочетающего механизмы адаптивного и местного иммунитета слизистых оболочек. Повышение IL-4 является ключевым признаком активации Th2-клеток, которые определяют аллергический тип иммунного ответа. IL-4 запускает каскад реакций, направленных на усиление гуморального звена иммунитета, стимулирует пролиферацию В-клеток, индуцирует их дифференцировку в плазматические клетки, обеспечивает переключение класса иммуноглобулинов на IgE [143], усиливает экспрессию молекул МНС класса II, тем самым повышая эффективность антигенпрезентации.

Повышение IgE и эозинофилов согласуется с классическими характеристиками IgE-опосредованного воспаления, в котором задействованы механизмы поздней фазы аллергической реакции и эозинофильной инфильтрации слизистой.

Таким образом, цитокиновый профиль IL-4 → IgE → эозинофилы формирует достоверный аллергический иммунный паттерн, подтверждающий принадлежность пациентов 1-го кластера к иммунно-аллергическому варианту воспаления среднего уха.

IL-10, также повышенный у пациентов 1-го кластера, выполняет функцию противовоспалительного иммунорегулятора, ограничивающего чрезмерную активацию Th2-ответа [144]. Его повышение трактуется как компенсаторная реакция, направленная на предотвращение повреждения тканей при длительной аллергической стимуляции.

Таким образом, сочетание высоких уровней IL-4 и IL-10 отражает баланс активации и регуляции, характерный для иммунных ответов слизистых при аллергически ориентированном воспалении.

Пациенты 1-го кластера демонстрируют чётко выраженный профиль Th2-опосредованного, IgE-зависимого, эозинофильного воспаления, поддерживаемого активацией адаптивного иммунитета (IL-7) и регулируемого противовоспалительными механизмами (IL-10). Данный тип иммунного ответа соответствует аллергическому варианту воспаления среднего уха и отражает глубокие патогенетические отличия данной подгруппы пациентов [145].

Для пациентов 2А-кластера характерно наиболее выраженное повышение концентрации IFN-γ в смыве с поверхности аденоидов и в экссудате среднего уха, а также значительное увеличение уровня IL-6 в местных биологических средах [23]. Дополнительно выявлено повышение процентной доли лимфоцитов в аденоидном смыве и в плазме крови на фоне снижения числа гранулоцитов крови.

Указанный комплекс изменений соответствует вирус-ассоциированному типу воспаления, который характеризуется активацией клеточно-опосредованного иммунитета.

IFN- γ является ключевым цитокином Th1-ответа и основной молекулой противовирусной резистентности. Он обладает прямой противовирусной активностью, индуцирует экспрессию противовирусных генов, усиливает антигенпрезентацию, активирует макрофаги и натуральные киллеры. Основными продуцентами IFN- γ являются активированные Т-лимфоциты (в т.ч. Th1), NK-клетки и макрофаги [144].

IL-6, повышение которого отмечено преимущественно в местных средах (смыв аденоидов, содержимое барабанной полости), является важным провоспалительным цитокином острой фазы. Он усиливает презентацию антигена, стимулирует дифференцировку Т-клеток и активирует В-клеточный ответ [146]. Его локальное повышение подтверждает ведущую роль воспаления слизистой носоглотки как основного источника иммунной активации.

Преобладание лимфоцитов и снижение гранулоцитарного звена отражает классический профиль вирус-индуцированного воспаления, при котором основная нагрузка ложится на систему адаптивного иммунитета.

Методом ROC анализа были найдены разделительные уровни для лабораторных показателей, изменение относительно которых позволяет с определенной долей вероятности, характеризующейся чувствительностью и специфичностью, заключить о принадлежности к аллергическому типу (таблица 30). Например, при превышении концентрации IL-7 в смыве с поверхности аденоидов выше 64,2 пг/мл с диагностической чувствительностью 87,3% и специфичностью 90,4% можно сделать заключение о аллергическом типе воспалительной реакции у больного ребенка с рецидивирующим ЭСО. Каждый из представленных в таблице 31 показателей имеет самостоятельное диагностическое значение. Однако, наибольшая диагностическая информативность отмечается для содержания IL-7 и IL-4 в местных биологических жидкостях (Рисунок 30).

Таблица 31 – Дифференциально разделительные уровни (cut-off) лабораторных показателей для выделения аллергического типа воспалительной реакции

Показатели	cut-off	ДЧ, %	ДС, %	AUC, p
IL-4 эксудат ср уха, пг/мл	$\geq 33,7$	82,6	80,1	0,821 \pm 0,184 p<0,001
IL-4 в смыве аденоидов, пг/мл	$\geq 36,4$	85,2	78,4	0,817 \pm 0,265 p<0,001
IL-4 крови, пг/мл	$\geq 12,5$	71,3	68,7	0,703 \pm 0,093 p=0,028
IL-7 эксудат ср уха, пг/мл	$\geq 57,8$	90,4	89,5	0,894 \pm 0,125 p<0,001
IL-7 в смыве аденоидов, пг/мл	$\geq 64,2$	87,3	90,4	0,893 \pm 0,158 p<0,001
IL-7 в крови, пг/мл	$\geq 26,4$	75,9	80,2	0,792 \pm 0,146 p=0,027
IgE в крови, мнк/мл	$\geq 38,6$	68,8	71,4	0,703 \pm 0,097 p=0,048
Эозинофилы риноцитогаммы, %	$\geq 3,5$	73,4	77,9	0,726 \pm 0,012 p=0,049
IL-10 эксудат ср уха, пг/мл	$\geq 6,5$	74,6	71,2	0,735 \pm 0,139 p=0,002
IL-10 в смыве аденоидов, пг/мл	$\geq 7,4$	77,9	73,5	0,744 \pm 0,119 p=0,001
Примечание: cut-off – разделительный уровень, ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, AUC – площадь под ROC кривой.				

Дифференциально разделительные уровни лабораторных показателей для выделения типа с вирусно-ассоциированным воспалением представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Дифференциально разделительные уровни (cut-off) лабораторных показателей для выделения типа с вирусно-ассоциированным воспалением

Показатели	cut-off	ДЧ, %	ДС, %	AUC, p
IL-6 эксудат ср уха, пг/мл	$\geq 7,8$	74,6	73,5	0,721 \pm 0,178 p=0,009
IL-6 в смыве аденоидов, пг/мл	$\geq 8,9$	76,2	77,9	0,787 \pm 0,174 p=0,008
IFN- γ эксудат ср уха, пг/мл	$\geq 21,6$	89,5	93,4	0,899 \pm 0,146 p<0,001

Продолжение Таблицы 32

IFN- γ в смыве аденоидов, пг/мл	$\geq 25,7$	94,8	89,5	0,901 \pm 0,137 p<0,001
Лимфоциты в смыве аденоидов, %	$\geq 46,4$	84,3	86,2	0,838 \pm 0,126 p<0,001
Примечание: cut-off – разделительный уровень, ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, AUC – площадь под ROC кривой.				

Дифференциально разделительные уровни лабораторных показателей для выделения типа с вирусно-ассоциированным воспалением представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Дифференциально разделительные уровни (cut-off) лабораторных показателей для выделения типа с бактериальным воспалением

Показатели	cut-off	ДЧ, %	ДС, %	AUC, p
IL-6 экссудат ср уха, пг/мл	$\geq 8,9$	81,5	84,6	0,796 \pm 0,158 p=0,003
IL-6 в смыве аденоидов, пг/мл	$\geq 13,5$	78,4	76,2	0,756 \pm 0,163 p=0,004
IL-6 крови, пг/мл	$\geq 17,1$	91,3	92,7	0,927 \pm 0,149 p<0,001
Нейтрофилы риноцитограммы	$\geq 66,2$	81,5	83,9	0,827 \pm 0,107 p<0,001
Примечание: cut-off – разделительный уровень, ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, AUC – площадь под ROC кривой.				

Таким образом, среди детей с рецидивирующим экссудативным средним отитом выделены три иммунологических типа воспаления, различающиеся по цитокиновому профилю и клеточному составу местных и системных биологических сред (Рисунок 30):

1. Аллергический тип (кластер 1) — Th2-опосредованное, IgE-зависимое, эозинофильное воспаление (IL-4 \uparrow , IL-7 \uparrow , IL-10 \uparrow , IgE \uparrow , эозинофилы \uparrow).

2. Вирус-ассоциированный тип (кластер 2А) — Th1-опосредованное, лимфоцитарное воспаление с выраженной противовирусной активацией (IFN- γ \uparrow , IL-6 \uparrow локально, лимфоциты \uparrow).

3. Бактериальный тип (кластер 2Б) — нейтрофильно-гранулоцитарное воспаление с высокой системной активностью IL-6 (IL-6↑ системно и локально, нейтрофилы↑, гранулоциты↑).

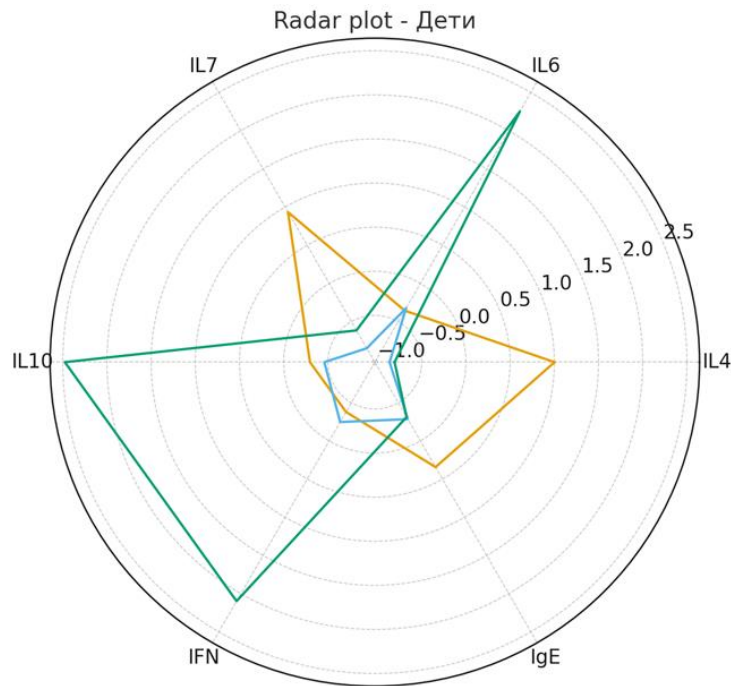


Рисунок 30 – Кластеры типов воспаления

Такая классификация демонстрирует гетерогенность патогенетических механизмов рецидивирующего ЭСО у детей и подчёркивает необходимость дифференцированного подхода к диагностике и лечению этих пациентов.

