

Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Андреева Ирина Геннадьевна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С ЭКССУДАТИВНЫМ
СРЕДНИМ ОТИТОМ С ВРОЖДЕННЫМИ РАСЩЕЛИНАМИ
ГУБЫ И НЁБА**

3.1.3. Оториноларингология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Красножен Владимир Николаевич

Научный консультант:
кандидат медицинских наук, доцент
Нестеров Олег Викторович

Казань 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Глава 1. Обзор литературы.....	11
1.1. Распространенность и этиология экссудативного среднего отита.....	11
1.2. Распространенность врожденных расщелин нёба (ВРН)	15
1.3. Анатомические предпосылки для развития дисфункции слуховой трубы у пациентов с расщелинами нёба	17
1.4. Врожденная расщелина нёба - фактор риска развития экссудативного среднего отита и тугоухости	20
1.5. Расщелина нёба как риск развития холестеатомы в среднем ухе	24
1.6. Особенности носоглотки и глоточной миндалины у пациентов с расщелинами нёба	25
1.7. Особенности микрофлоры носа и ротоглотки у пациентов с ВРН. Влияние дисбиоза слизистых на патологию среднего уха.....	27
1.8 Заключение	31
Глава 2. Материалы и методы исследования	33
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	33
2.2.1. Общая характеристика хирургических методов лечения	34
2.2.2. Методы обследования.....	34
2.3. Статистический анализ полученных результатов	37
Глава 3. Результаты исследований	41
3.1. Общая характеристика пациентов I и II групп.....	41
3.2. Исследование клинических особенностей ЛОР-органов у пациентов I и II групп	43
3.3. Исследование результатов лечения пациентов I и II групп.....	52
Глава 4. Сравнительный анализ результатов углубленного гистологического исследования аденоидов пациентов с ВРН и без ВРН.....	55
4.1. Аденотомия - симультанная операция	55
4.2. Исследование эпителия глоточной миндалины	56
4.3. Результаты морфологического исследования стромы глоточной миндалины	

основной и контрольной групп.....	60
Глава 5. Исследование микробиоты полости носа и ротоглотки у пациентов с ВРН. Влияние дисбиоза слизистых носа и ротоглотки на среднее ухо.....	75
5.1. Анализ культурального микробиологического исследования	75
5.2. Результаты культурального микробиологического исследования с позиции фактора антибиотикорезистентности.....	79
5.3. Анализ отдаленных результатов влияния дисбиоза слизистых на среднее ухо. 81	
Глава 6. Анализ результатов мультиспиральной рентгеновской томографии.....	87
6.1. Рентгенологические особенности височной кости у пациентов с ВРН	87
6.2. Сравнение цефалометрических показателей носоглотки у пациентов с ВРН	
Глава 7. Катамнестические наблюдения за пациентами, перенесшими уранопластику с симультанными операциями (на среднем ухе и/или носоглотке) и без них.....	96
7.1. Характеристика пациентов III группы	96
7.2. Результаты осмотра ЛОР-органов у пациентов III группы	97
7.3. Варианты хирургического лечения пациентов III группы	100
7.4. Результаты хирургических вмешательств у пациентов III группы	104
7.5. Клинический пример.....	109
7.6. Сравнение катамнестических наблюдений отоларингологических результатов и хирургического лечения пациентов трёх групп	110
Заключение	116
Выводы.....	121
Практические рекомендации	123
Список сокращений.....	125
Список литературы	126

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

За последние годы возросло внимание к экссудативному среднему отиту (ЭСО), который остается одним из самых распространенных заболеваний в структуре детской ЛОР патологии, оказывающим существенное влияние на качество жизни детей. Экссудативные процессы среднего уха, а также их последствия, становятся одной из основных причин стойкого снижения слуха у детей и характеризуются малосимптомным течением с постепенной эволюцией до хронических форм (Богомильский М.Р., 2006; Меркулова Е.П., 2012; [Grevers G. et al., 2010](#)). Следует отметить, что в детском возрасте риск нарушения речевого и интеллектуального развития возрастает, приводя к изменению психоэмоционального статуса, социальной дезадаптации ребенка, снижению качества жизни ([Золотова Т.В. и соавт., 2014](#); [Pepeira P. et al., 2010](#); [Hartman M. et al., 2010](#)). Пациенты с врождёнными расщелинами нёба (ВРН) часто страдают тугоухостью ([Rosenfeld R. et al., 2016](#)). Отечественные и зарубежные исследователи демонстрируют в работах высокий процент (до 90%) возникновения ЭСО у пациентов с ВРН (Милешина Н.А., 2014; Rivelli R.A. et al., 2018; Inoue M., et al., 2020). ЭСО у детей с ВРН, являясь наиболее частой сопутствующей ЛОР патологией, вызывает кондуктивную или смешанную тугоухость, влияющую на когнитивное и социальное развитие (Матвеев К.А., 2015).

Данные ВОЗ показывают высокую частоту рождения детей с врожденными расщелинами губы и нёба в мире: 0,6—1,6 случаев на 1000 живорожденных (Neto J.L. et al., 2015). Так, в России ежегодно рождается от 3,5 до 5 тыс. детей с ВРН в зависимости от региона (Марданов А.Э. и соавт., 2016, Касимовская Н.А. и соавт., 2020). Заболеваемость острыми воспалительными заболеваниями ЛОР-органов у детей с расщелинами нёба выше по сравнению с основной детской популяцией (Ешиев А.М. и соавт., 2013). Дегенеративные изменения в слизистой оболочке среднего уха при длительном течении ЭСО приводят к атрофии барабанной перепонки, появлению ретракционных карманов, формированию рубцов и спаек в барабанной полости, к тугоподвижности слуховых косточек, к их эрозии и

образованию отграниченной холестеатомы (Barr G.D., 2013). Многие учёные указывают на повышенный риск возникновения холестеатомы у пациентов с ВРН ([Djurhuus B. D., et al., 2015](#); [Yang Y. et al., 2017](#); [Shaffer A. D., et al., 2019](#)).

Таким образом, развитие ЭСО и риск формирования холестеатомы в среднем ухе являются при ВРН значимой проблемой, которая требует разработки оптимизированного алгоритма лечения и обучения специалистов, участвующих в процессе диагностики и лечения пациентов с ВРН.

Степень разработанности темы диссертации

В отечественной литературе немного работ, посвященных проблеме ЭСО при ВРН (Матвеев К.А., 2009; Соколова А.В., 2003; Сарафанова М.Е., 2013). Авторы предлагают свои методы коррекции и лечения патологии ЛОР-органов и последствий, вызванных пороком развития нёба. Другие авторы акцентируют внимание на диагностических особенностях патологии носа и носоглотки, хирургических аспектах лечения при данной патологии (Богородицкая А.В., 2018), предлагая свои алгоритмы. Исследования последних лет ставят под сомнение абактериальную природу ЭСО (Chan C.L. et al., 2017). Зарубежные исследователи отмечают четкую статистическую зависимость между образованием биопленок в носоглотке и развитием ЭСО (Elzayat S. et al., 2020). Выявлены морфологические отличия глоточной миндалины в зависимости от наличия ЭСО (Yasan H. et al., 2003). Необходимо отметить, что исследования последних лет направлены на применение органосохраняющих операций на носоглотке у пациентов с ВРН с максимальной функциональной эффективностью ([Finkelstein Y. et al., 2002](#); [Abdel- Aziz M. et al., 2016](#)). Создание новых лечебно-профилактических мероприятий по сохранению слуха у больных с ВРН не всегда основывается на углубленном анализе катamnестических, морфологических, бактериологических данных и их взаимосвязи. Анализ литературы показал, что на сегодняшний день для оториноларингологов нет единого гибкого алгоритма ведения пациентов, имеющих ВРН, сопряженный с патологией среднего уха и носоглотки, с учётом морфологических, объективных и бактериологических исследований.

Комплексный подход, включающий изучение морфофункционального

состояния глоточной миндалины, антропометрических показателей и микрофлоры носоглотки, как факторов, способствующих развитию ЭСО у детей с ВРН, позволит оптимизировать алгоритм лечебно-диагностических мероприятий.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения экссудативного среднего отита у детей с расщелинами нёба посредством усовершенствования алгоритма лечебно - диагностических мероприятий.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный гистоморфологический анализ глоточной миндалины как фактора, способствующего развитию экссудативного среднего отита, у пациентов с разными формами расщелин нёба и без расщелин нёба.

2. Выявить особенности микробиоты полости носа и ротоглотки у детей с врожденными расщелинами нёба и её влияние на развитие экссудативного, а также хронического среднего отита в отдалённом периоде.

3. Изучить цефалометрические показатели носоглотки у пациентов с врожденными расщелинами нёба и без расщелин нёба, используя мультиспиральную компьютерную томографию.

4. Провести анализ ближайших и отдаленных результатов лечения пациентов с врожденными расщелинами нёба, которым не были проведены симультанные вмешательства на среднем ухе и носоглотке на этапе уранопластики.

5. Разработать комплексный алгоритм лечения и динамического наблюдения пациентов с врожденными расщелинами нёба.

Научная новизна исследования

Впервые определены ранний инволютивный характер гистоморфологических изменений глоточной миндалины у детей при ВРН и их влияние на развитие ЭСО.

Установлена взаимосвязь между микрофлорой полости носа и ротоглотки и хроническим аденоидитом, который способствует развитию экссудативного и, в отдалённом периоде, хронического среднего отита.

Впервые выявлены отклонения цефалометрических показателей носоглотки у детей с ВРН, влияющие на развитие ЭСО.

Для оптимизации лечения ЭСО разработан комплексный алгоритм ведения пациентов с ВРН на основе проведенного сравнительного анализа ближайших и отдаленных результатов лечения патологии среднего уха и носоглотки.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены представления о гистологических и морфологических изменениях глоточных миндалин у детей при ВРН. Обосновано их влияние на развитие ЭСО, что предполагает дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития отитов у детей. Обоснована целесообразность ранней аденотомии на этапе уранопластики с позиции ранних инволютивных гистоморфологических изменений глоточной миндалины у пациентов с ВРН. Установлены бактериологические риски, способствующие возникновению ЭСО и хронического отита в будущем у детей с ВРН, обуславливающие терапевтические неудачи и вероятность инфекций области хирургического вмешательства. Знание рентгеноанатомических особенностей носоглотки при ВРН позволяет выбирать оптимальную тактику хирургического лечения. Оптимизирован алгоритм лечебнодиагностических мероприятий на среднем ухе и носоглотке пациентов при ВРН.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Установлено, что гистоморфологические изменения глоточной миндалины у детей при врожденных расщелинах нёба соответствуют ранней её инволюции, а идентичность слизистой, выстилающей хрящевую часть слуховой трубы и респираторного эпителия носоглотки, позволяет экстраполировать выявленные морфологические изменения на слизистую области глоточного устья слуховой трубы и даёт возможность рассматривать эти изменения в контексте патогенеза экссудативного среднего отита; патобионты полости носа и ротоглотки, представляя единый биотоп, способствуют развитию экссудативного среднего отита, а в отдаленном периоде - формированию хронического среднего отита.

2. Обоснована целесообразность проведения ранних симультанных вмешательств на среднем ухе и носоглотке на этапе уранопластики с учетом цефалометрических показателей носоглотки у пациентов с расщелинами нёба, что

будет способствовать предупреждению формирования отдаленных последствий, сопряженных с патологией среднего уха и носоглотки у детей.

3. Предложен оптимизированный лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с врожденными расщелинами нёба, позволяющий профилактировать рецидивы экссудативного среднего отита и его трансформацию в хронический гнойный средний отит.

Степень достоверности и обработки результатов работы Настоящая работа основана на анализе наблюдения пациентов отделений оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ с 2015 по 2020 год. Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований (Протокол № 1/5 от 08.05.2019 г.) и Научной проблемной комиссией (Протокол № 1/5/1 от 13.05.2019 г.) КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Тема диссертации утверждена Учёным советом хирургического факультета КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Протокол № 6 от 11.06.2019 г.). Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation, США) и программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик - ООО «Статтех», Россия). Достоверность данных подтверждается актом проверки первичной документации от 25.11.2020 г.

Соответствие диссертации Паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует Паспорту специальности 3.1.3. -

Оториноларингология (медицинские науки), и области исследования п. 2 -

«Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики

ЛОРзаболеваний», так как направлена на мультидисциплинарный подход в лечении

пациентов с ВРН, оптимизацию алгоритма лечебно-диагностических мероприятий на среднем ухе и носоглотке, что позволяет улучшить качество жизни данных пациентов.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой теме, составлен дизайн исследования, обозначена актуальность и степень разработанности вопроса, поставлены цели и задачи. Под руководством патоморфолога выполнен анализ гистологических препаратов и фотодокументирование. Автором непосредственно проводились отбор пациентов в исследуемые группы, проведение отомикроскопии, анализ МСКТ, заполнение анкет, хирургические вмешательства, анализ микробиологических исследований, статистическая обработка данных и анализ полученных результатов. Сформулированы выводы и разработан оптимизированный алгоритм лечения ЭСО у пациентов с ВРН.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования и алгоритм ведения пациентов с экссудативным средним отитом внедрены в учебный процесс кафедры оториноларингологии КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, в практику отделений оториноларингологии и челюстно-лицевой хирургии ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ г. Казани, сурдологического центра ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ г. Казани, отделения оториноларингологии ГБУЗ НО ДГКБ №1 г. Нижнего Новгорода.