На этапе исследования взрослой выборки пациентов с рецидивирующим экссудативным средним отитом был проведён иерархический кластерный анализ лабораторных показателей, включавших концентрации цитокинов в плазме крови, смыве с поверхности аденоидов и содержанием барабанной полости, а также показатели клеточного состава периферической крови.

Вертикальная дендрограмма (рисунок 31) демонстрирует разделение наблюдений на два чётко различающихся кластера, что указывает на наличие неоднородных иммуновоспалительных фенотипов заболевания у взрослых больных.

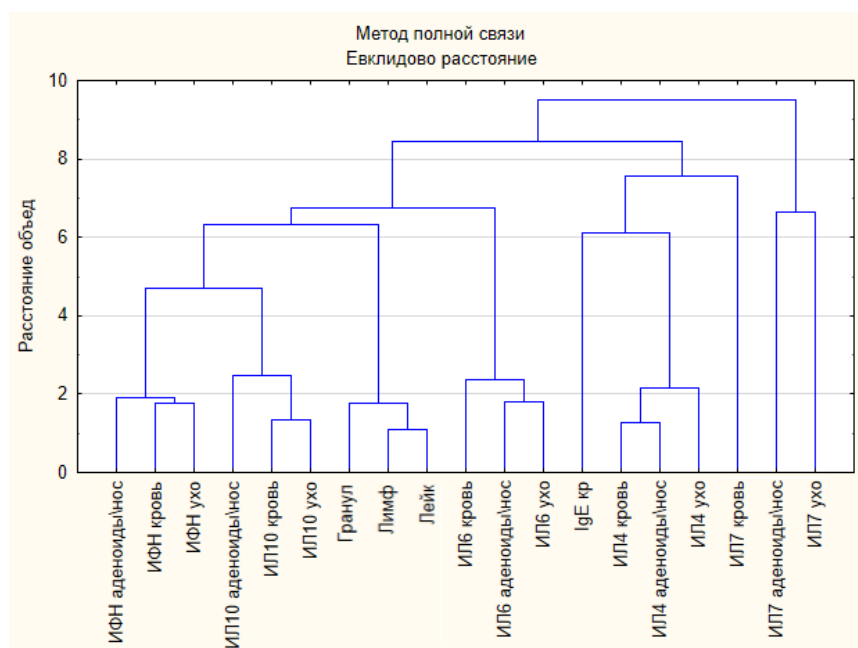


Рисунок 31 – Вертикальная дендрограмма при кластеризации лабораторных показателей у взрослых больных рецидивирующим отитом

В первый кластер вошли показатели, характеризующиеся минимальными евклидовыми расстояниями между собой. К ним относились уровни IgE в плазме крови, концентрации IL-4 в крови и в смыве с аденоидов, а также IL-7 и IL-10 во всех изученных биологических средах (плазма крови, смыв с аденоидов, содержимое барабанной полости) [89]. Такая структура кластера отражает тип иммунного ответа, типичный для аллергического воспаления, в основе которого лежит активация Th2-звена, усиленная секреция IL-4 и IL-10, повышение синтеза IgE, а также участие IL-7 в поддержании гомеостаза T-клеток. Подобная цитокиновая конфигурация соответствует паттерну Th2-опосредованной активации слизистых, характерной для атопических воспалительных реакций. Во второй кластер вошли показатели с близкими взаимными расстояниями, формирующие профиль, характерный для альтернативного, не-Th2 типа воспаления. Наиболее тесные связи наблюдались между уровнями IFN- γ и IL-6 в крови [144, 146], смывах и экссудате среднего уха, а также числом лимфоцитов и лейкоцитов периферической крови. Повышенная продукция IFN- γ отражает активацию клеточного Th1-опосредованного звена иммунитета и, как известно, ассоциирована преимущественно с вирусным воспалением. IL-6 является универсальным

провоспалительным цитокином, который повышается при выраженной активации врождённого иммунного ответа и характерен как для вирусных, так и для бактериальных процессов, однако сочетание IL-6 с IFN- γ и лимфоцитозом указывает преимущественно на вирус-ассоциированный характер воспаления [9].

Высокие значения евклидовых расстояний между центрами кластеров (таблица 34) подтверждают выраженную разнородность двух групп и отражают наличие принципиально различных иммунологических паттернов воспаления у взрослых пациентов, что согласуется с данными детской выборки. Сравнительный анализ средних значений показателей (таблица 35) выявил статистически значимые различия по ключевым цитокинам — IL-4, IL-6, IL-7, IL-10 и IFN- γ , что ещё раз подтверждает объективность выделения двух кластеров и их биологическую специфику.

Таблица 34 – Евклидовы расстояния и квадраты евклидова расстояния между центрами двух кластеров [51]

	Кластер 1	Кластер 2
Кластер 1	0,000000	2,22418
Кластер 2	1,49137	0,000000

Сравнительный анализ средних значений показателей (таблица 34) выявил статистически значимые различия по ключевым цитокинам — IL-4, IL-6, IL-7, IL-10 и IFN- γ , что ещё раз подтверждает объективность выделения двух кластеров и их биологическую специфику.

Таблица 35 – Результаты дисперсионного анализа различий средних показателей между 1 и 2 кластером

	F	p
Лейкоциты крови, 10^9 /л	1,1116	0,300450
Лимфоциты крови, %	0,0305	0,862515
Гранулоциты крови, %	1,0164	0,321706
IL-4 экссудат ср уха, пг/мл	9,4968	0,004865

Продолжение Таблицы 35

IL-4 в смыве аденоидов, пг/мл	8,1580	0,006939
IL-4 крови, пг/мл	4,5130	0,047957
IL-6 экссудат ср уха, пг/мл	9,9756	0,003689
IL-6 в смыве аденоидов, пг/мл	11,7703	0,001828
IL-6 крови, пг/мл	14,8763	0,000589
IL-7 экссудат ср уха, пг/мл	47,8028	<0,00001
IL-7 в смыве аденоидов, пг/мл	80,1909	<0,00001
IL-7 в крови, пг/мл	22,8798	<0,00001
IL-10 экссудат ср уха, пг/мл	22,5954	0,00005
IL-10 в смыве аденоидов, пг/мл	17,5260	0,000241
IL-10 в крови, пг/мл	20,2227	0,000102
IFN- γ экссудат ср уха, пг/мл	35,0686	0,000002
IFN- γ в смыве аденоидов, пг/мл	30,7710	0,000006
IFN- γ в крови, пг/мл	32,6580	0,000003
IgE кровь, мкн/мл	1,2010	0,282147
Примечание: F – критерий Фишера, жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.		

Дополнительная кластеризация пациентов кластера 1 и 2 не позволила выделить подгруппы. Оба кластера были однородны (Рисунок 32).

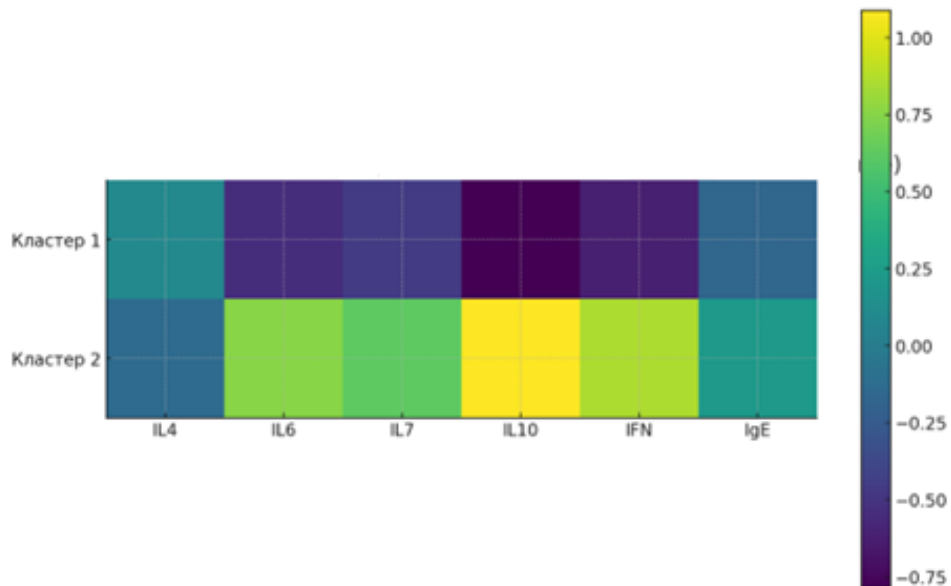


Рисунок 32 – Стандартизированные средние уровни цитокинов по кластерам у взрослых

Первый кластер составили 12 (38,7%) человек и 2 кластер 19 (61,3%) человек (таблица 36).

Таблица 36 – Распределение больных с рецидивирующим отитом по кластерам

Кластер	Абс.число	%
1	12	38,7
2	19	61,3

После распределения больных по кластерам, был проведен анализ описательных характеристик лабораторных показателей в каждом кластере (таблица 37).

Таблица 37 – Параметры лабораторных маркеров в кластерах

	1 кластер	2 кластер
Лейкоциты крови, $10^9/л$	6,2±0,3	8,4±0,9
Лимфоциты крови, %	33,5±2,6	47,7±2,5
Гранулоциты крови, %	65,4±3,3	52,3±3,4
IL-4 экссудат ср уха, пг/мл	37,2±3,5	1,7±0,2
IL-4 в смыве аденоидов, пг/мл	38,3±2,8	5,8±0,4
IL-4 крови, пг/мл	22,6±1,6	2,6±0,3
IL-6 экссудат ср уха, пг/мл	15,6±0,9	41,9±1,7
IL-6 в смыве аденоидов, пг/мл	10,1±0,6	63,3±2,6
IL-6 крови, пг/мл	4,6±0,3	67,6±2,1
IL-7 экссудат ср уха, пг/мл	67,8±4,8	22,4±1,3
IL-7 в смыве аденоидов, пг/мл	64,5±2,9	20,6±1,5
IL-7 в крови, пг/мл	58,4±3,4	21,7±2,6
IL-10 экссудат ср уха, пг/мл	5,6±0,6	28,7±1,7
IL-10 в смыве аденоидов, пг/мл	6,2±0,9	30,6±3,8
IL-10 в крови, пг/мл	5,1±0,8	27,5±2,1
IFN-γ экссудат ср уха, пг/мл	17,3±1,1	33,8±2,0
IFN-γ в смыве аденоидов, пг/мл	16,9±1,3	31,7±2,6
IFN-γ в крови, пг/мл	13,2±0,7	24,4±1,4
IgE в крови, мкн/мл	53,5±2,7	20,1±1,3

Результаты сравнительного анализа показателей в группах с выделением статистически значимых различий отражены в таблице 37. Наиболее выраженные

различия лабораторных показателей в двух кластерах с рецидивирующим отитом у взрослых и направленность изменений представлена в таблице 38.