Апробация работы

Диссертация апробирована на объединенном межкафедральном заседании кафедры оториноларингологии КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедры хирургии, акушерства и гинекологии ИФМиБ КФУ (протокол №1 от 9.04.2021).

Основные положения диссертации доложены на: VIII Петербургском форуме

оториноларингологов России (Санкт-Петербург, 2019); XII ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Нарушение слуха и современные технологии реабилитации» (Санкт-Петербург, 2019); III Всероссийском конгрессе Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России (Нижний Новгород, 2019); XIII конгрессе Российского общества ринологов (Сочи, 2019); Научно-практической онлайн конференции «Междисциплинарный подход в диагностике и лечении заболеваний дыхательных путей» (Казань, 2020); научно-практической конференции «Современные вопросы оториноларингологии» (Чебоксары, 2020); Межрегиональной научно-практической онлайн конференции «Актуальные вопросы оториноларингологии» (Нижний Новгород, 2021); 4 Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии детского возраста» (Казань, 2021); XX съезде оториноларингологов России (Москва, 2021).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 7 - в научных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 1 - в журнале из Перечня Российских изданий, индексируемых в международных базах данных и системах цитирования - PubMed, Scopus.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 5 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и литературы. Работа иллюстрирована 40 таблицами, 41 рисунком. Список литературы включает 216 источников, из них 105 отечественных и 111 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

3.1. Распространенность и этиология экссудативного среднего отита

В ряде исследований показано, что за последние двадцать лет число детей с ЭСО выросло 2,5 раза [12; 74; 89; 104]. Многочисленные обзоры отмечают, что от 80% до 90% детей дошкольного возраста имеют, по крайней мере, один эпизод ЭСО [119; 123; 124; 145; 191; 205; 206; 216]. R.M. Rosenfeld с соавт. (2004), (2013), (2016) также отмечают, что примерно у 90% детей развивается ЭСО до достижения школьного возраста, в основном в возрасте от 4 месяцев до 6 лет из-за подверженности частым ОРВИ и аденоидитам [178; 179; 180].

В литературе упоминается о трех классических теориях этиологии и патогенеза ЭСО [55]. Так, существует теория, предложенная Politzer в 1867 «*hydrops ex vasuo*», согласно которой фоне отрицательного давления в полостях среднего уха из-за блока слуховой трубы (СТ) появляется транссудат [174]. Экссудативная концепция возникновения ЭСО подразумевает накопление жидкости в полостях среднего уха в результате воспалительных изменений слизистой оболочки среднего уха, а секреторная теория характеризуется возникновением факторов, способствующих гиперсекреции слизистой оболочки среднего уха. А. И. Крюков с соавт. (2013) считают, что упомянутые концепции образования ЭСО на сегодняшний день могут рассматриваться как звенья единого патологического процесса на различных стадиях течения хронического воспаления [55]. Большинство специалистов сходятся во мнении, что сочетание длительной тубарной дисфункции и вялотекущего воспаления слизистой оболочки является основной причиной возникновения ЭСО [76; 77; 173; 187].

Некоторые авторы разделяют причины возникновения ЭСО на общие и местные. Общие - включают патологии, приводящие к иммунному дисбалансу [16; 33; 34; 99; 103]; анатомические особенности среднего уха [66]; системные заболевания, сопровождающиеся нарушением мукоцилиарного клиренса [111; 112; 211]; снижение общей иммунной реактивности [26; 27; 103; 104]; аллергия [43; 71]; экологические факторы и инфекционные заболевания [35; 52; 53; 54; 57; 62; 74; 131; 166; 181; 209]. Местные - нарушение вентиляционной функции СТ за счет

воспалительного процесса в носоглотке [42; 43; 54; 94], ротоглотке, полости носа и околоносовых пазухах [31; 48; 49; 58; 59; 73]; гипертрофии и воспаления аденоидных вегетаций [19; 20; 23; 46; 96]; гипертрофии тубарных миндалин [13; 14]; патологии мышц, участвующих в механизме движения глоточного устья СТ и аномалии развития СТ [40; 41]; новообразования и рубцовые процессы [5]; зияние глоточного устья СТ; рефлюкс слизи из носоглотки [94; 95]; гастро-эзофагальные рефлюксы [81; 75; 94]; различные челюстно-лицевые патологии [88; 189; 214; 215].

Существует несколько классификаций ЭСО, отражающих стадии клинических проявлений данного заболевания. Так, М. Tos (1976) разделил с учетом развития патогенеза ЭСО на три стадии: начальную, где запускается механизм патологической экссудации и появляются изменения метапластического характера в слизистой оболочке среднего уха; секреторную, в которой увеличивается активность слизистых желез, бокаловидных клеток и появляется выраженная метаплазия эпителия; дегенеративную, с уменьшением секреции из-за дегенерации желёз [47; 85]. Н.С. Дмитриев с соавт. (1996) предложили классификацию, где описывают четыре стадии течения ЭСО. I стадия - катаральная - с формированием отрицательного давления в барабанной полости (БПол) и появлением транссудата в течение 1 месяца. II стадия - секреторная, которая характеризуется появлением метапластических изменений слизистой оболочки среднего уха с увеличением количества секреторных желез и бокаловидных клеток, приводя к формированию слизистого содержимого (экссудата) в БПол (продолжительность от 1 до 12 месяцев). III стадия - мукозная, развивающаяся при длительности заболевания от 12 до 24 месяцев, когда содержимое в БПол становится густым и вязким. IV стадия - фиброзная, длится более 24 месяцев, с дегенеративными проявлениями [25]. Дегенеративные изменения при IV стадии носят необратимый характер в слизистой оболочке среднего уха, возникновение рубцовых и спаечных процессов, отграниченных кист в полостях среднего уха, ретракционных карманов (РК) барабанной перепонки (БП), тугоподвижности слуховых косточек, отложения солей кальция, а также вовлечение в процесс внутреннего уха и присоединение нейросенсорного

компонента тугоухости. Развитие ретракций в натянутой и шрапнелевой части БП приводит к эрозии слуховых косточек и образованию отграниченной холестеатомы [3; 4; 38; 39]. В последнее время, некоторые авторы, анализируя многочисленные исследования последних лет, склоняются к гипотезе локального хронического воспаления в слизистой оболочки и области мышцы, натягивающей БП. Дегенеративные изменения в БП приводят к формированию РК, которые теряют устойчивость к перепадам давления в среднем ухе [122; 148; 202]. Важное значение имеет отомикроскопия или эндоотоскопия на догоспитальном этапе. Владение разными хирургическими техниками необходимо для дальнейшей слуховой реабилитации пациента [1; 22; 114; 160].

Среднее ухо, условно, можно считать «пятой пазухой». Исследователи В. Ars (2009) и Chaterllier, Lemoine высказали это предположение, указывая на роль эптитимпанальной диафрагмы, разделяющей передне-нижний отдел среднего уха (эпитимпанум, протимпанум, мезотимпанум, ретротимпанум), именуемым «носом» от «лёгких», т.е. задне-верхнего отдела (антрум и клетки сосцевидного отростка). При ЭСО блокируются аэродинамические пути, обеспечивающие «дыхание» полостей среднего уха и газообмен в сосцевидном отростке (СО) [47; 60]. Тубарные расстройства приводят к возникновению в полости среднего уха отрицательного давления и избыточной концентрации углекислого газа. Это, в свою очередь, стимулирует повышенную секрецию слизистой оболочки и ведет к формированию серозного или слизистого экссудата [68; 69]. А. Е. Михалевич с соавт. (2016) показали, что на фоне тубарной дисфункции и нарастания отрицательного давления в среднем ухе происходит срыв адаптационных механизмов физиологического газообмена, уменьшается объём ретротимпанального пространства за счет буферного компенсаторного механизма слизистой оболочки задне-верхнего отдела среднего уха. Во всех случаях отрицательного давления в БПол подножная пластинка стремени будет испытывать давление, направленное в сторону окна преддверия [60; 70].

СО выполняет важную роль в регуляции трансмукозального газообмена среднего уха за счет парциального давления в СО. Газообмен СО зависит от его

пневматизации и размеров [3]. В исследованиях P.V.F. [Jensen](#) с соавт. (2016) и O. Gros с соавт. (2013) при микро-КТ-сканировании височных костей выявили многочисленные ретроаурикулярные микроканалы, которые соединяют внешнюю поверхность кости непосредственно с нижележащими клетками СО. Структура и размеры микроканалов предполагают отдельное сосудистое снабжение слизистой оболочки СО, участвующей в регуляции давления в среднем ухе [128; 152]. Чем меньше объем СО, тем хуже прогноз в отношении развития ЭСО. После проведения тимпаностомии увеличивается объем ретротимпанального воздушного пространства, способствуя дальнейшей пневматизации СО [197]. По данным других учёных, при проведении рентгенопланиметрического исследования после проведения тимпаностомии в динамике увеличивается доля СО пневматического типа строения [199]. По данным анализа J. [Sade](#) с соавт. (1997), уши с плохо пневматизированными СО имеют тенденцию к развитию РК, перфорации или некроза БП, ретракционной холестеатомы. Уши с хорошо развитой пневматизацией редко подвергаются такому риску [182].

По мнению А.И. Крюкова с соавт. (2014), можно выделить три патогенетических типа дисфункции СТ: обструктивную, зияющую СТ и рефлюксдисфункцию. При обструкции СТ механическими причинами являются гипертрофия аденоидов, гипертрофия трубной миндалины, опухоли, рубцовые изменения, воспалительные (аллергические и инфекционные) процессы. Нарушения иннервации мышечного аппарата глотки и врожденные пороки развития способствуют зиянию СТ. По данным И.В. Савенко с соавт. (2018), наличие зияющей СТ способствует возникновению персистирующего отрицательного давления в полостях среднего уха, что в свою очередь приводит к формированию болезней среднего уха «ретракционного типа» и образованию холестеатомы [84; 86]. Для рефлюкс-дисфункции характерен патологический заброс секрета из носоглотки, в том числе при гипертрофии трубных валиков, низком расположении глоточного устья СТ, которое чаще наблюдается у детей младшего возраста [54; 154]. В зарубежной литературе рассматриваются и генетические факторы предрасположенности к ЭСО [110; 162].

1.2. Распространенность врожденных расщелин нёба

Около 250 тысяч детей в мире рождается ежегодно с орофациальными расщелинами (ОФР). В Западной Европе за последние 40 лет количество больных с ВРГН увеличилось в 2 раза, в среднем 1 случай на 500 новорожденных [137]. Данные ВОЗ показывают высокую частоту рождения детей с ВРГН в мире: 0,6 - 1,6 случаев на 1000 новорожденных [168]. По данным Н.А. Касимовской с соавт. (2020) распространенность ВРГН в Бразилии составляет 1 случай на каждые 673, а в США 1 на 500-700 новорожденных [44].

В систематическом обзоре китайские учёные выявили общую распространенность ОФР в своей стране, которая составила 1,4 на 1000 новорожденных, однако на Юго-западе Китая ОФР встречаются чаще (2,3 на 1000 детей) [204]. В странах с низким и средним уровнем дохода, по данным систематического обзора, рождается примерно 1 ребенок с ВРГН на 730 новорожденных [155].

Распространенность ОФР в Индии составляет 1,3 на 1000 новорожденных и аналогична другим странам [109]. В Боливии в период с 1995 по 2001 год наблюдений общая распространенность рождаемости детей с ВРГиН и ВРН составила 1,23 на 1000 живорождений в год и существенно не отличалась от статистики других регионов Южной Америки [164]. По данным [Beaty T.H.](#) с соавт. (2016), ОФР включают ВРГ, ВРН, ВРГиН, в совокупности они представляют самую большую группу черепно-лицевых пороков развития у людей с общей распространенностью 1 на 1000 новорожденных. Врожденные дефекты демонстрируют сильную семейную агрегацию, что указывает на серьезный генетический компонент их этиологии [116]. Е. [Mangold](#) с соавт. (2009) получили обнадеживающие доказательства генетической детерминанты у лиц мужского пола с ОФР в локусах 4q21-q26 и 1p31-p21 хромосом [163]. Участие определенных генов и полиморфизм в развитии ОФР показывают и другие исследователи [208]. Наблюдения учёных демонстрируют, что при ВРГН часто встречаются и другие пороки развития, так в 56,6%, они сочетаются с пороками развития опорно

двигательной системы, центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы и др. [198].