Таблица 38 – Направленность и выраженность различий лабораторных показателей в двух кластерах среди больных с рецидивирующим отитом

Показатели	1 кластер	2 кластер
Лейкоциты крови, $10^9/л$		
Лимфоциты крови, %		
Гранулоциты крови, %		
IL-4 экссудат ср уха, пг/мл	↑↑↑	
IL-4 в смыве аденоидов, пг/мл	↑↑↑	
IL-4 крови, пг/мл	↑↑	
IL-6 экссудат ср уха, пг/мл		↑↑
IL-6 в смыве аденоидов, пг/мл		↑↑
IL-6 крови, пг/мл		↑↑
IL-7 экссудат ср уха, пг/мл	↑↑↑	
IL-7 в смыве аденоидов, пг/мл	↑↑↑	
IL-7 в крови, пг/мл	↑↑↑	
IL-10 экссудат ср уха, пг/мл	↑↑	
IL-10 в смыве аденоидов, пг/мл	↑↑	
IL-10 в крови, пг/мл	↑↑	
IFN- γ экссудат ср уха, пг/мл		↑↑
IFN- γ в смыве аденоидов, пг/мл		↑↑
IFN- γ в крови, пг/мл		↑
IgE в крови, %	↑↑	

Для пациентов 1 кластера характерно резкое повышение концентрации IL-4, IL-7, IL-10 в смыве аденоидов, содержимом барабанной полости и в плазме крови, IgE в крови. Комплекс таких изменений позволил заключить о принадлежности больных 1 кластера к аллергическому типу воспаления. Для пациентов 2 кластера характерно повышение в биологических средах концентрации IL-6, IFN- γ , что характерно для вирусно-бактериального типа воспаления.

Таким образом, среди взрослых больных с рецидивирующим отитом были выделены два типа изменений лабораторных показателей в местных и системных биологических средах, характерные для аллергического и вирусно-бактериального воспаления.

Методом ROC анализа были найдены разделительные уровни для лабораторных показателей, изменение относительно которых позволяет с определенной долей вероятности, характеризующейся чувствительностью и специфичностью, заключить о принадлежности к аллергическому типу воспалительной реакции (таблица 39). Например, при превышении концентрации IL-7 в смыве с поверхности аденоидов выше 42,6 пг/мл с диагностической чувствительностью 88,8% и специфичностью 92,5% можно сделать заключение об аллергическом типе у взрослого пациента с рецидивирующим ЭСО. Каждый из представленных в таблице 15 показателей имеет самостоятельное диагностическое значение. Однако, наибольшая диагностическая информативность отмечается для содержания IL-7 и IL-4 в местных биологических жидкостях.

Таблица 39 – Дифференциально разделительные уровни (cut-off) лабораторных показателей для выделения аллергического типа воспаления

Показатели	cut-off	ДЧ, %	ДС, %	AUC, p
IL-4 экссудат ср уха, пг/мл	≥26,8	80,4	83,8	0,826±0,115 p<0,001
IL-4 полость носа, пг/мл	≥27,1	83,9	81,7	0,820±0,113 p<0,001
IL-4 плазма крови, пг/мл	≥10,4	74,5	79,3	0,769±0,096 p=0,028
IL-7 экссудат ср уха, пг/мл	≥43,2	86,3	89,1	0,873±0,084 p<0,001
IL-7 в смыве аденоидов, пг/мл	≥42,6	88,8	92,5	0,899±0,113 p<0,001
IL-7 в крови, пг/мл	≥37,0	79,3	82,6	0,801±0,120 p=0,027
IgE в крови, мкн/мл	≥32,5	70,1	73,2	0,724±0,073 p=0,048

Примечание: cut-off – разделительный уровень, ДЧ – диагностическая чувствительность, ДС – диагностическая специфичность, AUC – площадь под ROC кривой.

Таким образом, проведённый анализ позволил идентифицировать два различных воспалительных фенотипа среди взрослых пациентов с рецидивирующим экссудативным средним отитом (Рисунок 33):

1. аллергический тип (Th2-опосредованный) — с доминированием IL-4, IL-7, IL-10, IgE;
2. вирус-ассоциированный тип (Th1-опосредованный) — с повышением IFN- γ , IL-6 и клеточных маркеров воспаления.

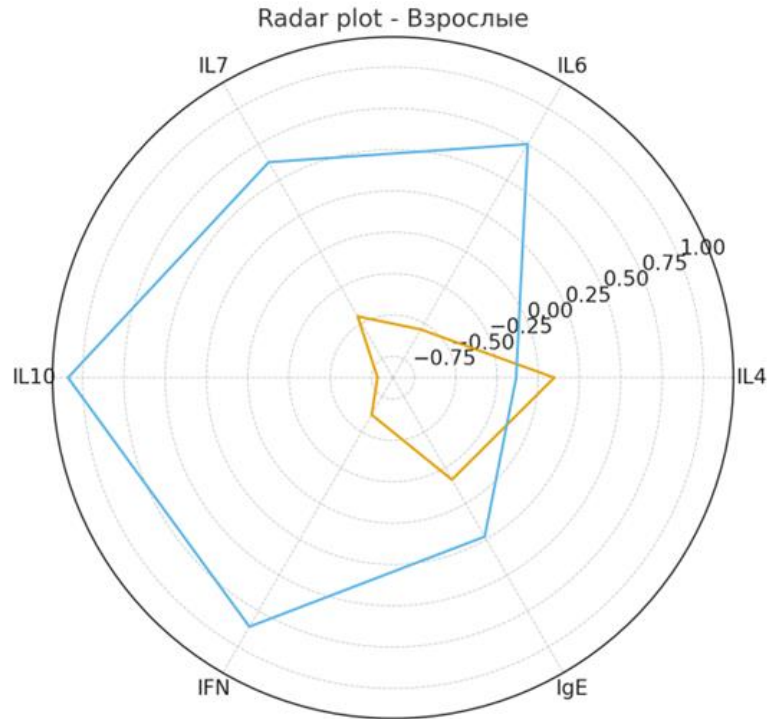


Рисунок 33 – Кластерные типы воспаления

Эти данные подчеркивают гетерогенность патогенеза заболевания и обосновывают необходимость дифференцированного подхода к диагностике и выбору лечебной тактики у взрослых больных рецидивирующим ЭСО.

ГЛАВА 5. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1. Анализ предикторов рецидивирующего экссудативного среднего отита

Рецидивирующее течение экссудативного среднего отита представляет собой одну из наиболее сложных клинических форм заболевания, характеризующуюся затяжным воспалением, снижением слуха, высоким риском формирования адгезивного процесса и необходимостью повторных хирургических вмешательств. Согласно данным современной литературы, частота рецидивов составляет от 10 до 42% случаев, что требует разработки объективных критериев раннего прогнозирования рецидивирующего течения и индивидуализации терапии [10].

В предыдущих разделах исследования были выявлены выраженные различия иммунологического профиля и функционального состояния нейромышечного аппарата слуховой трубы при первичном и рецидивирующем ЭСО. Формирование многофакторной модели прогноза рецидивов позволило определить независимые клиничко-лабораторные и функциональные предикторы риска.

В многофакторный анализ включены пациенты основной группы:

дети ($n = 80$): РЭСО = 58 (72,5%), ЭСО = 22 (27,5%);

взрослые ($n = 43$): РЭСО = 32 (74,4%), ЭСО = 11 (25,6%).

Сравнительный анализ продемонстрировал, что рецидивирующий ЭСО у детей ассоциирован с выраженной комбинацией Th2-ответа (IL-4, локальный IgE), активации IFN- γ и регуляторных звеньев иммунитета (IL-10), отражающей вирус-аллергический характер воспаления.

Отдельное внимание заслуживает IL-7, показавший статистически значимое различие и высокую предсказательную способность в ROC-анализе.

Функционально значимым предиктором является уровень хронаксии мышц слуховой трубы и мягкого неба, что подтверждено ROC-кривой ($AUC = 0,95$).

Основные независимые предикторы у детей повышение IL-7 в плазме, увеличение уровня IL-4 и локального IgE, повышение IFN- γ , увеличение хронаксии

> 1,0 мс как признак выраженной дисфункции нейромышечного аппарата слуховой трубы (Рисунок 34).

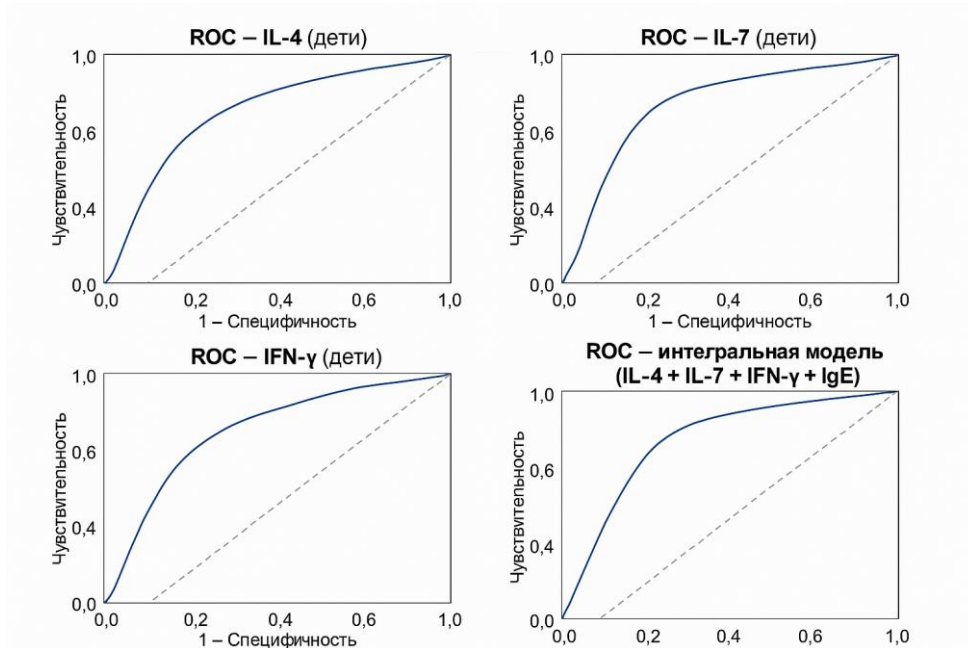


Рисунок 34 – Результаты ROC- анализа предикторов РЭСО у детей

У взрослых пациентов многофакторный анализ позволил выделить два иммунных фенотипа — Th2-аллергический и Th1-вирус-ассоциированный.