В Российской Федерации (РФ) каждый год рождаются более 20 тысяч детей с ВРГН. Однако частота ОФР колеблется в широких пределах в зависимости от географических и популяционных особенностей от 1:653 до 1:1280 [36; 63; 91]. В РФ наметилась тенденция роста таких пороков развития в течение последних 15 лет в промышленных районах. Так, выявлено нарастание мутантных аллелей Val гена CYP1A1 и Val гена GSTP1 у больных ВРГН, проживающих в районах с нефтехимической промышленностью Республики Башкортостан [101]. В Башкортостане, по данным Н.А. Давлетшина (2009), у детей с ОФР преобладали наиболее тяжёлые формы - ВРН в 39,35%, а ВРГиН - в 34,92% [21].

По данным Н.А. Касимовской с соавт. (2020), распространенность ВРГН у детей в разных регионах России неодинакова. Так, в Чувашской Республике, она составляет 1:741 в 2012 г.; в Удмуртской Республике - 1,5:1000; в Краснодарском крае - 1,01:1000 новорожденных. Авторами отмечено гендерное различие распространенности видов расщелин: так, у мальчиков примерно в 2 раза преобладает расщелина губы, ВРН чаще встречается у девочек, а среди сквозных расщелин примерно в 2 раза чаще наблюдаются левосторонние ВРГиН [44].

По данным П.В. Токарева с соавт. (2015), при анализе встречаемости пороков за 11 лет частота рождения детей с ВРГН в крупных городах Татарстана показатель выше, чем в районах. Так, в г. Зеленодольске частота составила 0,13‰, г. Казани — 0,12‰, г. Бугульме — 0,08‰, г. Набережных Челнах — 0,09‰, г. Альметьев^е — 0,08‰, г. Нижнекамске — 0,07‰. Частота СРН у девочек была равной 1,0 на 100 родившихся, у мальчиков — 1,2 на 100 родившихся, ИРН у девочек встречалась чаще (18,3%±2,2), чем у мальчиков (17,0%±2,2). С левосторонней СРН родилок 43,3% ребенка, с двусторонней СРН - 29,8%, с правосторонней СРН - 26,9% [92; 93].

Важность изучения такой патологии, как челюстно-лицевые аномалии продиктована и проблемами, с которыми сталкиваются оториноларингологи: ЭСО, острые и хронические гнойные средние отиты, кондуктивная и смешанная

тугоухость, частые риносинуситы и анатомические особенности строения носа, вызванные пороком [118].

1.3. Анатомические предпосылки для развития дисфункции слуховой трубы у пациентов с расщелинами нёба

Заболевания ЛОР-органов у детей с ВРГН встречаются в 10 раз чаще, чем у здоровых детей [68]. По мнению А.В. Соколовой (2003), возникновение ЭСО у детей с ВРГН относится к числу самых частых патологических проявлений со стороны ЛОР-органов и остается основной причиной формирования кондуктивной тугоухости [30; 90]. ЭСО у детей, в том числе с различной челюстнолицевой патологией (ЧЛП), изучен многими авторами, предложены разные алгоритмы наблюдения и лечения [9; 10; 88; 90].

В большом списке разнообразных факторов, влияющих на развитие ЭСО, основным для его возникновения является дисфункция СТ. Она является анатомической составляющей функциональной системы среднего уха, состоит из костного, хрящевого отделов и перешейка, который менее выражен у детей. М. tensor veli palatine при сокращении напрягает мягкое небо и растягивает его в стороны, расширяет устье СТ, но суживает просвет в остальной её части. Сухожилие m. tensor veli palatini берет начало вокруг крючковидного отростка крыловидной пластинки и апоневроза мышечных волокон вдоль задней границы твердого неба. Мышца берет начало от наружного основания черепа тремя пучками: передним - от ладьевидной ямки крыловидного отростка и его внутренней пластинки, средним - от наружной поверхности хрящевой и перепончатой частей слуховой трубы и от нижней поверхности большого крыла клиновидной кости кнутри от остистого и овального отверстий, задним - от угловой ости большого крыла. Имея сходную иннервацию m.tensor tympani и m.tensor veli palatini (иннервация от третьей ветви тройничного нерва) совместно выполняют дренажную, защитную и вентиляционную функцию СТ. Во время акта глотания сокращаются глоточные мышцы, закрывая глоточные устья СТ и одновременно расширяя просвет в верхней хрящевой части - «канала безопасности Рюдингера». Возникает своеобразный клапанный механизм из-за разницы давления

в СТ и БПол и происходит обмен воздухом между этими структурами [7]. При расщелине неба апоневроз *m.tensor veli palatini* прикрепляется вдоль краев кости вместо перехода в нёбный апоневроз, нарушает механизм клапанного открытия СТ и способствует появлению экссудата в среднем ухе [189].

В исследовании К.А. Матвеева (2015) доказана корреляция между активностью, степенью натяжения *m. tensor veli palatini* и *m. levator veli palatini* и открытием глоточного устья СТ. Методом улучшения функции нёбно-глоточного механизма была выбрана реуранопластика [64; 65].

М.Н. Huang с соавт. (1997) изучили *m.tensor veli palatini*, *m.levator veli palatini* и *m.salpingopharyngeus* по отношению к нормальному функционированию СТ, проанализировав клинические последствия у лиц с расщелиной неба, доказали механизм дисфункции СТ с формированием ЭСО при ятрогенном разрыве сухожилия *m.tensor veli palatini* [147]. В экспериментальных исследованиях В. Gyanwali с соавт. (2016) и D.S. Heidsieck с соавт. (2016) доказали роль *m.tensor veli palatini*, как единственной мышцы, отвечающей за открытие и закрытие глоточного отверстия СТ: *m.levator veli palatini* при ятрогенной коррекции не вызывала ЭСО [143; 146]. D.S. [Heidsieck](#) с соавт. (2016), рассмотрев в своем обзоре опубликованные работы о роли *m.tensor veli palatini* в развитии ЭСО, подчеркивают важную роль мышцы в открытии СТ. Корреляция между целостностью *m.tensor veli palatini* и долгосрочной вентиляцией среднего уха делает целесообразным не освобождать сухожилие от *hamulus* во время уранопластики. Анатомические вариации у детей с ВРГН могут повлиять на действие *m. tensor veli palatini* на механизмы раскрытия СТ и способствовать рецидиву ЭСО [146].

Однако, можно выделить дополнительные факторы, способствующие ЭСО при ВРГН: недоразвитие СТ, анатомические особенности черепно-лицевого скелета, несостоятельность барьерной функции нёба, сфинктерный механизм глотания, патологический заброс в носоглотку жидкости и пищи.

Ү.К. Kemaloglu с соавт. (1999), проанализировав черепно-лицевой скелет, предположили наличие анатомических факторов, способствующих ЭСО у детей с ЧЛП. У субъектов с ВРГН отмечались укорочение костной части СТ на стороне

расщелины, уменьшение глубины и высоты СО, по сравнению с нормой, уплощение носоглотки, уменьшение размеров клиновидной и затылочной костей, смещение верхней челюсти кзади и кверху [156].

Запрограммированным механизмом, приводящим к ЭСО, по мнению С.D. Bluestone (2004), представляются другие аномалии черепа и носоглотки у детей с ВРГН: увеличение назофарингеального пространства, более короткая СТ, изменения медиальной крыловидной пластинки и крыловидного отростка, увеличение угла между хрящом и *m.tensor veli palatini*, более высокая ригидность хряща, уменьшение соотношения латеральной и медиальной области пластинки в хряще, маленькая кривизна просвета хрящевой части СТ, уменьшение эластина в хряще и меньшая поверхность прикрепления к хрящу *m.tensor veli palatine* [119; 120]. Z.A. Rajion с соавт. (2012) пришли к аналогичным выводам на основании анализа компьютерной томографии пациентов с ВРГН. Изменение пространства носоглотки и медиальной пластинки крыловидного отростка клиновидной кости влияет на пространственную ориентацию *m.tensor veli palatine*, ухудшая её функцию [175].

При изучении лицевого скелета Y. Shibahara с соавт. (1998) также предположили анатомическую составляющую структур носоглотки в проявлении дисфункции СТ. У пациентов с ВРГН отмечалось уменьшение угла между осевыми линиями через *m. tensor veli palatini* и верхней частью просвета СТ; увеличение угла между осевыми линиями через латеральную пластинку и медиальную пластинку хряща СТ; уменьшение угла между осевыми линиями через *m. tensor veli palatini* и боковой пластиной хряща; увеличение угла между осевыми линиями через верхнюю и нижнюю части просвета СТ [190]. По мнению И.В. Савенко с соавт. (2016), нарушения анатомо-топографических структур неба и глотки, как правило, сочетаются с недоразвитием СТ, так, устье СТ часто бывает сужено или может не идентифицироваться [85].

Большинство авторов стремятся систематизировать ВРГН по клиничкоанатомическим и эмбриологическим аспектам. На основе клиничко-анатомического принципа построена классификация Н.М. Михельсона (1943), Г.И. Семенченко и

В.И. Вакуленко (1968), Л.Е. Фроловой (1974), J.Z. Bardach (1967), В.С. Дмитриева и Р.Л. Ландо, И.А. Козина (1996), Ад. А. Мамедова (1998) и др. Одна из последних классификаций врожденной расщелины губы и неба опубликована Ад. А. Мамедовым (1998) [61].

Многие ЧЛХ отдают предпочтение классификации Л.Е. Фроловой (1974), в которой ВРГН распределяются на четыре группы:

- изолированная расщелина верхней губы (ИРГ);
- изолированная расщелина неба (ИРН);
- сквозная расщелина (верхняя губа, небо, альвеолярный отросток) (СРН);
- атипичные расщелины лица.

Данная классификация в большей степени отражает клинико-анатомический принцип распространенности и степени выраженности расщелины, величину и характер деформации окружающих тканей. По мнению Л.Е. Фроловой, при всех формах ВРГН с возрастанием степени расщелины увеличивается величина расщепления мышц, отвечающих за движение неба [17; 88].

1.4. Врожденная расщелина неба - фактор риска развития экссудативного среднего отита и тугоухости

Прогнозирование вероятной дисфункции СТ является важным компонентом диагностики при ВРГН. Нужно не только обеспечить первичное закрытие неба, но и обеспечить улучшение слуховой функции, важнейшей составляющей для речи, образовательного и социального успеха пациентов [117; 151; 161].

К.А. Матвеев (2009) сообщает, что методом тональной пороговой аудиометрии (ТПА) установлено снижение слуха у 88% обследованных детей с ВРГН после уранопластики. Наименьшее снижение слуха наблюдалось при неполной расщелине (50% наблюдений) и срединной расщелине (72,73%), а максимальная - при полной двусторонней СРН (100% наблюдений) [65].

Как уже отмечалось, заболеваемость острыми воспалительными заболеваниями ЛОР органов у детей с ЧЛП выше по сравнению с основной детской популяцией. Так, А.М. Ешиев с соавт. (2013) отмечают, что до 90% детей с ВРГН болеют в 4-5 раз чаще. У 69,2% пациентов с ВРГН при отоскопии отмечалось

утолщение и ретракция БП, неполный или отсутствующий световой рефлекс и сглаженность контуров БП [28].

М.Е. Сарафанова с соавт. (2011) сообщают, что у детей, оперированных по поводу ВРГН, в возрасте старше 3 лет тимпанограммы типа В определялись у 86% пациентов независимо от вида расщелин, тип С выявлялся у 13% пациентов. После проведения консервативного лечения у 9% детей полностью восстановились отоскопическая картина и аудиологический профиль, у 32% детей при отоскопии определялись ретракция БП, у 59% детей не отмечалось видимого эффекта консервативной терапии [88].

М.М. Умарова (2015) на основании анализа результатов клинического и аудиологического обследования 123 детей диагностировала у 62% детей ЭСО. Одномоментная уранопластика и тимпаностомия являются лечебным и профилактическим мероприятием, предотвращающим развитие экссудативного и адгезивного среднего отита. Тимпаностомия позволяет улучшить пневматизацию СО [97].

Н.С. Дмитриев с соавт. (2003) выявили нарушения слуха при ВРГН у 56% больных, А. В. Соколова (2003) - у 62% ЭСО, а у 11% пациентов другую патологию органа слуха. Авторы отмечают, что ВРГН должна быть отнесена к факторам риска по тугоухости и глухоте. Учёные обращают внимание на врожденную скрытую расщелину неба, при которой часто отмечается поражение среднего уха и на позднее выявление ЭСО. При СРН, как двусторонней, так и односторонней, нарушения слуха и нормальная слуховая функция выявлены практически у одинакового количества больных [24; 90].

Ф.Н. Завьялов с соавт. (2009) отмечают, что особенности строения полости носа у детей с ЭСО при ИРН способствуют развитию недостаточности мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки в носоглотке. Нарушение нормальной подвижности мягкого нёба в виде большей мобильности и смещения к боковым стенкам носоглотки при глотании способствует рефлюксу назального секрета в СТ [29].

Л. С. D'Mello с соавт. (2007) оценили речевую функцию у 43 пациентов,

перенёсших операцию на нёбе, три четверти пациентов (75%) имели проблемы со слухом. Ожидание, что функция среднего уха улучшится после уранопластики без вмешательства оториноларинголога, не подтверждалось отчетами [130].

В обзоре, включающем исследования с 1948 г. по 2013 г., был проведен двойной анализ. Вентиляционные трубки (ВТ) вводили в 35-38% случаев ЭСО в зависимости от типа расщелины. По сравнению с консервативными методами и выжидательной тактикой применение шунтов было полезно для восстановления слуха и развития речи у детей. Однако риск возникновения РК в БП и тимпаносклероза чрезвычайно высок: от 11% до 37% [157]. Слух значительно улучшился с возрастом в течение 6 лет. Непрерывное наблюдение с проактивным размещением ВТ до или во время уранопластики (УП) приводит к результатам по слуху, сопоставимым с результатами исследования слуха детей без расщелин [157].

По мнению В. Tengroth с соавт. (2017), у детей с ВРГН наблюдается высокая распространенность ЭСО с флюктуирующей потерей слуха на низких и средних частотах и риском для постоянной потери слуха на более высоких частотах. При использовании ВТ с возрастом пороги слуха на речевые частоты улучшались. Среди отдаленных последствий перфорация БП наблюдалась у 6,1% и развитие холестеатомы у 6,1% [195].

По мнению A.D. Shaffer с соавт. (2017), патология среднего уха, сопровождающаяся потерей слуха, может ухудшить развитие речи и языка. Установка ВТ перед УП не улучшает речь, по сравнению с более поздним проведением тимпаностомии [187]. R.A. Rivelli и соавт. (2018), исследуя 69 пациентов с различными формами расщелин перед УП, диагностировали ЭСО в 89,5% у пациентов с двусторонней СРН, в 88,2% - с односторонней ВРГН, в 80,0% - с ИРН. Введение ВТ, для правильной краткосрочной вентиляции среднего уха, по мнению авторов, является лучшим вариантом при лечении ЭСО [176].

К. [Ungkanont](#) с соавт. (2018) проводили обследования слуха в течение 20 лет 95 пациентов с ВРГН, из них 15 детей (15,8%) имели ассоциированные черепнолицевые синдромальные аномалии. Общая частота случаев ЭСО составила 53,7% у детей в возрасте 1 года и 81,1% в возрасте 2 лет. Шунтирование было выполнено у

76 пациентов (80%), а среднее время пребывания ВТ составляло 11,7 месяца. Средний уровень слуха при последнем наблюдении составил $23,5 \pm 14$ дБ. Оторея через ВТ была обнаружена в 24 случаях (31,6%) [201].

G. [D'Andrea](#) c соавт. (2018) сравнивали различные отологические исходы у пациентов с ВРГН, которые прошли 2 разных хирургических протокола по коррекции расщелины. Ранняя коррекция неба и шунтирование ВТ только в случае стойкого ЭСО имела статистически достоверные преимущества перед поздней коррекцией неба [132]. Исследования I. Smillie c соавт. (2014) у 60 пациентов с ВРГН показали одинаковую частоту осложнений при шунтировании БП по сравнению с контрольной группой пациентов без расщелины [192].

В китайском исследовании 2020 г. сравнивались отдаленные отологические и аудиологические исходы у детей с ВРН - 95 пациентов (180 ушей) и без ВРН - 97 детей (185 ушей), которым была произведена тимпаностомия по поводу ЭСО в возрасте до 2 лет [150]. Ретроспективно проанализированы аудиологические и отоскопические исходы у пациентов в возрасте 7 лет. В 47,4% случаев в основной группе (с ВРН) и в 60% случаев в группе без ВРН ЭСО разрешился, процент заживления БП составил 71,7% в основной группе и 79,5% в группе контроля. Повторной тимпаностомии подверглись пациенты основной группы в 31,1%, в группе контроля 21,6%. Отологические и аудиологические результаты в обеих группах были сходными, аудиологический прогноз оказался благоприятным независимо от состояния расщелины [150].

Некоторые ученые склоняются к мнению о естественном разрешении с возрастом ЭСО. Однако следует заметить, что всем детям с ЧЛП в этом исследовании были размещены двусторонние ВТ во время УП, вне зависимости от наличия секрета. Однократная оторея через ВТ была обычным осложнением у 40% детей, но это не увеличивало риск будущих заболеваний [129]. R.K. [Sharma](#) c соавт. (2009) отмечают, что оториноларингологи должны наблюдать за всеми детьми, начиная с рождения и даже спустя десятилетия после успешной операции на нёбе. Эти пациенты должны иметь тщательный отологический и аудиологический контроль с вмешательством по мере необходимости [189].

1.5. Расщелина нёба как риск развития холестеатомы в среднем ухе

Y. [Yang](#) c соавт. (2017) обобщили опыт наблюдений за детьми с ВРГН, зафиксировав появление ХГСО с холестеатомой у детей, не имевших в анамнезе шунтирования БП. Из 5 пациентов, у 2 холестеатома была двусторонняя. После проведения радикально-санирующих операций с тимпанопластикой, в том числе и повторных (second look), удалось остановить хронический процесс и улучшить слух [210]. Так, по данным А. Minovi c соавт. (2014), ежегодная заболеваемость ХГСО с холестеатомой определяется как 3 на 100 000 детей. В Европе заболеваемость ХГСО с холестеатомой составляет 0,1%, у детей с ЧЛП - 2,6% [165].

Датские ученые провели общенациональное исследование в период с 1936 г. по 2009 г., включившее 8593 человека с несиндромальными расщелинами и 6989 братьев и сестер этих пациентов, а также анализ всех зарегистрированных случаев санирующих операций на среднем ухе. Это исследование продемонстрировало повышение риска заболеваемости холестеатомой в 20 раз при ИРН, в 15 раз при ВРГН по сравнению с основной популяцией без расщелин. У братьев и сестер пациентов с расщелинами нёба обнаружен повышенный риск холестеатомы в 2 раза по сравнению со случайной выборкой [138].

Австралийские ученые проанализировали данные наблюдений с 1980 г. по 2009 г., где из 56949 родившихся детей 869 (1,5%) имели ВРГН. Риск появления холестеатомы в среднем ухе был выше у детей с ВРГН, однако снижался с возрастом и проведением аденотомии и тимпаностомии [193].

Целью ретроспективного когортного исследования в Канаде в период с 1981 г. по 2005 г. было определение частоты приобретенной холестеатомы и влияния различных типов ВРГН на её развитие. В работе приняли участие 2737 пациентов, перенесших УП: у 44 пациентов развилась холестеатома (1,6%), причем в 3 раза чаще она встречалась при СРН, чем при ИРН [144]. В. [Tengroth](#) c соавт. (2017) обращают внимание, что даже после тимпаностомии у детей с односторонней ВРГН слух улучшился с возрастом, но не на высоких частотах. У 12% пациентов наблюдались осложнения: перфорация БП и холестеатома. Авторы рекомендуют

регулярные наблюдения оториноларинголога и сурдолога [195]. A.D. [Shaffer c](#) соавт. (2017) проанализировали записи 152 пациентов с ИРН и 166 пациентов с СРН. Слух и речь ухудшали частые отиты и адгезивные процессы, связанные с неоднократным шунтированием и отореей. Размещение ВТ в БП перед уранопластикой равноценно размещению ВТ после операции [188]. Через 2 года эти же авторы опубликовали сообщение о ретроспективном исследовании 401 пациента, 147 из них наблюдались в течение 5 лет и в 98,7% имели тимпаностомы. Авторы подтверждали необходимость рутинного размещения ВТ, отмечая высокий процент осложнений, таких как оторея (71,0%), мирингосклероз (35,2%), грануляции (22,8%), перфорация БП (17,9%) и холестеатома (1,4%) [187].

L. Otruba с соавт. (2017) проводя ретроспективное исследование 155 пациентов (308 ушей) с ВРГН, которым была выполнена фарингофиксация в возрасте от 5 месяцев до 8 лет, наблюдали этих детей в течение 36-84 месяцев. Из 125 ушей (41%) имели в эпитимпануме РК, 45 ушей (14%) имели РК в области pars tensa БП, а 5 пациентов (3%) имели холестеатому. Использование разных методов фарингофиксации существенно не меняло степень долгосрочных отологических результатов [171; 214].

Таким образом, незнание особенностей развития ЭСО при ВРГН, отсутствие настороженности у участковых врачей и пренебрежение последствиями ЭСО, повышенный риск развития холестеатомы в среднем ухе, увеличение детей с ЧЛП обуславливает актуальность проблемы и диктует необходимость долгосрочных наблюдений.

1.6. Особенности носоглотки и глоточной миндалины у пациентов с расщелинами

Абсолютными показаниями к хирургическому лечению аденоидов являются синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) и ХГСО. Относительные показания для аденотомии представлены гипертрофией аденоидов второй и третьей степени в носоглотке, которые сопровождаются частыми рецидивами хронического аденоидита, не поддающимися консервативному лечению, синуситами, гнойными отитами, ЭСО [8; 42; 83; 123].

В настоящее время существует немного работ, посвященных гипертрофии лимфоаденоидного кольца у пациентов с ВРН [107]. Наличие самого фактора расщелины способствует изменению нормобиоты в носоглотке, часто приводя к персистирующему хроническому воспалению в данной области [80]. Общеизвестно, что морфологическим эквивалентом иммунной реакции в ответ на воспаление является гиперплазия аденоидов и формирование в них вторичных лимфатических фолликулов с герминативными центрами [37].

N. Imatuga с соавт. (2002) исследовали объем верхних дыхательных путей, сопоставляя размеры аденоидов и носоглотки пациентов разных возрастных групп, выявили, что у пациентов с ВРН аденоиды имеют больший размер и, соответственно имеется меньший объем верхних дыхательных путей по сравнению со «здоровыми» сверстниками [149]. S. [Sarmadi](#) с соавт. (2018), сравнили объем носоглотки и объем воздушного пространства в носоглотке у пациентов с односторонними СРН и без СРН, которым не удаляли аденоиды, средний возраст пациентов был 11,3 лет. Объем воздушного пространства у пациентов с СРН был значительно меньше. Процентное соотношение ткани в носоглотке, занимаемой аденоидами у детей с СР^А было выше, чем в группе без пороков развития. Наиболее интенсивный рост носоглотки, по мнению авторов, отмечается до 13 лет, переднезадний размер носоглотки увеличивается значительно от 6 до 9 лет [184].

В современной литературе опубликовано немного работ, посвященных лучевой диагностике области носоглотки. Рентгеновские методы диагностики (МСКТ, конусно-лучевая компьютерная томография, микрофокусная рентгенография) оценивают в основном костные структуры верхней челюсти, костные трансплантаты, дентальную зону, распространение опухолевого процесса. Используя МРТ, можно оценить расположение мышц, отвечающих за сократительную способность мягкого нёба, косвенно оценить нёбно-глоточную недостаточность у пациентов с ВРН, выявить дефекты нёба [105]. Однако мы не встретили в литературе сравнительного анализа всех антропометрических размеров носоглотки.

Пациенты с гипертрофией аденоидов и ОФР представляют терапевтическую

проблему из-за необходимости обеспечения нормального носового дыхания с одной стороны, и угрозы усиления риноплазии после аденотомии с другой. Многие авторы решают данную проблему путем частичного удаления аденоидов [106]. По оценке [Y. Finkelstein](#) с соавт. (2002), трансназальная эндоскопическая частичная горизонтальная аденотомия может облегчить заложенность носа, сохраняя при этом функцию клапанного механизма смыкания глотки [140]. По мнению других авторов, трансоральная эндоскопическая парциальная аденоидотомия предпочтительнее тем, что позволяет предотвратить усугубление риноплазии у пациентов с ВРН [5; 10; 108].

1.7. Особенности микрофлоры носа и ротоглотки у пациентов с ВРН.

Влияние дисбиоза слизистых на патологию среднего уха

Микробиота полости носа здорового человека представлена в основном кокками. Среди них доминируют коагулазоотрицательные стафилококки: *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus* и т.д., зеленящие стрептококки: *Streptococcus viridans*, *Streptococcus mitis*, а также непатогенные грамположительные палочки рода *Corynebacterium* [72]. Реже, как представители нормофлоры встречаются грамотрицательные непатогенные нейссерии: *Neisseria subflava*, *Neisseria sicca* и т.д. При этом степень обсеменения нормальной микрофлорой должна быть не ниже 10^4 КОЕ/мл (колониеобразующих единиц - количество жизнеспособных микроорганизмов в мл) или КОЕ/г. Представителями транзитной микрофлоры носоглоточного биотопа детей являются бактерии рода *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Micrococcus*, *Haemophilus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* [159; 166].