Предикторы рецидивирующего ЭСО у взрослых IL-4 и IL-10 как маркеры Th2-компонента, IFN-γ и IL-6 как маркеры клеточного воспаления, системный IL-7 как показатель хронизации, IgE крови $\geq 32,5$ МЕ/мл (cut-off ROC), увеличение хронаксии > 1,5–2 мс как маркер выраженного нарушения мышечной функции слуховой трубы (Рисунок 35).

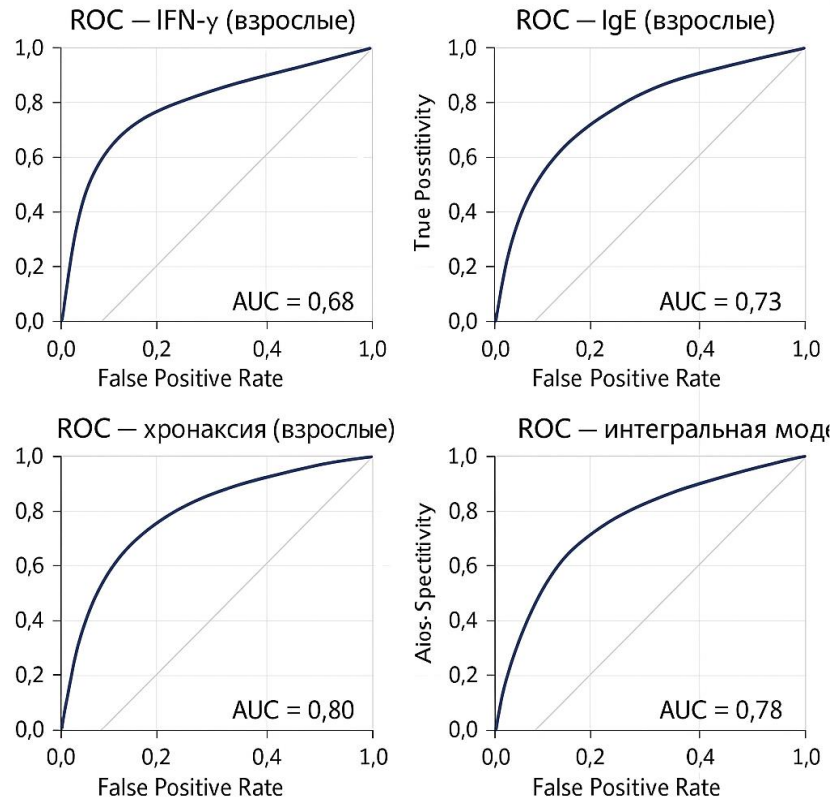


Рисунок 35 – Результаты ROC- анализа предикторов РЭСО у взрослых

Эти результаты подтверждают необходимость дифференцированного подхода к лечению и возможности разработки диагностического алгоритма: определение иммунологического профиля, функциональная оценка нейромышечного аппарата слуховой трубы (Таблица 40).

Таблица 40 – Клиническое значение предикторов ЭСО у детей и взрослых

Показатель	Дети	Взрослые	Клиническое значение
IL-7	ведущий маркер	маркер хронизации	прогноз рецидива
IL-4 / IgE	Да	Да	аллергический тип
IFN-γ, IL-6	Да	Да	вирусный тип
Хронаксия НМА	>1,0 мс	>1,5–2,0 мс	функциональный предиктор
Комплексная модель	лучший AUC	лучший AUC	выбор лечения

Пациенты с повышенной хронаксией и IL-7 обладают высоким риском рецидива и должны рассматриваться как кандидаты для электромиостимуляции.

Определение иммунного фенотипа позволяет выбрать:

- при Th2-типе — противоаллергическую терапию;
- при Th1-типе — противовоспалительную и противовирусную терапию.

Модель прогнозирования может быть использована в клинической тактике ведения пациента и стать инструментом персонализированного лечения.

5.2. Алгоритм ведения пациентов с рецидивирующим экссудативным средним отитом

На основании комплексного анализа клинических, функциональных и иммунологических показателей, полученных в ходе настоящего исследования, разработан алгоритм ведения пациентов с рецидивирующим экссудативным средним отитом (рисунок 36).

Установлено, что рецидивирующее течение ЭСО характеризуется сочетанием выраженной нейромышечной недостаточности слуховой трубы (хронаксия $\geq 4,3$ мс) и иммунологических изменений, в частности повышением уровня IL-7 в плазме крови и локальных биологических средах. Выявленные закономерности позволили сформировать дифференцированный подход к выбору лечебной тактики.

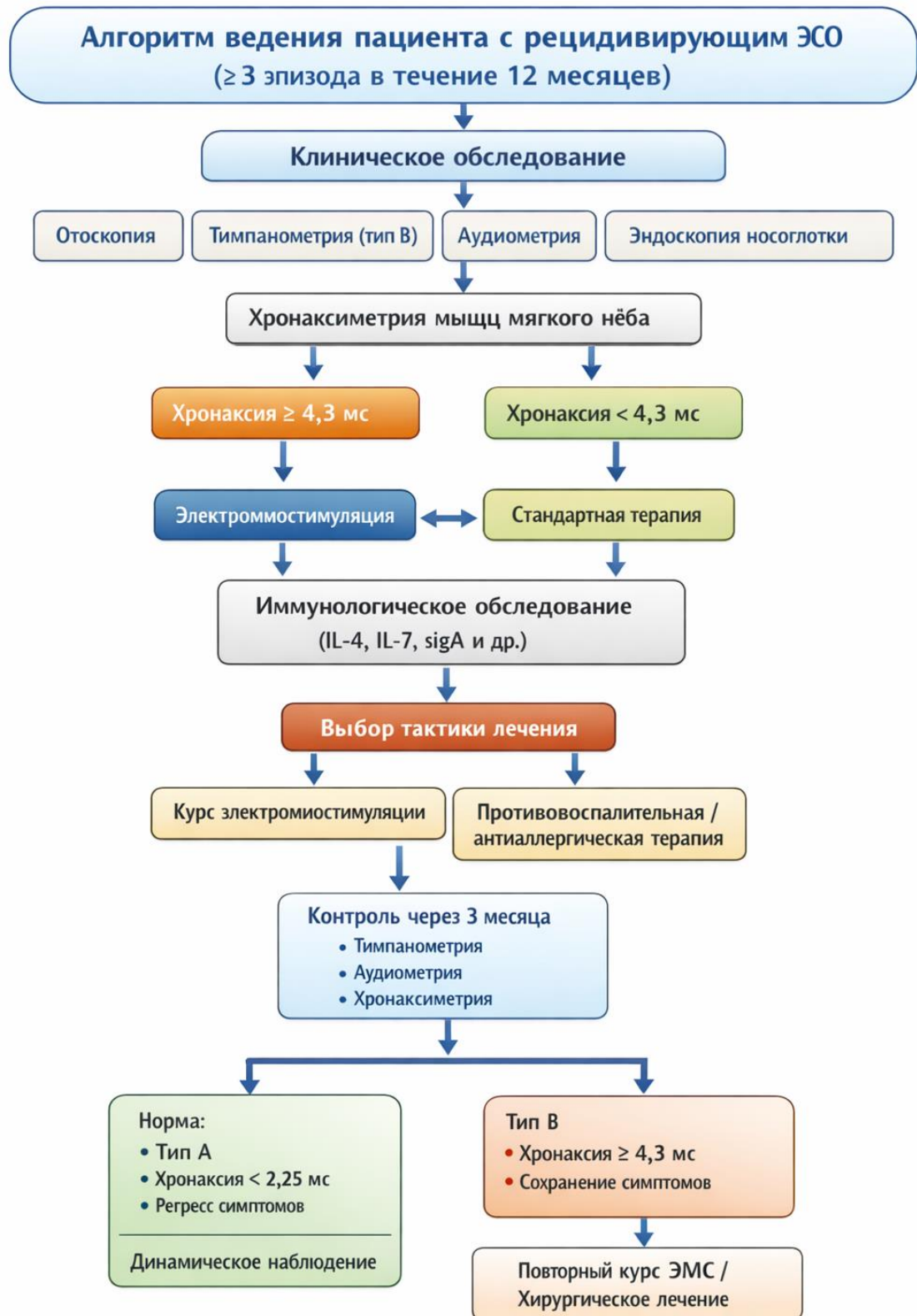


Рисунок 36 – Схематический алгоритм ведения пациентов с рецидивирующим ЭСО

Предложенный алгоритм включает поэтапную оценку пациента:

1. Клиническое и инструментальное подтверждение рецидивирующего ЭСО (≥ 3 эпизода в течение 12 месяцев, тимпанограмма типа В, аудиологические признаки кондуктивной тугоухости).

2. Объективную оценку функционального состояния нейромышечного аппарата мягкого нёба и слуховой трубы методом хронаксиметрии с выделением порогового значения 4,3 мс как критерия выраженной нейромышечной недостаточности.

3. Иммунологическую стратификацию пациентов с определением уровня цитокинов (IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IFN- γ), секреторного IgA и общего IgE с целью выявления патогенетического варианта заболевания (аллергический, вирусный, бактериальный).

В зависимости от полученных данных формируется персонифицированная лечебная тактика:

- при выраженной нейромышечной недостаточности показано проведение курса электромиостимуляции мышц мягкого нёба;
- при наличии иммунологически подтверждённого воспалительного или аллергического компонента проводится соответствующая противовоспалительная и/или антиаллергическая коррекция;
- при сохранении тимпанограммы типа В и отсутствии положительной динамики рассматривается вопрос о хирургическом лечении.

Контроль эффективности осуществляется с использованием повторной тимпанометрии, аудиометрии и хронаксиметрии через 3 месяца после завершения курса терапии.

Представленный алгоритм обеспечивает патогенетически обоснованный выбор лечебной тактики, позволяет снизить частоту рецидивов заболевания, уменьшить необходимость повторных хирургических вмешательств и повысить эффективность консервативного лечения, особенно в педиатрической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экссудативный средний отит (ЭСО) остаётся одной из актуальных проблем современной оториноларингологии, поскольку заболевание протекает малосимптомно, склонно к рецидивированию и может приводить к стойким нарушениям слуха [92]. Рецидивирующие средние отиты по среднестатистическим показателям чаще встречаются у детей от двух до пяти лет, среди которых доминируют пациенты в возрасте двух лет, доля таких пациентов составляет 20%, в то время как в пятилетнем возрасте частота встречаемости меньше – 15%. Чем взрослее ребенок, тем заболеваемость ЭСО становится менее частым явлением [1, 42]. Отсутствие болевого синдрома в клинике хронического экссудативного среднего отита, легкие нарушения слуха на ранних стадиях заболевания затрудняют диагностику и своевременное проведение лечения. Поздняя диагностика и лечение могут привести к развитию адгезивного процесса в среднем ухе, тугоухости смешанного типа, а у детей раннего возраста - к задержке речевого развития [6, 72]. В течение последних десятилетий изменились подходы к лечению экссудативного среднего отита, хирургические методы стали применяться значительно чаще. Несмотря на развитие диагностических технологий, вопросы патогенеза и механизмы формирования рецидивирующего течения ЭСО остаются недостаточно изученными [90]. Комплексная оценка нейромышечного аппарата слуховой трубы [145], иммунологических маркеров и клинико-лабораторных данных [120] позволила расширить понимание механизмов заболевания и определить новые диагностические и лечебные подходы.