Нормальная микрофлора глотки здоровых детей, как правило, представлена а- и у-гемолитическими стрептококками (*Str. salivarius*, *Str. mitis*, *Str. vestibularis*, *Str. faecium*, *Str. uberis*), нейссериями (*N. sicca*, *N. mucosa*, *N. lactamica*, *N. flava*, *N. subflava*) и некоторыми анаэробными бактериями (*Peptostreptococcus anaerobius*, *Prevotella melaninogenica*), являющимися индигенной микрофлорой данной области [18; 51]. Транзитная микрофлора встречается в носоглотке в 2-25% случаев, в количестве, не превышающем 10^2 КОЕ/мл. К ней относятся микроорганизмы родов

Moraxella (*M. catarrhalis*), *Bacillus*, *Micrococcus*, *Pseudomonas*, семейства *Enterobacteriaceae* (*K.pneumoniae*, *K.oxytoca*, *E.coli*), золотистый стафилококк (*S. aureus*), пневмококк (*Str. pneumoniae*), пиогенный стрептококк (*Str. pyogenes*) [2; 45; 95].

Полость рта - объект организма с уникальной микробиотой, где зубы (твёрдые ткани) соприкасаются с внешней средой, и является исключительной экологической системой. У человека в полости рта встречается как минимум 700 видов микроорганизмов [72; 172]. Нормобиота выступает в роли антагониста по отношению к патогенным и условно-патогенным бактериям, поддерживают «рабочее» состояние гуморального и клеточного, специфического и неспецифического иммунитета, синтезируют бактерицидные вещества (низин, диплококцин, ацидофилин, лактоцидин, лактолин, бревин и др.), метаболиты с антибиотической активностью (перекись водорода и др.), органические кислоты (молочная, уксусная, кетоглутаровая и янтарная). Нормобиота способствует синтезу витаминов группы В, К, С, D и Е [50]. В литературе описаны особенности микробиоты полости рта: разнообразие и цикличность, местонахождение в дёсневых карманах и углублениях, внутриротовое перемещение, формирование биопленок [72].

Значимые изменения в биотопах в пользу преобладания патогенной микрофлоры приводят к разной степени дисбиозу слизистых. Так, в работе О.В. Шушпановой с соавт. (2015), доказана обратная корреляция между уменьшением количества нормальной флоры и увеличением количества патогенных микроорганизмов в полости рта [102]. Согласно классификации дисбиозов слизистых полости ротоглотки (по В.В. Хазановой, 1996), выделяют 4 степени дисбиоза. При 1 степени сохранен видовой состав нормофлоры и несущественно повышено количество одного представителя условно-патогенной флоры; при 2 степени - снижение количества нормофлоры и появление 2-3 видов патогенов. При 3 степени отмечается резкое снижение или отсутствие индигенной аутохтонной флоры и значительно повышается количество *S. aureus*, коагулазонегативных стафилококков, *Энтеробактерий*, фузобактерий и грибов рода *Candida*. При 4,

декомпенсированной степени, присутствуют высокие титры различных патогенов, ассоциаций (бактериально-бактериальных и бактериально-грибковых), вызывающих грубые морфологические изменения в тканях с яркими клиническими проявлениями инфекционного воспаления и осложнений [82; 98].

Исследования последних лет ставят под сомнение абактериальную природу ЭСО [133; 136]. *Alloiococcus otitidis* является одной из наиболее часто встречающихся бактерий в аспиратах при ЭСО, определяется методом ПЦР и сканирующей электронной микроскопией. *A. otitidis* может образовывать не только одновидовые биопленки, но и полимикробные с *H. influenzae*, тем самым усиливая резистентность *H. influenzae* к антибиотикам [126]. По данным многих микробиологов, *H. influenzae* является классическим патобионтом среднего уха при ЭСО, часто ассоциируясь с *A. otitidis*. В качестве пробиотиков, направленных на ингибирование роста *A. otitidis*, типичных респираторных патогенов и патогенов среднего уха, показали эффективность пять штаммов *S. salivarius* [153; 158]. По данным А. Niedzielski с соавт. (2021), *Staphylococcus spp.* при ЭСО могут образовывать биопленки, что объясняет хронический характер заболевания и культурально негативные посевы из уха. По мнению авторов, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus* (MSSA), а также *Staphylococcus spp.*, *Diphtheroids*, *Streptococcus viridans* и *Neisseria spp.* могут быть участниками этиопатогенеза ЭСО, а значительный костно-воздушный разрыв на тональной пороговой аудиометрии (ТПА) при ЭСО чаще отмечался у пациентов с грамположительными патобионтами по сравнению с грамотрицательными ($p = 0,0008$) [169].

S.A. Tawfik с соавт. (2016), используя сканирующую электронную микроскопию и мультиплексную ПЦР, выявили положительную корреляцию между биопленками аденоидов и микробами, приведшими к хроническому ЭСО. В образцах аденоидов в 96% случаев присутствовали патогены среднего уха, которые в 75% имели полимикробные ассоциации, 80% образцов экссудата среднего уха были представлены *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus*. Исследователи показали, что аденоиды имеют высокую степень градации

био пленки, вызывая в большей степени хронический ЭСО, чем механическая обструкция СТ. Таким образом, подтвердили положительную роль аденотомии, как ликвидации хронического очага в лечении ЭСО [194].

По мнению К. Ungkanont с соавт. (2021), именно бактериальная инфекция является одной из причин гипертрофии аденоидов и хронической инфекции аденоидов. Наиболее распространены у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна *H. Influenzae*, второе и третье место занимают *S. aureus* и *Str. pneumoniae*. Эти же патогены встречаются и при ЭСО с гипертрофией аденоидов у детей [200].

S. Elzayat с соавт. (2020), с помощью электронной микроскопии проанализировали слизистую двух групп на наличие биопленок: в основную группу вошли пациенты с ЭСО и аденоидами, в контрольную - пациенты, перенесшие кохлеарную имплантацию. В группе контроля не выявлены биопленки, тогда как в основной группе биопленки наблюдались в 84%. Только 24% пациентов с ЭСО имели положительный результат посева экссудата, тогда как 76% пациентов с биопленками имели ложноотрицательные высева. Выявлена статистически значимая обратная корреляция между размером аденоидов и степенью градации биопленки [139]. В польском исследовании D. Bartnicka с соавт. (2020), установлено, что в биопленке, образованной *Candida* и бактериями, формируется копатогенный альянс, в котором *Candida* демонстрирует такие особенности ферментативной активности как снижение кислорода в биопленке, увеличение адгезивных свойств микробов, высокую устойчивость к противогрибковым и антибактериальным препаратам. При смешанной инфекции *P. gingivalis* и *C. albicans* обнаружены ослабленные реакции макрофагов (снижение продукции цитокинов и хемокинов). Местное иммуносупрессивное воздействие *Candida*, защищающее микробы от уничтожения фагоцитами, приводит к длительной бактериальной персистенции в очаге и хроническому воспалению [115]. S. [Nogan](#) с соавт. (2017), проводя ретроспективный обзор, пришли к выводу, что послеоперационная оторрея является распространенной проблемой после размещения ВТ при тимпаностомии у детей ВРН (до 31,8), демонстрируя, что в этой популяции наблюдается другой бактериологический профиль по сравнению с

популяцией детей без ВРН с тимпаностомой, и необходим поиск более эффективных вариантов лечения [170].

1.8. Заключение

Интерес исследователей к ЭСО, учитывая увеличение количества пациентов с данным заболеванием, неуклонно растёт. Изучены механизмы и многие факторы, предрасполагающие к возникновению ЭСО. Многими исследователями описаны анатомические предпосылки для развития дисфункции СТ у пациентов с расщелинами нёба. Наметилась тенденция увеличения рождаемости пациентов с различными ОФР, а сам фактор наличия расщелины можно отнести к факторам риска развития ЭСО и тугоухости. Многие исследователи показывают более высокий процент появления холестеатомы в среднем ухе при разных типах расщелин нёба по сравнению с обычной популяцией. Учитывая распространенность ВРН среди всех ОФР у детей, актуальность изучения развития осложнений со стороны ЛОР-органов, как наиболее частой сопутствующей патологии, является значимой проблемой, заслуживающей дальнейшего исследования. Выявление характерных заболеваний ЛОР-органов, в частности ЭСО, при ВРН позволило определить основные патологические процессы и сконцентрировать внимание на изучении стадий и возможности улучшения тактики лечения и наблюдения за больными для полноценной медико-социальной реабилитации в данной группе. Появившиеся современные возможности изучения микробиоты носа, носоглотки, ротовой полости, такие как ПЦР, сканирующая электронная микроскопия, геномное секвенирование, в дальнейшем позволят выявить новые взаимосвязи, объяснить патологические механизмы с позиции бактериологии и определить новый вектор изысканий патологии носоглотки и среднего уха. Углубленное морфологическое исследование при скудных литературных данных о гистоморфологии ЛОР-органов у пациентов с ВРН являются еще одним аспектом для дальнейшего изучения и реализации темы настоящей работы. Создание новых подходов в организации лечебно-профилактических мероприятий у больных исследуемых групп не всегда в полной мере основывается на углубленном анализе катamnестических данных и связи с морфологическими и бактериологическими

исследованиями. Данный факт побуждает к созданию возможно более гибкого и подробного алгоритма наблюдения и лечения данной категории больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика клинического материала

Настоящая работа была выполнена на кафедре оториноларингологии КГМА - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Директор - д-р мед. наук, член-корр. РАН, засл. врач РФ и РТ, гл. онколог ПФО и РТ, проф. Р.Ш. Хасанов) и на базе ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан (Гл. врач, канд. мед. наук А.И. Зиятдинов). Работа основана на результатах обследования и лечения 100 пациентов с врожденной расщелиной неба в возрасте от 1 года до 17 лет, за период с 2015 г. по 2020 г., проходивших лечение в отделениях челюстно-лицевой хирургии и оториноларингологии ГАУЗ ДРКБ МЗ РТ.

Критерии включения: пациенты, имеющие в анамнезе врожденную несидромальную расщелину нёба.

Критерии исключения: пациенты с синдромальными расщелинами нёба, сопутствующими клинически значимыми заболеваниями любого органа и системы (онкологические, системы крови, туберкулёз).

В соответствии с классификацией Фроловой Л.Е. (1974) все больные были разделены на **три группы**.

I группа (40 человек): пациенты с изолированной расщелиной неба (полной, частичной или неполной) (ИРН), которые поступали в стационар на плановую уранопластику, из них 17 мальчиков (42,5%) и 23 девочки (57,5%); медиана возраста 22 мес. (Q_1 - Q_3 : 17-28 мес.)

II группа (40 человек): пациенты с односторонней или двусторонней полной (сквозной) расщелиной губы и нёба (СРН), которые поступали в стационар на плановую уранопластику, из них 27 мальчиков (67,5%) и 13 девочек (32,5%); медиана также составляла 22 мес. (Q_1 - Q_3 : 19,5-28 мес.)

III группа (20 человек): пациенты с разными формами расщелин, которые перенесли в анамнезе уранопластику, но не получившие хирургическое лечение на среднем ухе и/или носоглотке, в отдаленном периоде имели разные формы

хронического среднего отита, в том числе и с холестеатомой, из них 10 мальчиков (50%) и 10 девочек (50%); средний возраст 9,1 лет.

Контрольная группа № 1: 36 пациентов с патологией глоточной миндалины без ВРН, для сравнительного углубленного морфологического анализа использованы их гистологические препараты.

Контрольная группа № 2: 21 пациент без ВРН, которым проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головы в связи с патологией, не связанной с ВРН, для сравнительного анализа цефалометрических показателей носоглотки.

Таким образом, в исследование вошли 157 пациентов (100 - основные группы, 57 - две контрольные).

2.2.1. Общая характеристика хирургических методов лечения

В основе оперативного лечения пациентов при ВРН лежит принцип симультанности. ЧЛХ проводится одномоментная пластика твердого и мягкого неба по щадящей методике (Г.А. Котова и И.В. Муратова (1999) МАПО г. Санкт-Петербург) [93]; учитывается вид расщелины, ширина основания расщелины, соматический статус ребенка, запас тканей в оперируемой области, наличие сопутствующей соматической патологии. При наличии гипертрофии глоточной миндалины проводится парциальная аденотомия и тонзиллотомия при гипертрофии небной миндалины. При наличии изменений со стороны уха (данных тимпанограммы, заключения сурдолога и отомикроскопической картины, подтверждающей ЭСО) проводится тимпанотомия или тимпаностомия.