В ходе исследования была поставлена цель — расширить диагностические возможности и усовершенствовать подходы к лечению рецидивирующего экссудативного среднего отита. Для её реализации было проведено комплексное обследование 248 пациентов, распределённых на группы: пациенты с первичным ЭСО, рецидивирующим ЭСО, пациенты с острым гнойным средним отитом и группа здоровых лиц.

Проведённый анализ позволил объективно оценить функциональное состояние нейромышечного аппарата мышц мягкого неба и слуховой трубы, выявить особенности иммунного ответа при различных формах заболевания и определить, какие факторы играют ключевую роль в формировании рецидивирующего течения ЭСО.

У больных с рецидивирующим ЭСО были зарегистрированы выраженные отклонения хронаксиметрических показателей более 4,3 мс у мышцы, напрягающей мягкое нёбо, которые существенно отличались как от показателей здоровых лиц, так и от значений пациентов с первичным ЭСО, у которых показатели хронаксии соответствовали от 1мс до 2,25 мс. Данные изменения отражают стойкую дисфункцию слуховой трубы, связанную с нейромышечным компонентом, и подтверждают её ведущую роль в патогенезе хронического и рецидивирующего ЭСО. Статистически значимые различия между группами демонстрируют диагностическую ценность хронаксиметрии как метода, способного выявлять нарушения нейромышечного аппарата слуховой трубы ещё до формирования выраженных клинических проявлений.

Комплексное иммунологическое обследование пациентов выявило существенные отличия в содержании цитокинов и иммуноглобулинов в плазме крови и локальных биологических средах. Наиболее значимый показатель — повышение уровня IL-7 у пациентов с рецидивирующим ЭСО. Этот цитокин участвует в поддержании Т-клеточной памяти и формировании хронического воспаления. Выявленные изменения IL-7 в плазме крови, отделяемом полости носа, носоглотки и содержимом барабанной полости подтверждают его патогенетическую значимость и позволяют рассматривать IL-7 как перспективный маркер склонности к рецидивам ЭСО (Патент РФ № 2855952 от 05.02.2026).

При проведении сравнительного анализа между группами пациентов с первичным ЭСО и рецидивирующим ЭСО были выявлены значимые различия в уровне IL-4, IL-10, IFN- γ , а также секреторного IgA. Эти данные отражают неоднородность иммунных реакций и различия в механизмах воспаления при разных клинических формах заболевания. У пациентов с рецидивирующим ЭСО

иммунный профиль указывает на сочетание длительной активации врождённого иммунитета и нарушения регуляторных механизмов, что способствует хронизации воспалительного процесса (Патент РФ № 2854557 от 14.01.2026).

Применённый кластерный анализ позволил систематизировать лабораторные и иммунологические показатели и выделить несколько типов воспалительных реакций. У детей были определены аллергический, вирусный и бактериальный типы воспаления, у взрослых — аллергический и вирусно-бактериальный типы. Эти данные убедительно демонстрируют, что ЭСО — это не единое заболевание, а группа состояний с разными механизмами формирования и различными терапевтическими потребностями. Кластеризация позволяет персонализировать ведение пациентов и определять наиболее рациональную терапевтическую стратегию (Патент РФ № 2858711 от 23.03.2026).

На основе анализа функциональных нарушений нейромышечного аппарата слуховой трубы был разработан способ электромиовоздействия на мышцу, напрягающую мягкое нёбо (Патент РФ № 2848121 от 08.11.2024), направленный на восстановление аэрационной функции слуховой трубы. Клиническая апробация метода показала улучшение функциональных показателей нейромышечного аппарата слуховой трубы, повышение эффективности консервативной терапии и снижение частоты рецидивов у пациентов с ЭСО. Применение разработанного метода позволяет воздействовать на ключевое звено патогенеза заболевания и может быть рекомендовано для широкого использования в клинической практике.

Таким образом, проведённое исследование позволило комплексно оценить функциональные, иммунологические и клинико-лабораторные особенности ЭСО, выявить причины рецидивирующего течения заболевания и предложить новый эффективный подход к его лечению. Полученные данные расширяют представления о патогенезе ЭСО и создают основу для разработки персонализированных диагностических и лечебных алгоритмов, направленных на повышение эффективности терапии и профилактику рецидивов заболевания у взрослых и детей.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с экссудативным средним отитом подтверждены функциональные нарушения нейромышечного аппарата мягкого неба и слуховой трубы: сравнение данных хронаксии при первичном и рецидивирующем ЭСО с референсными значениями здоровых лиц (у детей — 0,4–1,0 мс, у взрослых — 0,5–1,0 мс) позволяет констатировать статистически значимые показатели нейромышечной недостаточности при значении хронаксии $> 1,0$ мс ($p = 0,0001$ для детей и $p = 0,0004$ для взрослых).

2. У пациентов с экссудативным средним отитом выявлены статистически значимые нарушения нейромышечного аппарата, при этом установлены пороговые уровни хронаксии для рецидивирующего ЭСО $\geq 4,3$ мс, что позволяет дифференцировать данную форму заболевания с первичным ЭСО с высокой диагностической точностью по результатам ROC-анализа ($AUC = 0,95$).

3. Разработанный способ электромиостимуляции для функциональной коррекции нейромышечной недостаточности мягкого неба и слуховой трубы эффективен при экссудативном среднем отите: его применение сопровождается статистически значимым снижением показателей хронаксии ($p < 0,0001$): у взрослых пациентов среднее значение хронаксии снизилось с $3,78 \pm 0,22$ мс до $1,31 \pm 0,26$ мс, у детей – с $3,81 \pm 0,28$ мс до $1,50 \pm 0,23$ мс.

4. После курса электромиостимуляции выявлена положительная динамика как объективных, так и субъективных аудиологических показателей: у взрослых пациентов с экссудативным средним отитом тимпанограмма типа А была зарегистрирована в 65,5% случаев, тимпанограмма типа С в 24,1%, у детей – тимпанограмма типа А зарегистрирована в 86,2% случаев, тимпанограмма типа С – в 13,8%; улучшение слуховой функции по данным тональной пороговой аудиометрии сопровождалось снижением порогов воздушного звукопроведения на 15-25 дБ ($p < 0,05$); клинические симптомы заболевания (снижение слуха, аутофония, ощущение заложенности уха) после лечения регрессировали в 95% случаев у детей, у взрослых — в 92%.

5. По результатам анализа клинико-лабораторных и иммунологических показателей, включая определение уровней цитокинов в плазме крови и локальных биологических средах выделены различные типы рецидивирующего ЭСО (аллергический, вирусный и бактериальный), что следует учитывать при обосновании персонифицированной тактики лечения.

6. У пациентов с рецидивирующим экссудативным средним отитом уровень IL-7 в плазме крови был статистически значимо выше по сравнению с показателями пациентов с первичным течением заболевания и контрольной группой (соответственно: $12,6 \pm 2,1$ пг/мл против $5,4 \pm 1,3$ пг/мл и $3,1 \pm 0,9$ пг/мл; $p < 0,01$).

7. Оптимизация ведения пациентов с ЭСО с оценкой состояния нейромышечного аппарата мягкого неба и слуховой трубы и с учетом лабораторно - иммунологических особенностей с выделением типов заболевания и коррекцией выявленных нарушений способствует улучшению результатов лечения ЭСО и снижению частоты рецидивов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Использование метода хронаксиметрической электродиагностики мышцы, напрягающей мягкое небо позволяет выявлять нарушения нейромышечного аппарата слуховой трубы на доклиническом этапе и объективизировать степень функциональных нарушений при ЭСО.

2. У больных с рецидивирующим экссудативным средним отитом рекомендуется определять уровень IL-7 в плазме крови и локальных биологических средах. Повышение IL-7 является прогностическим маркером длительного воспалительного процесса и склонности к рецидивам, что следует учитывать при выборе тактики наблюдения и лечения.

3. Для расширенной оценки характера воспаления при ЭСО рекомендуется исследовать иммунологический профиль: IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ , секреторный IgA в содержимом полости носа и барабанной полости. Эти показатели позволяют дифференцировать аллергический, бактериальный и вирусный варианты воспаления, прогнозировать течение процесса, персонализировать ведение пациента с ЭСО. Тактика обследования и лечения должна соответствовать определённому типу воспаления.

4. В комплексное лечение пациентов с рецидивирующим ЭСО рекомендуется включать электромиовоздействие на нейромышечный аппарат слуховой трубы. Применение метода способствует улучшению хронаксиметрических показателей мышцы, напрягающей мягкое небо, улучшению вентиляционной функции слуховой трубы, уменьшению частоты рецидивов ЭСО, повышению эффективности консервативного лечения.

5. Пациентам с рецидивирующим ЭСО рекомендуется более длительное и регулярное наблюдение, включающее аудиологический, эндоскопический и клинико-лабораторный контроль, особенно при наличии повышенного уровня IL-7 и выраженной дисфункции НМА слуховой трубы.

6. При выборе тактики лечения ЭСО рекомендуется учитывать сочетанное воздействие двух ключевых факторов патогенеза — дисфункции нейромышечного

аппарата и иммунного воспаления. Наиболее эффективным является комбинированный подход, включающий коррекцию функции слуховой трубы, купирование воспаления и устранение факторов риска, выявленных при иммунологическом обследовании.

7. Для профилактики развития стойких нарушений слуха у детей с ЭСО рекомендуется раннее обследование слуховой функции и своевременное проведение лечения, основанного на функциональной оценке НМА и иммунологическом профиле воспаления.

8. В клинике рекомендуется использовать комплексный алгоритм диагностики ЭСО, включающий хронаксиметрию, иммунологическое обследование, лабораторные показатели воспаления, аудиологическое исследование, эндоскопическую оценку носоглотки и глоточного устья слуховой трубы.