2.2.2. Методы обследования

В работе были использованы методы:

1. Общеклинические:

- анамнез заболевания, наследственный анамнез, длительность снижения слуха, уровень речи (соответствие речи возрасту ребенка), наличие сопутствующей патологии, наличие острых гнойных средних отитов до и после уранопластики. Во время сбора анамнеза мы обращали внимание на наследственные факторы, течение беременности у матери, состояние физического развития (гипотрофия, задержка

роста) при рождении ребенка и на момент уранопластики.

2. Инструментальные:

- отоскопия [отоскопом серии PICCOLIGHT KaWe, Германия.](#)

- отомикроскопия микроскопами фирмы CARL ZEISS Opmi Pico (Германия) для детальной визуализации БП, определения её цвета, наличия всех опознавательных знаков, инъекций сосудов, втянутости, определения наличия секрета в БПол, наличия ретракционных карманов, определения типов ретракции БП с использованием классификации М. Тоса и J.Sade. В условиях операционной мы пользовались операционными микроскопами CARL ZEISS Opmi Sensera и CARL ZEISS Opmi Vario (Германия) во время проведения парацентеза БП, шунтирования во время проведения уранопластики или слухоулучшающей и saniрующей операции у детей 3 группы. Фотодокументация проводилась с помощью эндоскопов и видеокамеры фирмы «Элепс» (Казань) и видеокамеры фирмы KARL STORZ (Германия).

- трансназальная эндоскопия полости носа и носоглотки и орофарингеальная эндоскопия носоглотки жёсткими эндоскопами фирмы KARL STORZ (Германия) и фирмы «Элепс» (Казань) диаметром 2,7 и 4 мм и с углом обзора 0°, 30° и 70°, а также гибким волоконно-оптическим эндоскопом фирмы KARL STORZ (Германия) или фирмы PENTAX (Япония) с наружным диаметром 2,7 мм и углом обзора 0-70° для выявления особенностей строения внутриносовых структур, полости носоглотки и осмотра устьев СТ, определения типа её дисфункции: обструктивной, зияющей СТ или рефлюкс-дисфункции [15]; зондирование хрящевой части устья СТ при выраженном её сужении или рубцовой обструкции пуговчатым зондом с углом изгиба 45°, с насечками по 2 мм для измерения длины и проходимости СТ.

3. Аудиологические:

- комплексный осмотр сурдологом, включающий осмотр в свободном звуковом поле (СЗП), импедансометрию, тональную пороговую аудиометрию (ТПА). Импедансометрия импедансометром Maico MI44 фирмы Maico Diagnostic GmbH (Германия). Акустическая импедансометрия - объективный метод исследования, включающий в себя тимпанометрию, то есть регистрацию

акустического сопротивления в наружном слуховом проходе в момент изменения давления воздуха, и позволяющий оценить функцию СТ и акустические рефлексy. Мы пользовались классификацией James Jerger (1970 г). и основными типами тимпанограмм (ТГ): А, В, С. ТГ типа А регистрировалась на момент обследования у детей без патологии среднего уха и нарушений функции слуховой трубы. ТГ типа В представляет собой уплощенную кривую, иногда нисходящую, регистрировалась у пациентов с экссудативным или адгезивным отитом. ТГ типа С характеризуется смещением пика давления менее -150 daPa, соответствует значительному отрицательному давлению в барабанной полости, указывает на нарушение вентиляционной функции СТ, но в 2,6% может быть и при ЭСО.

- ТПА проводилась детям старше 6 лет аудиометром Zodiac 901 и Orbiter 922 фирмы "Madsen Electronics" (Дания) на фиксированных частотах в диапазоне 125-8000 Hz.

- определение регистрации задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ) аппаратом AccuSreen фирмы "Madsen Electronics" (Дания).

4. Лучевые:

- Проводилась мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография (МСКТ) височных костей и ОНП на томографе 64-срезовом сканере Philips Brilliance СТ для визуализации анатомических особенностей височных костей у пациентов с ВРН, выявления патологии со стороны среднего уха, в том числе и холестеатомы у исследуемых пациентов в до- и послеоперационном периоде по показаниям. Анализ височных костей перед операцией проводится по алгоритму Е.И. Зеликович [32]. Проведено цефалометрическое исследование носоглотки у пациентов с ВРН и контрольной группы 2 по данным МСКТ. Все замеры проводились с использованием программы *RadiAnt DICOM Viewer*.

5. Гистологическое исследование лимфоидной ткани:

- проводилось гистологическое исследование лимфоидной ткани при стандартном окрашивании парафиновых срезов гематоксилином и эозином после проведенной аденотомии/аденотонзиллотомии. Использовался микроскоп Leica DFC295 с возможностью фотодокументации на компьютере.

6. Бактериологические:

- культуральное микробиологическое исследование секрета из носа и зева у пациентов с ВРГН для определения микробного пейзажа и определения чувствительности к антибиотикам для подбора терапии.

2.3. Статистический анализ полученных результатов

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation, США) и программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик - ООО “Статтех”, Россия).

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча.

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁-Q₃).

Для оценки соответствия нормальному распределению количественных показателей использовался критерий Шапиро-Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения изучаемые количественные показатели описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁-Q₃). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

При сравнении независимых групп использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни, рассчитываемый по следующей формуле (1):

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot \{n_x + 1\}}{2} \quad (1)$$

где n_1 - количество элементов в первой выборке, n_2 - количество элементов во второй выборке, n_x - количество элементов в большей выборке, T_x - сумма рангов в большей выборке.

Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное

значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна-Уитни.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Для этого рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в ячейках таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы. Значение критерия χ^2 рассчитывалось по формуле (2):

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (2)$$

где i - номер строки (от 1 до r), j - номер столбца (от 1 до c) O_{ij} - фактическое количество наблюдений в ячейке ij , E_{ij} - ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

Значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий процентных долей использовался точный критерий Фишера, который рассчитывался по формуле (3):

$$p = \frac{[A-B]! \cdot [C-D]! \cdot (N!) \cdot 2^{N-1}}{N! \cdot A! \cdot B! \cdot C! \cdot D!} \quad (3)$$

где A, B, C, D - фактические количества наблюдений в ячейках таблицы сопряженности, N - общее число исследуемых, $!$ - факториал, который равен произведению числа на последовательность чисел, каждое из которых меньше предыдущего на 1.

Полученное значение точного критерия Фишера соответствовало искомому уровню p -value, характеризующему значимость различий показателей.

Для оценки силы связи между номинальными показателями применялся V Крамера.

В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей был использован показатель отношения шансов (ОШ), определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. Показатель отношения шансов рассчитывался исходя из полученных таблиц сопряженности по формуле (4):

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C} \quad (4)$$

С целью оценки статистической значимости ОШ рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ) по следующим формулам (5) и (6):

$$\text{Нижняя граница 95\% ДИ} = e^{-(\ln OR)^{0.5}} \cdot OR \quad (5)$$

$$\text{Верхняя граница 95\% ДИ} = e^{(\ln OR)^{0.5}} \cdot OR \quad (6)$$

В соответствии с полученными данными, статистическая значимость ОШ считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод - расчет коэффициент ранговой корреляции r Спирмена.

Для этого каждому из сравниваемых признаков был сопоставлен их порядковый номер (ранг) по возрастанию или убыванию. Далее для каждой пары сопоставляемых значений была определена разность рангов (d). Коэффициент Спирмена рассчитывался по следующей формуле (7):

$$P = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n^3 - n} \quad (7)$$

Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия, рассчитываемого по следующей формуле (8):

$$\frac{\sqrt{n-2} \cdot r}{\sqrt{1-r^2}} = t \quad (8)$$

Если рассчитанное значение t было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, делался вывод об отсутствии статистической значимости взаимосвязи. Если больше - то корреляционная связь считалась статистически значимой. Значения коэффициента корреляции r Спирмена интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока.

Различия и выявленные корреляционные связи считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

3.1. Общая характеристика пациентов I и II групп

80 пациентов были разделены на две группы в зависимости от формы расщелины - изолированной или сквозной. В I группу вошли 40 детей с изолированной формой расщелины (ИРН), в том числе 17 мальчиков (42,5%) и 23 девочки (57,5%). Во II группу со сквозной расщелиной нёба (СРН) - также 40 детей, в том числе 27 мальчиков (67,5%) и 13 девочек (32,5%). Различия по полу были статистически значимыми во II группе ($p=0,025$), что свидетельствует о более высокой доле мальчиков среди пациентов со СРН. Шансы развития СРН среди мальчиков были в 2,81 раза выше, чем среди девочек (95% ДИ: 1,13-6,99). Различия групп по возрасту были статистически незначимы ($p=0,817$).

При оценке распределения исследуемых групп по возрастным категориям были получены следующие данные (таблица 1).

Таблица 1.

Сравнение исследуемых групп по возрастным категориям

Возраст, мес.	Исследуемые группы				p
	I группа (И)	II группа (СРН) (n=40)			
	Абс.	%	Абс.	%	
12-17	11	27,5	5	12,5	0,139
18-23	10	25,0	21	52,5	
24-29	10	25,0	7	17,5	
30-35	4	10,0	3	7,5	
36 и старше	5	12,5	4	10,0	
ИТОГО:	40	100,0	40	100,0	-

Согласно полученным данным, структура исследуемых групп по возрастным подгруппам не имела статистически значимых различий ($p=0,139$). В обеих группах наибольшую долю составляли пациенты в возрасте от 1,5 до 2,5 лет (50% в первой группе и 70% - во второй группе). Все исследуемые дети были распределены по подгруппам в зависимости от степени выраженности ВРН в таблице 2.

Таблица 2.

Распределение исследуемых пациентов по выраженности расщелин

Диагноз		Доля исследуемых	
		Абс. (n=80)	%
I группа	Расщелина мягкого нёба	7	8,8
	Неполная расщелина твердого нёба и полная расщелина мягкого нёба	18	22,5
	Изолированная полная расщелина твердого и мягкого нёба	15	18,8
II группа	Сквозная расщелина односторонняя	28	35,0
	Сквозная расщелина двусторонняя	12	15,0

Среди пациентов с ИРН наибольшую долю (22,5%) составляли случаи неполной расщелины твердого нёба и полной расщелины мягкого нёба, реже встречались изолированная полная расщелина твердого и мягкого нёба (18,8%) и расщелина мягкого нёба (8,8%). Из общего числа СРН преобладали односторонние, наблюдавшиеся в 35,0% случаев (20% - левосторонние, 15% - правосторонние ($p < 0,05$)).

При оценке наследственной отягощенности по челюстно-лицевым расщелинам среди исследуемых, случаи данной патологии в семейном анамнезе были выявлены только у 2 пациентов с ИРН (в 5% случаев).

На первом и втором году жизни до момента уранопластики у 7 (8,75%) пациентов обеих групп отмечался хотя бы один эпизод ОГСО, чему способствовал сам фактор наличия расщелины нёба, заброс пищи в носоглотку, нарушение нормального акта сосания и глотания, частые простудные заболевания, анатомические особенности СТ у пациентов первого года жизни. Нами не было установлено статистически значимых различий частоты врожденных пороков развития (ВПР) других органов и систем относительно частоты развития гнойных отитов в сравниваемых группах. Однако нами получены данные по высокой частоте сочетания ВПР в анамнезе исследуемых с ВРН, составляющую, в целом, 11,3%. При сравнении частоты некоторых заболеваний, в том числе ВПР других органов и систем, а также ОГСО в анамнезе в периоде до уранопластики (УП) у исследуемых были получены следующие данные (таблица 3).

Таблица 3.

Сравнение частоты сопутствующих и перенесенных заболеваний у пациентов с
ВРН

Симптом	Форма расщелины				Р	ОШ; 95% ДИ
	ИРН		СРН			
	Абс.	%	Абс.	%		
ВПР	5	6,25	4	5,0	1,0	0,78; 0,19-3,14
Отиты гнойные	3	3,75	4	5,0	1,0	1,37; 0,29-6,56

Некоторые пациенты дополнительно к пороку развития челюсти имели пороки сердца и сосудов (дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, атрезия легочной артерии, аневризма межжелудочковой перегородки), гипоплазию почки, а также бронхо-лёгочную дисплазию, пилоростеноз, гидронефроз. Данный факт интересен тем, что пациенты переносили оперативные вмешательства на внутренних органах до УП, а, следовательно, проходили через отделения реанимации, дополнительно обсеменялись госпитальной флорой и имели в анамнезе опыт антибактериальной терапии.

Таким образом, можно сделать вывод о сопоставимости исследуемых групп по основным анамнестическим показателям, за исключением пола: среди пациентов с СРН чаще встречались мальчики ($p < 0,05$). Сопоставимость результатов по возрасту позволяет считать дальнейший сравнительный анализ исследуемых групп независимым от анамнестических факторов.