9. Рекомендуется применять персонифицированные схемы лечения, основанные на патогенетическом варианте ЭСО, определённом по функциональным и иммунологическим маркерам, что снижает вероятность хронизации и рецидивов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЭСО – экссудативный средний отит

РЭСО – рецидивирующий экссудативный средний отит

IL-4 – интерлейкин - 4

IL-6 – интерлейкин - 6

IL-7 – интерлейкин - 7

IL-7 – интерлейкин - 10

INF- γ – интерферон- γ

sIgA – секреторный IgA

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнян, Г. С. Триггеры развития экссудативного среднего отита / Г. С. Арутюнян, С. Я. Косяков // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. – 2020. – Т. 26. – № 1. – С. 40-45.
2. Архипов, Ю. А. Оценка нарушений электровозбудимости нейромышечного аппарата икроножной мышцы методом хронаксиметрической электродиагностики у пациентов с синдромом диабетической стопы : специальность 14.00.16. «Патологическая физиология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Архипов Юрий Александрович; Государственное учреждение «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» Сибирского отделения РАМН. – Новосибирск, 2003. – 101 с.
3. Берест, И. Е. Цитологическое исследование слизистой оболочки полости носа у больных острым риносинуситом при назначении регенеративной (восстанавливающей) терапии / И. Е. Берест, О. С. Решетникова, К. Г. Селезнев // *Лечебное дело*. – 2025. – № 1. – С. 9-14.
4. Божинский, А. Н. Электродиагностика и электростимуляция в клинической практике / А. Н. Божинский, М. А. Беленький. – Москва : Медицина, 1985. – 240 с.
5. Болезни уха, гола, носа в детском возрасте : Национальное руководство. Краткое издание / А. С. Юнусов, М. М. Полунин, Е. Ю. Радциг [и др.]. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2025. – 784 с. – ISBN 978-5-9704-8644-3.
6. Володькина, В. В. Рецидивирующий экссудативный средний отит у детей : специальность 14.00.04. «Болезни уха, горла и носа» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Володькина Вера Владимировна; ФГУ «Российский научно-практический центр аудиологии и слухопротезирования». – Москва, 2006. – 120 с.

7. Вохидов, У. Н. Аспекты комплексного лечения хронического полипозного риносинусита / У. Н. Вохидов, У. С. Хасанов // Российская ринология. – 2013. – Т. 21. – № 2. – С. 63-63.
8. Вохидов, У. Н. Современный взгляд на диагностику и лечение хронических воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух / У. Н. Вохидов, О. М. Каримов // Молодой ученый. – 2018. – № 5. – С. 84-88.
9. Гаращенко, Т. И. Клиническая иммунология слизистых оболочек верхних дыхательных путей / Т. И. Гаращенко, М. Р. Богомильский. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 240 с.
10. Гехт, Б. М. Клиническая электромиография / Б. М. Гехт. – Москва: Медицина, 1989. – 368 с.
11. Гуляев, В. Ю. Электродиагностика, электростимуляция и импульсная низкочастотная электротерапия (экспериментальные, клинические и методические аспекты) / В. Ю. Гуляев, В.А. Матвеев, И. Е. Оранский ; Уральская ГМА ; под редакцией А. В. Матвеева. – Екатеринбург : Предприятие "МАГНОН", 2004. – С. 27-28.
12. Деветьярова, Е. А. Лёгочная артериальная гипертензия идиопатическая и на фоне врождённых пороков сердца: сходства и различия / Е. А. Деветьярова, А. И. Чесникова, А. А. Дюжиков // Медицинский вестник Юга России. – 2025. – Т. 16. – № 1. – С. 46-54. – DOI 10.21886/2219-8075-2025-16-1-46-54.
13. Дмитриев, Н. С. Экссудативный средний отит у детей / Н. С. Дмитриев, В. А. Иванов, Г. З. Пискунов. – Москва: Медицина, 1998. – 176 с.
14. Затуливетрова, Д. О. Совершенствование диагностики хронического аденоидита у детей : специальность 3.1.3. «Оториноларингология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Затуливетрова Дарья Олеговна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2025. – 136 с.

15. Золотова, Т. В. Иммунный компонент в патогенезе экссудативного среднего отита в детской возрастной группе / Т. В. Золотова, А. Г. Манукян // Российская оториноларингология. – 2016. – № 3(82). – С. 174-175.

16. Золотова, Т. В. Оценка нейромышечного аппарата глотки при дисфункции слуховой трубы у пациентов с экссудативным средним отитом / Т. В. Золотова, О. А. Емельяненко // Российская оториноларингология. – 2025. – Т. 24. – № 6. – С. 61-66.

17. Золотова, Т. В. Хронический аденоидит как основная причина секреторного среднего отита в детском возрасте / Т. В. Золотова, А. Г. Манукян // Современная медицина. – 2018. – № 3(11). – С. 115-116.

18. Золотова, Т. В. Экссудативный средний отит как следствие персистирующей вирусной инфекции верхних дыхательных путей / Т. В. Золотова, А. Г. Манукян // Российская ринология. – 2015. – № 1. – С. 40-42.

19. Ивойлов, А. Ю. Экссудативный средний отит у детей : учебное пособие / А. Ю. Ивойлов, В. В. Яновский, А. Н. Радциг; под ред. М. Р. Богомильского. – РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра оториноларингологии педиатрического факультета : Москва, 2022. – 41 с. – ISBN 978-5-88458-589-8.

20. Изменения местного иммунитета ЛОР-органов при рецидивирующем экссудативном среднем отите / О. А. Князева, А. В. Алешукина, Т. В. Золотова [и др.] // Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными заболеваниями на юге России. Ермольевские чтения : сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции и конференции молодых ученых, Ростов-на-Дону, 26 сентября 2024 года. – Ростов-на-Дону: Б. и., 2024. – С. 128-135.

21. К вопросу о лечении экссудативного среднего отита в детском возрасте / А. И. Крюков, Н. Л. Кунельская, А. Ю. Ивойлов [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2020. – Т. 85. – №1. – С.14-21.

22. Корсакова, В. И. Аллергический и инфекционный ринит в практике врача педиатра / В. И. Корсакова // Аллея науки. – 2021. – Т. 1. – № 10(61). – С. 7-14.

23. Корсакова, В. И. Инфекционный и аллергический ринит у детей дошкольного и младшего школьного возраста / В. И. Корсакова, В. О. Марковский // Студенческий вестник. – 2021. – № 38-2(183). – С. 92-96.
24. Корсакова, В. И. Риноцитогамма как метод диагностики ринитов / В. И. Корсакова, В. О. Марковский // Аллея науки. – 2021. – Т. 1. – № 11(62). – С. 395-399.
25. Кротов, С. Ю. Обоснование и особенности терапии затянувшегося течения экссудативного среднего отита (клинико-экспериментальное исследование) : специальность 3.1.3 «Оториноларингология» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Кротов Сергей Юрьевич ; «Омский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации. – Омск, 2024. – 245 с.
26. Крюков, А. И. Дисфункция слуховой трубы: патогенез, методы диагностики и лечения / А. И. Крюков, О. Ф. Мельников, Н. Л. Кунельская. – Москва : МЕДпресс-информ, 2020. – 312 с.
27. Лутфуллаев, Г. У. Особенности экссудативного среднего отита при доброкачественных новообразованиях носа, околоносовых пазух и носоглотки / Г. У. Лутфуллаев, Ш. Ш. Кобилова, Н. А. Юнусова // Eurasian Journal of Oncology. – 2024. – Т. 12. – № 3. – С. 258-259.
28. Мареев, В. В. Диагностика состояния слухового анализатора при некоторых видах ринохирургических вмешательств : специальность 3.1.3. «Оториноларингология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Мареев Владимир Викторович; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства». – Москва, 2025. – 183 с.
29. Мирхайдарова, З. М. Клиническая эффективность акупунктуры и фармакопунктуры в комплексном консервативном лечении пациентов с экссудативным средним отитом : специальность 14.03.11. «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Мирхайдарова

Зубейда Маратовна; Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины. – Москва, 2017. – 145 с.

30. Овчинников, А. Ю. Комбинация шунтирования барабанной полости и радиоволновая тубопластика как метод лечения экссудативного среднего отита, обусловленного окклюзией носоглоточного устья / А. Ю. Овчинников, Е. М. Хон, А. А. Наумова // Российская оториноларингология. – 2025. – Т. 24. – № 3(136). – С. 81-87.

31. Омельченко, В. П. Медицинская информатика : учебник / В. П. Омельченко, А. А. Демидова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 528 с. – ISBN 978-5-9704-3645-5.

32. Основы оказания медицинской помощи при экссудативном среднем отите / Н. А. Милешина, В. В. Володькина, Е. В. Курбатова [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2021. – Т. 86. – № 4. – С. 13-16.

33. Основы оказания медицинской помощи при экссудативном среднем отите / Н. А. Милешина, В. В. Володькина, Е. В. Курбатова [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2021. – Т. 86. – № 6. – С. 31-34.

34. Особенности дифференциальной диагностики экссудативного среднего отита и негнойных заболеваний уха у детей при патологии лимфоидного кольца глотки / М. В. Дроздова, В. В. Дворянчиков, Д. В. Спеков, А. В. Андрианов // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19. – № 13. – С. 48-53.

35. Особенности топической терапии различных форм отита у детей / Е. Ю. Радциг, М. М. Полунин, А. Д. Егина, Д. Г. Бондарева // Consilium Medicum. – 2023. – Т. 25. – № 3. – С. 152-156.

36. Оториноларингология : Национальное руководство. Краткое издание / Ю. К. Янов, А. И. Крюков, В. В. Дворянчиков [и др.]. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : Военно-медицинская академия имени С.М . Кирова ; СПб НИИ уха, горла, носа и речи ; ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 992 с. – ISBN 978-5-9704-8213-1.

37. Патент на изобретение RU 2848121 C1, Российская Федерация, МПК A61F 11/00 (2006.01), A61N 1/00 (2006.01). Способ лечения экссудативного среднего отита : № 2024133693 : заявл. 08.11.2024 : опубл. 16.10.2025 / Т. В. Золотова, О. А. Емельяненко; патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Бюл. №29. – 2 с.

38. Патент на изобретение RU 2854557 C1, Российская Федерация, МПК G01N 33/53(2006.01). Способ определения предрасположенности к развитию экссудативного среднего отита : № 2025116379 : заявл. 10.06.2025 : опубл. 14.01.2026/ Т.В. Золотова, О.А. Емельяненко; патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Бюл. №2. – 1 с.

39. Патент на изобретение RU 2855952 C1, Российская Федерация, МПК G01N 33/68(2006.01) Способ прогнозирования рецидивирования экссудативного среднего отита : № 2025115062 : заявл. 02.06.2025 : опубл. 05.02.2026 / Т.В. Золотова, О.А. Емельяненко; патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Бюл. №4. – 1 с.

40. Патент на изобретение RU 2858711 C1, Российская Федерация, МПК G01N 33/68(2006.01). Способ выбора тактики лечения экссудативного среднего отита : № 2025118118 : заявл. 30.06.2025 : опубл. 23.03.2026 / Т.В. Золотова, О.А. Емельяненко; патентообладатель федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Бюл. №9. – 1 с.