3.2. Исследование клинических особенностей ЛОР-органов у пациентов I и II групп

Все пациенты при поступлении в стационар на плановую УП имели заключение сурдолога о состоянии слуховой функции у ребенка. Это комплексное исследование, которое проводится специалистами сурдологического центра и включает в себя беседу с родителями, осмотр ребенка сурдологом и/или сурдопедагогом, оценка слуховой функции в свободном звуковом поле, тимпанограмму, определение функции СТ - ETF-тест, определение акустических рефлексов, ЗВОАЭ. Опираясь на данные сурдологического исследования, мы

проводили пациентам отомикроскопию и эндоскопическое исследование полости носа и носоглотки, получая тем самым полную картину о состоянии ЛОР-органов.

При оценке частоты клинических симптомов со стороны ЛОР-органов у пациентов с ВРН в зависимости от формы расщелины были получены следующие данные (таблица 4).

Таблица 4.

Сравнение частоты клинических симптомов у пациентов с ВРН

Симптом	Форма расщелины				P	ОШ; 95% ДИ
	ИРН (n=40)		СРН (n=40)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Нарушения глотания, поперхивание	40	100,0	40	100,0	-	-
Нарушения приема пищи	40	100,0	40	100,0	-	-
Нарушения звукопроизношения	40	100,0	40	100,0	-	-
Гнусавость	40	100,0	40	100,0	-	-
Затруднения дыхания	37	92,5	40	100,0	0,241	-
Задержка речевого развития	36	90,0	39	97,5	0,359	4,33; 0,46-40,6
Не разговаривает	18	45,0	17	42,5	0,822	0,9; 0,37-2,19
Мало разговаривает	20	50,0	23	57,5	0,501	1,35; 0,56-3,27
Снижение слуха	21	52,5	21	52,5	1,0	1,0; 0,42-2,41

Согласно приведенной таблице, нарушения функции ЛОР-органов являются весьма распространенными при ВРН. Такие симптомы, как нарушения глотания, нарушения приема пищи, нарушения звукопроизношения, гнусавость голоса, встречались у всех исследуемых. Затруднения дыхания отмечались у всех пациентов со СРН и у 92,5% пациентов с ИРН, задержка речевого развития - в 97,5 и 90,0% случаев, соответственно. Снижение слуха у детей отмечали сами родители, что подтверждалось данными сурдологического исследования. Нами не были выявлены статистически значимые различия частоты указанных симптомов в зависимости от формы расщелины.

Всем детям с ВРН была выполнена операция - уранопластика (УП). Возраст проведения оперативного лечения в некоторой степени зависел от степени

физического развития ребенка при рождении. Так, среди детей с признаками задержки внутриутробного развития (ЗВУР) в анамнезе медиана возраста проведения УП составляла 23,5 мес. (Q_1 - Q_3 : 21-32 мес.), при отсутствии ЗВУР - 22 мес. (Q_1 - Q_3 : 18-27 мес.). Различия были незначимы ($p=0,12$), однако следует отметить определенную тенденцию к более позднему сроку проведения операции по закрытию нёба при ЗВУР.

Также был проведен корреляционный анализ взаимосвязи срока проведения УП с массой тела детей при рождении. Была установлена статистически значимая обратная корреляционная связь слабой тесноты (r Спирмена составил - 0,247, $p=0,027$). При оценке зависимости срока проведения УП от массы тела ребенка при рождении было получено следующее уравнение парной линейной регрессии (1):

$$Y_{УП} = 38,37 - 4,12 \cdot X_{МТ}, \quad (1)$$

где $Y_{УП}$ - возраст проведения УП, в мес., $X_{МТ}$ - масса тела ребенка при рождении, кг. Согласно полученному значению коэффициента регрессии, увеличение массы тела ребенка при рождении на 1 кг сопровождалось, в среднем, снижением возраста проведения УП на 4,12 мес. В соответствии с коэффициентом детерминации R^2 фактор массы тела при рождении определял 6,1% дисперсии возраста проведения операции УП. В сочетании с УП большинству детей с ВРН (96,25%) была выполнена операция аденотомия по поводу аденоидов 2-3 ст. Распределение исследуемых групп по частоте аденотомий и степени выраженности аденоидов представлено в таблице 5.

Таблица 5.

Сравнение частоты аденотомий и распределения по степени выраженности

аденоидов в зависимости от формы ВРН

Вид вмешательства	Форма расщелины				p	ОШ; 95% ДИ
	ИРН		СРН (n=40)			
	Абс.	%	Абс.	%		
Всех аденотомий	39	97,5	38	95,0	1,0	0,49; 0,04-5,59
По поводу аденоидов 2 ст.	31	77,5	33	82,5	0,781	1,37; 0,45-4,12
По поводу аденоидов 3 ст.	8	20,0	5	12,5	0,546	0,57; 0,17-1,93

Согласно полученным результатам, в большем проценте случаев аденотомия выполнялась по поводу аденоидов 2 ст. (в 77,5% случаев среди пациентов с ИРН и в 82,5% - у пациентов со СРН). Различия частоты аденотомий, а также распределения пациентов по степени выраженности аденоидов в сравниваемых группах были статистически незначимыми ($p>0,05$). Клинических проявлений обострения хронического аденоидита при эндоскопическом осмотре не выявлено, так как пациенты поступали в стационар на оперативное лечение в клинколабораторной ремиссии, однако при стандартном скрининговом гистологическом исследовании в 61% случаев патоморфологом отмечены признаки хронического воспаления в виде ранней метаплазии эпителия, углубления крипт, ишемии лимфоидной ткани и участков фиброзирования, несмотря на юный возраст пациентов на момент УП, что послужило поводом для углубленного сравнительного морфологического анализа.

При обследовании левого и правого уха у пациентов с ВРН в первую очередь были проанализированы данные тимпанометрии. На рисунке 1 распределение исследуемых групп по типам тимпанограммы.

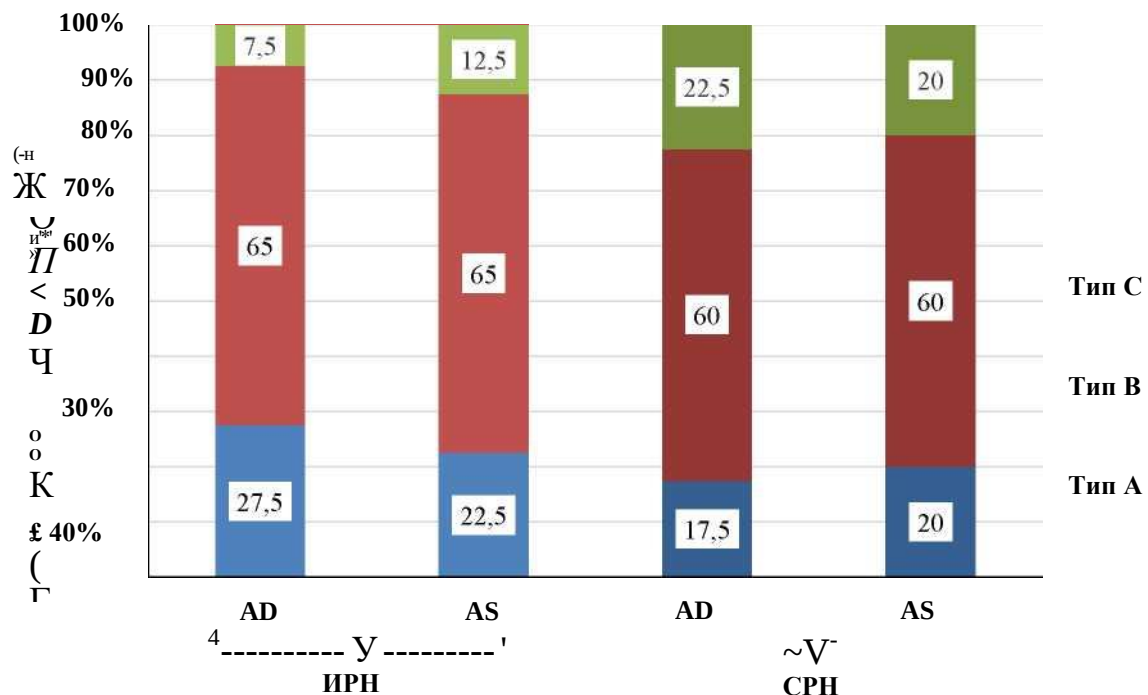


Рисунок 1 - Распределение исследуемых групп по типам тимпанограммы

В соответствии с полученными данными, распределение пациентов по типам тимпанограммы не имело статистически значимых различий в зависимости от формы расщелины как при оценке правого уха ($p=0,136$), так и при оценке левого уха ($p=0,732$). Вместе с тем, считаем необходимым отметить увеличение доли пациентов с тимпанограммой типа С при СРН до 22,5% справа и до 20% слева, по сравнению со случаями ИРН (7,5 и 12,5%, соответственно) ($p>0,05$).

Также была оценена частота тимпанограммы типа С в зависимости от степени выраженности ВРН (таблица 6).

Исходя из результатов правосторонней тимпанометрии, доля случаев ТГ типа С была статистически значимо выше среди пациентов с двусторонней СРН, составляя 50,0%, по сравнению с пациентами с полной ИРН, у которых данный тип ТГ не встречался ни разу ($p=0,031$), а также с пациентами с односторонней СРН, у которых наблюдался в 10,7% случаев ($p=0,038$). Различия частоты ТГ типа С при неполной расщелине твердого нёба и полной расщелине мягкого нёба (11,1%) и при двусторонних СРН характеризовались уровнем значимости, весьма близким к критическому ($p=0,055$).

Таблица 6.

Сравнение частоты тимпанограммы типа С в зависимости от степени выраженности ВРН

Степень выраженности ВРН	Частота тимпанограммы типа С			
	Справа		Слева	
	Абс.	%	Абс.	%
А. Расщелина мягкого нёба	1	14,3	1	14,3
В. Неполная расщелина твердого нёба и полная расщелина мягкого нёба	2	11,1	3	16,7
С. Изолированная полная расщелина твердого и мягкого нёба	0	0,0	1	6,7
Д. Сквозная расщелина односторонняя	3	10,7	3	10,7
Е. Сквозная расщелина двусторонняя	6	50,0	5	41,7
p-value	0,009* pD-E=0,038* PC-E=0,031* PB-E=0,055		0,155	

* - $p<0,05$

При оценке частоты ТГ типа С в зависимости от тяжести ВРН слева

статистически значимых различий выявлено не было, однако данный показатель был также существенно выше при двусторонних СРН, составляя 41,7%. На рисунке 2 выполнено сравнение частоты тимпанограммы типа С справа и слева в зависимости от тяжести ВРН. Данный признак свидетельствует о выраженной дисфункции СТ и объясняется мультифакторными составляющими, такими как наличие расщелины с особенностями прикрепления мышц, отвечающих за открытие СТ, хроническое воспаление аденоидов, рефлюкс слизи в устье СТ при глотании, нарушение аэрации среднего уха и т.д., и прогностически способствует дальнейшему развитию хронического ЭСО в случае отказа от аденотомии с возможной миринготомией. При отомикроскопии БП у таких больных резко утолщены, втянуты, инъецированы, мутные, четко не определяются опознавательные знаки, однако при проведении диагностического парацентеза БП отмечалось отсутствие экссудата в БПол, резко утолщенная, отечная, полнокровная БП и отёчная, цианотичная слизистая барабанной полости.

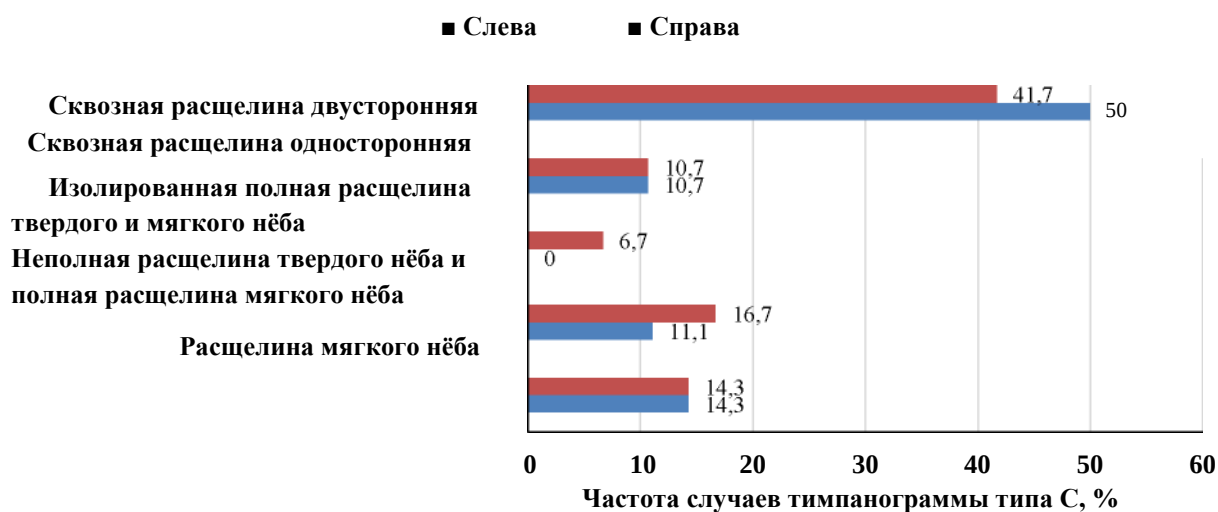


Рисунок 2 - Сравнение частоты случаев тимпанограммы типа С в зависимости от вида расщелины.