41. Полуниин, М. М. Лечение экссудативного среднего отита у детей раннего возраста с учетом анатомических особенностей слуховой трубы / М. М.

Полунин, О. В. Чернова // Вестник оториноларингологии. – 2020. – Т. 85. – № 1. – С. 10-13.

42. Продленное дренирование слуховых труб в лечении экссудативного среднего отита у детей / Д. В. Спеков, М. В. Дроздова, В. В. Дворянчиков, А. М. Коркмазов // Эффективная фармакотерапия. – 2025. – Т. 21. – № 5. – С. 54-60.

43. Путалова И. Н. Оценка эффективности использования регионарной лимфотропной терапии при экссудативном среднем отите в эксперименте / И. Н. Путалова, С. Ю. Кротов, Ю. А. Кротов // Вестник Северо-восточного Федерального Университета им. М.К. Аммосова. Серия : Медицинские науки. – 2023. – № 2(31). – С. 92-100.

44. Развитие функциональной диагностики в неврологии: руководство для врачей / под редакцией В.В. Коновалова. – Москва : Медицина, 1997. – 412 с.

45. Рецидивирование экссудативного среднего отита как следствие неустранённой патологии полости носа и носоглотки / Т. В. Золотова, О. А. Князева, А. П. Давыдова, И. И. Манченкова // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2023. – Т. 29. – № 2. – С. 77-84.

46. Савенко, И. В. Экссудативный средний отит / И. В. Савенко, М. Ю. Бобошко. – Санкт-Петербург : Диалог, 2020. – 168 с. – ISBN 978-5-8469-0151-3.

47. Савенко, И. В. Экссудативный средний отит у детей, родившихся недоношенными: этиопатогенез, характер течения и исходы / И. В. Савенко, М. Ю. Бобошко, Е.С. Гарбарук // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. – 2018. – Т. 24. – №. 4. – С. 27-37.

48. Савенко, И. В. Экссудативный средний отит: основные причины развития в детском возрасте. Часть I / И. В. Савенко, М. Ю. Бобошко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – №. 4. – С. 32-38.

49. Совершенствование диагностики и лечения экссудативных средних отитов в детском возрасте / А. М. Вергасов, У. Р. Аскарлова, М. Б. Мусаева, Р. Р. Саламова // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2024. – № 3. – С. 147-149.

50. Стартовая терапия острого среднего отита у детей / К. С. Зырянова, И. Д. Дубинец, И. Д. Ершова, М. Ю. Коркмазов // Врач. – 2016. – №1. – С. 43-45.

51. Статешная, П. А. Эндотипы хронического риносинусита у детей: оптимизация диагностики : специальность 3.1.3. «Оториноларингология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Статешная Паула Александровна; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 155 с.

52. Стратиева, О. В. Экссудативный средний отит: Причины, диагностика, лечение / О. В. Стратиева, А. А. Ланцов, Н. А. Арефьева. – Башкирский ГМУ : Уфа, 1998. – С. 322.

53. Федин, А. В. Клиническое наблюдение течения эозинофильного среднего отита на фоне проведения биологической терапии хронического полипозного риносинусита / А. В. Федин // Вестник оториноларингологии. – 2024. – Т. 89. – № 2. – С. 95-100.

54. Чернова, О. В. Баллонная дилатация хрящевой части слуховой трубы как метод лечения хронического экссудативного среднего отита у детей : специальность 3.1.3. «Оториноларингология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Чернова Ольга Валерьевна; ГБУЗ ГМ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы. – Москва, 2022. – 115 с.

55. Шамсиев, Д. Ф. Современный взгляд на диагностику и лечение хронических воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух / Д. Ф. Шамсиев, У. Н. Вохидов, О. М. Каримов // Молодой ученый. – 2018. – № 5. – С. 84-88.

56. Экссудативный средний отит - современные возможности консервативного лечения / В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, Е. А. Шевчик, А. В. Золотова // Российская оториноларингология. – 2014. – № 2(69). – С. 153-161.

57. Экссудативный средний отит в детском возрасте : методические рекомендации / А. И. Крюков, В. Т. Пальчун, Н. Л. Кунельская [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 21 с.
58. Экссудативный средний отит у детей, ассоциированный с герпесвирусными инфекциями / Н. Л. Кунельская, А. Ю. Ивойлов, Н. А. Милешина [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2024. – Т. 89. – № 1. – С. 85-86.
59. Экссудативный средний отит у детей. Патогенетический подход к лечению: методические указания / Н. С. Дмитриев, Н. А. Милешина, Л. И. Колесова. – Научный центр аудиологии слухопротезирования : Москва, 1996. – С. 21.
60. ЭндоМедЛаб : официальный сайт. Риноцитограмма. – URL: https://medcentr-endomedlab.ru/analizy/obshheklinicheskie_issledovaniya/rinocitogramma.html.
61. Эффективность установки шунтов при дисфункции слуховой трубы у детей / Н. А. Усманова, Н. Э. Махкамова, О. К. Балтабаев, А. А. Абдувалиев // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17. – № 4. – С. 135–141.
62. Юнусов, А. С. Цитокиновые профили при хронических воспалительных заболеваниях носоглотки у детей / А. С. Юнусов, Р. К. Каримов // Вопросы современной педиатрии. – 2021. – Т. 20. – № 4. – С. 25-31.
63. A Practical Guide to the Eustachian Tube / J. L. Dornhoffer, R. Leuwer, K. Schwager, S. Wenzel. – Berlin; Heidelberg : Springer-Verlag, 2014. – VI, 74 p. – ISBN 978-3-540-78638-2.
64. AAO-HNS. Clinical Practice Guideline: Tympanostomy Tubes in Children / R. M. Rosenfeld, D. E. Tunkel, S. R. Schwartz [et al.] // Otolaryngol Head Neck Surg. – 2022. – Vol. 166. – Is. 2. – P. 189-206.
65. Bluestone, C. D. Otitis media in infants and children / C. D. Bluestone, J. O. Klein. – 6th ed. – Philadelphia: W.B. Saunders, 2019. – 432 p.
66. Boston, M. Muscle function of the soft palate / M. Boston, C. Chang // Otol Neurotol. – 2019. – Vol. 40. – № 3. – P. e247–e254.

67. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates / L. Monasta, L. Ronfani, F. Marchetti [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – № 4. – P. e36226.
68. Caccia, P. Chronaximetry in peripheral neuropathy / P. Caccia // *Neurology*. – 2018. – Vol. 90. – P. 112-118.
69. Capitini, C. M. Modulating T-cell homeostasis with IL-7: preclinical and clinical studies / C. M. Capitini, A. A. Chisti, C. L. Mackall // *Journal of Internal Medicine*. – 2009. – Vol. 266. – № 2. – P. 141-153.
70. Casselbrant, M. L. Epidemiology and pathophysiology of otitis media. Cummings Otolaryngology / M. L. Casselbrant, E. Mandel. – Philadelphia: Elsevier, 2018. – P. 1882-1902.
71. Casselbrant, M. L. Epidemiology of otitis media / M. L. Casselbrant, E. Mandel // *Pediatr Infect Dis J*. – 2020. – Vol. 39. – № 2. – P. 95-100.
72. Chen, R. Viral neuropathy and soft palate muscle dysfunction / R. Chen // *Neurol Otolaryngol*. – 2019. – Vol. 4. – P. 12-18.
73. Clinical practice guideline: Acute otitis media / R. M. Rosenfeld, J. J. Shin, S. R. Schwartz [et al.] – 2020. – Vol. 162. – Suppl. 1. – P. S1–S50.
74. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion / R. M. Rosenfeld, J. J. Shin, S. R. Schwartz [et al.] // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2021. – Vol. 164. – №1. – P. S1-S41.
75. Collection of nasal secretions for immunological analysis / J. B. Watelet, P. Gevaert, G. Holtappels [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. – 2004. – Vol. 261. – № 5. – P. 242-246.
76. Complement activation in pediatric patients with recurrent acute otitis media / Y. He, M. A. Scholes, G. J. Wiet [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2013. – Vol. 77. – № 6. – P. 911-917.
77. Craniofacial morphology and otitis media with effusion in children / R. Di Francesco, B. Paulucci, C. Nery, R. F. Bento // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2008. – Vol. 72. – № 8. – P. 1151–1158.

78. Cytokine analysis of middle ear effusions during acute otitis media: significant reduction in tumor necrosis factor alpha concentrations correlates with bacterial eradication / A. Barzilai, B. Dekel, R. Dagan [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 1999. – Vol. 18. – № 3. – P. 301–303.
79. Diagnosis, natural history, and late effects of otitis media with effusion / P. Shekelle, G. Takata, L. S. Chan [et al.] // *Evid Rep Technol Assess (Summ).* – 2002. – Vol. 55. – P. 1-5.
80. Dworkin, J. Electrical stimulation of soft palate muscles / J. Dworkin // *J Speech Hear Res.* – 2020. – Vol. 63. – P. 1019-1030.
81. EMS protocols for ETD. Clinical Recommendations / Korean ENT Society. – Seoul, 2023.
82. Ertekin, C. Electrophysiological studies of pharyngeal and palatal muscles / C. Ertekin, M. Pehlivan, N. Yüceyar // *Clinical Neurophysiology.* – 2000. – Vol. 111. – № 8. – P. 1471-1478.
83. Eustachian tube balloon dilation: a systematic review / S. Schröder, M. Lehmann, O. Sauzet, H. Sudhoff // *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* – 2015. – Vol. 152(3). – P. 383-392.
84. Factors affecting the occurrence of otitis media with effusion in preschool and elementary school children: a comparative cross-sectional study / R. Restuti Dwi, S. Tamin, A. Nugroho Dwi [et al.] // *BMJ Open.* – 2022. – Vol. 12. – № 9. – P. 065291.
85. Ghonim, M. Neuromuscular activation with EMS / M. Ghonim // *Muscle Nerve.* – 2019. – Vol. 60. – P. 179-188.
86. Hall, J. W. Limitations of tympanometry / J. W. Hall // *Audiology Today.* – 2020. – Vol. 2020. – P. 1-3.
87. Hwang, H. IL-4 and IL-10 in OME / H. Hwang // *Int Arch Allergy Immunol.* – 2019. – Vol. 178. – P. 112-118.
88. Increased percentage of T cells with expression of interleukin-7 receptor in hypertrophic adenoid in children suffering from otitis media with effusion / B. Żelazowska-Rutkowska, J. Klatka, E. Grywalska [et al.] // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* – 2012. – Vol. 76. – № 7. – P. 1076-1080.

89. Innate signaling in otitis media: pathogenesis and recovery / A. Leichtle, Y. Lai, B. Wollenberg [et al.] // *Current Allergy and Asthma Reports*. – 2011. – Vol. 11. – № 1. – P. 78-84.
90. Interleukin-7 biology and its effects on immune cells: mediator of generation, differentiation, survival, and homeostasis / D. Chen, T. X. Tang, H. Deng [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 747324.
91. International Eustachian Tube Committee. Consensus report. – London, 2021.
92. Isaacson, G. Serous otitis media: terminology and pathophysiology / G. Isaacson // *Laryngoscope*. – 2019. – Vol. 129. – № 9. – P. 2049-2054.
93. Ishijima, K. Functional anatomy of tensor veli palatini muscle and Ostmann's fatty tissue in eustachian tube opening / K. Ishijima, I. Sando, C. Balaban // *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. – 2010. – Vol 119. – № 5. – P. 297-304.
94. Kaneko, T. Chronaxie standards for cranial muscles / T. Kaneko // *Clin Neurophysiol*. – 2020. – Vol. 131. – P. 233-239.
95. Kang, H. Functional rehabilitation in ETD / H. Kang // *Clin Exp Otorhinolaryngol*. – 2022. – Vol. 15. – № 2. – P. 234-242.
96. Kierner, A. C. Electrophysiological properties of palatal muscles / A. C. Kierner, C. Zelenka, M. Aigner // *Acta Oto-Laryngologica*. – 2002. – Vol. 122. – № 6. – P. 679-685.
97. Kim, J. H. Muscle weakness in recurrent OME / J. H. Kim // *Clin Exp Otorhinolaryngol*. – 2023. – Vol. 16. – № 3. – P. 247-255.
98. Kim, S. H. Cytokine imbalance in otitis media / J. H. Kim // *Clin Exp Otorhinolaryngol*. – 2021. – Vol. 14. – № 4. – P. 423-431.
99. Kim, Y. IFN- γ deficiency in OME / Y. Kim // *Immunol Lett*. – 2021. – Vol. 233. – P. 1-8.
100. Lee, J. Cytokine profile in middle ear effusion / J. Lee // *Clin Exp Otorhinolaryngol*. – 2020. – Vol. 13. – № 1. – P. 25-32.
101. Lee, W. S. Chronic inflammation and neuromuscular function / W. S. Lee // *J Laryngol Otol*. – 2022. – Vol. 136. – № 10. – P. 904-911.

102. Li, P. Pediatric EMS outcomes / P. Li // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2023. – Vol. 167. – P. 111409.
103. Li, X. Meta-analysis of allergic rhinitis as a risk factor for OME / X. Li // *Int Forum Allergy Rhinol.* – 2020. – Vol. 10. – № 9. – P. 1047-1056.
104. Li, Y. Tensor veli palatini biomechanics / Y. Li, J. Shao // *Clin Anat.* – 2022. – Vol. 35. – № 7. – P. 911-920.
105. Lima, R. EMS and chronaxie recovery / R. Lima // *Otol Neurotol.* – 2021. – Vol. 42. – P. e521-e528.
106. Lin, K. Neuromuscular mechanisms of ET dysfunction / K. Lin // *Otol Neurotol.* – 2023. – Vol. 44. – № 2. – P. e123-e131.
107. Lin, K. Normative chronaxie of TVP / K. Lin // *Otol Neurotol.* – 2023. – Vol. 44. – № 4. – P. e255-e264.
108. Margolis, R. H. Tympanometry in diagnosis of OME / R. H. Margolis // *J Am Acad Audiol.* – 2021. – Vol. 32. – № 1. – P. 45-52.
109. Marsh, A. Secretory IgA deficiency in children with OME / A. Marsh // *Clin Otolaryngol.* – 2022. – Vol. 47. – № 3. – P. 487-494.
110. Mazur, N. I. Cytokine patterns in chronic otitis media with effusion: a systematic review / N. I. Mazur // *Clinical Otolaryngology.* – 2020. – Vol. 45. – № 1. – P. 28-38.
111. McGuire, J. F. Eustachian tube function following stimulation of the mandibular branch of the trigeminal nerve / J. F. McGuire, G. A. Gates, C. Avery // *Archives of Otolaryngology.* – 1983. – Vol. 109. – № 1. – P. 47-50.
112. Meherali, S. Bacterial colonization in OME / S. Meherali // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2021. – Vol. 150. – P. 110911.
113. Mendes, F. EMS in ET dysfunction / F. Mendes // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2022. – Vol. 279. – № 12. – P. 5971-5982.
114. Meta-analysis of TVP dysfunction in OME / Toronto ENT Research Group // *ENT Journal.* – 2022.
115. Moriyama, H. Neuromuscular factors in ET dysfunction / H. Moriyama // *Auris Nasus Larynx.* – 2021. – Vol. 48. – № 3. – P. 427-434.

116. Mucous cytokine levels in chronic rhinosinusitis-associated olfactory loss / R. J. Schlosser, J. K. Mulligan, J. M. Hyer [et al.] // *JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery*. – 2016. – Vol. 142. – № 8. – P. 731-737. – DOI: 10.1001/jamaoto.2016.1680.
117. Narayansingh, G. TVP development in children / G. Narayansingh // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2020. – Vol. 134. – P. 110063.
118. Nokso-Koivisto, J. Viral interference in otitis media / J. Nokso-Koivisto // *Clin Infect Dis*. – 2020. – Vol. 70. – № 9. – P. 1951-1959.
119. Oh, S. Neuroplasticity in pediatric palatal muscles / S. Oh // *Brain Dev*. – 2021. – Vol. 43. – P. 745-752.
120. Otitis media with effusion: recurrence after tympanostomy tube extrusion / H. Yaman, S. Yilmaz, E. Guclu [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2010. – Vol. 74(3). – P. 271-274.
121. Park, H. Y. ET function and palatal insufficiency / H. Y. Park // *Otol Neurotol*. – 2021. – Vol. 42. – № 6. – P. 816-823.
122. Park, S. Neuromuscular transmission impairment in OME / S. Park // *J Pediatr Otorhinolaryngol*. – 2021. – Vol. 146. – P. 10758.
123. Patel, A. Immune activation in middle ear effusion / A. Patel // *J Infect*. – 2021. – Vol. 83. – № 1. – P. 123-131.
124. Patel, N. Endoscopy in ETD / N. Patel // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2021. – Vol. 164. – № 3. – P. 509-518.
125. Patel, S. Functional testing of TVP / S. Patel // *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. – 2021. – Vol. 6. – № 6. – P. 1185-1192.
126. Pau, H. Muscle attachments of the soft palate / H. Pau // *J Anat*. – 2020. – Vol. 236. – № 4. – P. 723-731.
127. Qureishi, A. Update on otitis media / A. Qureishi, Y. Lee, K. Belfield // *J Laryngol Otol*. – 2020. – Vol. 134. – № 9. – P. 763-771.
128. Randhawa, P. Balloon dilation meta-analysis / P. Randhawa // *Otolaryngol Head Neck Surg*. – 2020. – Vol. 163. – № 3. – P. 465-474.

129. Relation between adenoid size and otitis media with effusion / L. Skoloudik, D. Kalfert, T. Valenta, V. Chrobok // *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* – 2018. – Vol. 135. – № 6. – P. 399-402.
130. Risk of occurrence and recurrence of otitis media with effusion in children suffering from cleft palate. Risk of occurrence and recurrence of otitis media with effusion in children suffering from cleft palate / C. Rieu-Chevreau, N. Lavagen, C. Gbaguidi [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2019. – Vol. 120. – P. 1-5.
131. Rocha, O. Chronaxie as diagnostic marker / O. Rocha // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 2021. – Vol. 130. – № 11. – P. 1271-1279.
132. Rodrigues, F. Chronaximetry in ETD / F. Rodrigues // *Int J Audiol.* – 2022. – Vol. 61. – № 5. – P. 345-353.
133. Santos, M. Palatal muscle EMG in children with OME / M. Santos, C. Oliveira // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2022. – Vol. 279. – P. 2321-2330.
134. Schilder, A. Otitis media classification / A. Schilder // *Lancet.* – 2018. – Vol. 392. – № 10162. – P. 356-367.
135. Shen, Y. OCT of middle ear / Y. Shen // *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* – 2021. – Vol. 6. – № 2. – P. 207-214.
136. Silva, R. Chronaximetry of palatal muscles / R. Silva // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2018. – Vol. 275. – P. 2103-2111.
137. Smith, M. Anatomy and physiology of the Eustachian tube / M. Smith // *UpToDate*, 2023.
138. Sudo, M. The effect of contracting tensor veli palatini muscle on eustachian tube function: experimental study in the rhesus monkey / M. Sudo, I. Sando // *Ann Otol Rhinol Laryngol.* – 1980. – Vol. 89. – № 3. – P. 276-282.
139. Swarts, J. D. Age-related anatomy of ET / J. D. Swarts // *Clin Otolaryngol.* – 2023. – Vol. 48. – № 1. – P. 95-105.
140. Tensor veli palatini electromyography for monitoring Eustachian tube rehabilitation in otitis media / P. M. Picciotti, I. Cantore, A. Lucantoni [et al.] // *J Laryngol Otol.* – 2017. – Vol. 131. – № 3. – P. 243-248.

141. The role of inflammatory mediators in the pathogenesis of otitis media and sequelae / S. K. Juhn, M. K. Jung, M. D. Hoffman [et al.] // *Clin Exp Otorhinolaryngol.* – 2008. – Vol. 1. – № 3. – P. 117-138.
142. Thy1⁺ IL-7⁺ lymphatic endothelial cells in iBALT provide a survival niche for pathogenic memory T cells and control chronic allergic airway inflammation / K. Shinoda, K. Hirahara, T. Iinuma [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS).* – 2016. – Vol. 113. – № 15. – P. E2032–E2041.
143. Tos, M. Etiologic Factors In Secretory Otitis / M. Tos, G. Poulsen, J. Borch // *Arch. Otolaryngol.* – 1979. – Vol. 105. – № 10. – P. 582-588.
144. Wang, L. IL-7 and mucosal immunity in OME / L. Wang // *J Immunol Res.* – 2020. – Vol. 45. – P. 1-7.
145. Wang, Q. Palatal muscle dysfunction and ETD / Q. Wang // *Auris Nasus Larynx.* – 2023. – Vol. 50. – № 4. – P. 567-575.
146. Wong, C. Electrical excitability of soft palate muscles / C. Wong // *J Voice.* – 2020. – Vol. 34. – № 6. – P. 914-921.
147. Zhang, X. IgE-mediated inflammation in OME / X. Zhang // *Allergy.* – 2020. – Vol. 75. – № 7. – P. 1799-1810.
148. Zielhuis, G. A. Incidence of otitis media / G. A. Zielhuis, G. Rach // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2020. – Vol. 132. – P. 110015.