Далее были изучены результаты применения симультанных лечебнодиагностических операций при подозрении или выявлении ЭСО во время УП. В зависимости от типа тимпанограммы случаи выполнения парацентеза БП или шунтирования БП распределились следующим образом (таблица 7).

Таблица 7.

Оценка частоты парацентеза или шунтирования БП у пациентов с ВРН в зависимости от типа тимпанограммы (160 ушей).

Операция	Тип А (n=35)		Тип В (n=1)	Тип С (n=25)	Тип С (n=25)	
	Абс.	%			Абс.	%
Всего операций, в т.ч.:	0	0,0	92	92,0	8	32,0
- парацентез	0	0,0	44	44,0	8	32,0
- шунтирование	0	0,0	48	48,0	0	0,0
Не проводилось	35	100,0	8	8,0	17	68,0

Согласно представленным данным, парацентез или шунтирование БП проводились только среди пациентов с ТГ типа В (в 92,0% случаев) и с диагностической целью при ТГ типа С (в 32,0% случаев). При этом в случае ТГ типа В были выполнены 44 парацентеза и 48 шунтирований, в случае ТГ типа С - только мириготомии (n=8). Проведение парацентеза БП у пациента выполнено с диагностической целью, так как пик давления составлял -160 daPa, отоскопически БП без четких опознавательных знаков, резко утолщена, втянута, инъецирована.

У 1 пациента с ТГ типа С и левосторонней СРН уже в 2,5 года на этапе УП выявлен двусторонний хронический адгезивный средний отит и зияющая СТ. При отомикроскопии виден ретракционный карман (РК) в натянутой части БП 3 степени по J. Sade.

Выполнение указанных мероприятий было сопоставлено с частотой ЭСО, выявленных при операции по коррекции ВРН. Общее число ЭСО составило 61 случай, или 38,1% от общего количества обследованных ушей.

Распределение пациентов по проведенным операциям на БП в зависимости от наличия ЭСО при тимпанограмме типа В представлено в таблице 8.

Таблица 8.

Распределение пациентов по проведенным операциям на среднем ухе при тимпанограмме типа В

Операция	Наличие ЭСО (n=61)		Отсутствие ЭСО (n=39)	
	Абс.	%	Абс.	%
Всего операций, в т.ч.:	55	90,2	37	94,9
- парацентез БП	13	21,3	37	94,9
- шунтирование	48	78,7	0	0,0
Не проводилось	0	0	2	5,1

В соответствии с представленной таблицей при наличии ТГ типа В проведен парацентез БП, однако экссудата не получено в 37% случаев, поэтому установка ВТ не проводилась. Оценить подвижность БП и провести пневматическую отоскопию не представлялось возможным из-за юного возраста пациентов. В 5,1% случаев мириготомия не проводилась. При наличии признаков ЭСО в 90,2% случаев выполнялась мириготомия, в том числе в 78,7% случаев с последующей установкой ВТ при наличии вязкого экссудата. При скудном экссудате мы ограничивались парацентезом БП.

Нами была проанализирована структура обследованных ушей по наличию экссудата из БПол при наличии ЭСО и выполненном парацентезе БП (общее число ушей составило 61). У пациентов с ИРН частота ЭСО составляла 37,5% (30 ушей из 80), при СРН - 38,8% (31 ухо из 80). При сравнении частоты ЭСО в зависимости от вида расщелины были получены следующие данные (таблица 9).

Таблица 9.

Сравнение частоты ЭСО в зависимости от формы ВРН.

Форма ВРН	Частота ЭСО		Р
	Абс.	%	
Расщелина мягкого нёба	3	21,4	0,052
Неполная расщелина твердого нёба и полная расщелина мягкого нёба	16	44,4	
Изолированная полная расщелина твердого и мягкого нёба	11	36,7	
Односторонняя сквозная расщелина	27	48,2	
Двусторонняя сквозная расщелина	4	16,7	

У пациентов с ИРН частота ЭСО составляла 37,5% (30 ушей из 80), при СРН

- 38,8% (31 ухо из 80). При сравнении уровня значимости различий частоты ЭСО в зависимости от формы расщелины он приближался к критическому ($p=0,052$). Наиболее часто ЭСО отмечались при односторонних СРН (в 48,2% случаев), а также при неполной ИРН (в 44,4% случаев) и полной ИРН (36,7% случаев). Реже всего ЭСО отмечались при двусторонних СРН (в 16,7% случаев) и расщелинах мягкого нёба (в 21,4% случаев).

На этапе наблюдений после проведения УП через 3 и 6 месяцев выявлен ЭСО в 9,4% случаев, в то время как ранее ЭСО не был зарегистрирован. Этим пациентам проведено отсроченное шунтирование БП. Таким образом, 48,2% вне зависимости от типа расщелины нёба были повержены ЭСО на протяжении наблюдений в течение 3-4 лет.

Через 1-2 года после экстружии шунтов возник рецидив ЭСО в 15,6% случаев (из 160 ушей). Это обуславливает необходимость динамического наблюдения за больными, перенесших УП.

Также частота ЭСО была сопоставлена в зависимости от состояния устья СТ. Полученные данные представлены в таблице 10.

Таблица 10.

Сравнение частоты ЭСО в зависимости от состояния устья СТ.

Состояние устья СТ	Частота ЭСО		Р
	Абс.	%	
Сужено / Обструкция	11	55,0	0,232
В норме	44	36,7	
Зияет	6	30,0	



Рисунок 3. Зияющее устье левой слуховой трубы у пациента В. с ИРН



Рисунок 4. Сужение устья левой слуховой трубы у пациента М. с ИРН

Согласно представленной таблице, различия частоты ЭСО в зависимости от состояния устья СТ были статистически не значимыми ($p=0,232$). Показатель изменялся от 30,0% при зияющем устье до 55,0% при сужении устья СТ или его обструкции.

3.3. Исследование результатов лечения пациентов с ВРН

В результате проведенных симультанных операций у пациентов I и II групп достигнут благоприятный исход по слуху и речи в 87,5% случаев. По данным комплексного сурдологического исследования улучшение слуха и улучшения речи при ИРН и СРН была сопоставимой ($p=0,82$ и $p=0,737$, соответственно). Сравнение частоты благоприятных исходов лечения ВРН со стороны слуха и речи в зависимости от типа расщелины выполнено в таблице 11.

Таблица 11.

Сравнение частоты восстановления слуха и речи в зависимости от типа расщелины.

Исход	Вид ВРН				p
	Изолированная (n=40)		Сквозная (n=40)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Улучшение речи	34	85,0	36	90,0	0,737
Восстановление слуха после уранопластики	17	42,5	16	40,0	0,82

Мы также оценили частоту развития рецидива ЭСО и ОГСО после экстрезии шунта в зависимости от сохранения нёбно-глоточной недостаточности (НГН) 1 и 2 степени в течение 1-2 лет [10].

Результаты оценки частоты ЭСО и гнойных отитов после удаления шунтов в зависимости от наличия симптома нёбно-глоточной недостаточности (НГН) представлены на рисунке 5 и таблице 12.

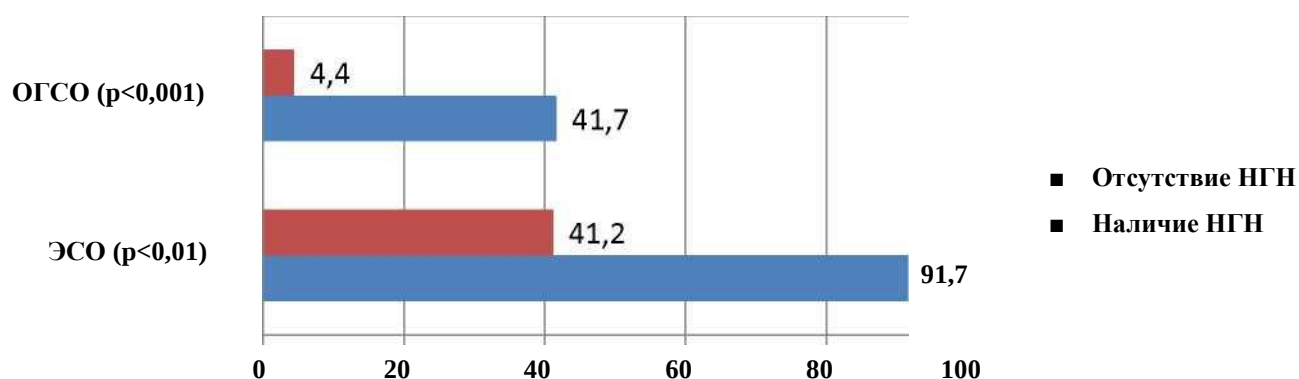


Рисунок 5. Сравнение частоты ЭСО и гнойных отитов в зависимости от наличия нёбно-глоточной недостаточности.

Проведенный анализ позволил выявить статистически значимые различия частоты как ЭСО, так и гнойных отитов в зависимости от наличия или отсутствия признака НГН ($p=0,004$ и $p=0,001$, соответственно). Шансы ЭСО увеличивались при выявлении данного симптома в 15,71 раза (95% ДИ: 1,92-128,8), а шансы гнойных отитов после экстрюзии шунтов - в 15,48 раза (95% ДИ: 3,03-78,98) (таблица 12).

Таблица 12.

Сравнение частоты ЭСО и гнойных отитов в зависимости от наличия нёбно-глоточной недостаточности (НГН)

Форма патологии	Наличие НГН				p	ОШ; 95% ДИ
	Наличие (n=12)		Отсутствие (n=68)			
	Абс.	%	Абс.	%		
ЭСО	11	91,7	28	41,2	0,004*	15,71; 1,92-128,8
Отиты после экстррузии шунтов	5	41,7	3	4,4	0,001*	15,48; 3,03-78,98

* - $p<0,05$

Таким образом, несостоятельность мышечного аппарата глотки способствует дисфункции СТ и возникновению рецидивов ЭСО и ОГСО [120]. Так, по данным

ряда исследований, сохранение *m.tensor veli palatini* во время УП улучшает отдаленный отоларингологический результат [146].

Исходя из проведенного анализа анамнестических и антропометрических данных, жалоб со стороны родителей, данные ТГ при поступлении в стационар можно сделать ряд предварительных выводов, влияющих на формирование алгоритма наблюдения и лечения больных исследуемых групп:

1. Не установлено статистически значимых различий между пациентами обеих групп по возрасту на момент уранопластики, по клиническим симптомам, таким как затруднение носового дыхания, задержка речевого развития, по распределению по типам ТГ, по частоте сопутствующих и перенесенных заболеваний у пациентов обеих групп, по частоте аденотомий и по степени выраженности аденоидов, по состоянию устья СТ, по восстановлению слуха и речи в зависимости от типа расщелины после проведенного комплексного лечения.

2. Отмечена достоверность, приближающаяся к критической ($p=0,052$) по частоте возникновения ЭСО в зависимости от формы ВРН, а также достоверное увеличение ТГ типа С при двусторонней СРН ($p<0,05$). На основании динамического наблюдения за больными в послеоперационном периоде выявлены статистически значимые различия частоты как ЭСО, так и гнойных отитов после удаления шунтов в зависимости от наличия или отсутствия признака НГН ($p=0,004$ и $p=0,001$, соответственно), что является основанием для длительной вентиляции полостей среднего уха. Установлена обратная корреляционная связь слабой тесноты между сроками проведения УП и массой тела при рождении (r Спирмена составил $-0,247$, $p=0,027$).

3. Оправдан симультанный подход при проведении уранопластики ЧЛХ и оториноларинголога и длительное динамическое наблюдение за пациентами в течение не менее 5 лет.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ УГЛУБЛЕННОГО ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ АДЕНОИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВРН И БЕЗ ВРН

4.1. Аденоотомия - симультанная операция

Удаляя аденоиды во время УП, мы преследуем несколько целей: улучшение носового дыхания, удаление хронического очага инфекции, предотвращение рецидивов ЭСО, предупреждение усиления ринолалии [42; 177; 205].

В нашей работе мы использовали методику трансоральной парциальной аденоотомии во время симультанной операции на нёбе под общей интубационной анестезией, которая позволяет избирательно удалить фрагменты гипертрофированной лимфоидной ткани. Из 80 пациентов (I и II групп) у 64 диагностированы аденоиды 2 степени (80%), у 13 - аденоиды 3 степени (16,25%). 77 пациентам (96,25%) из 80 (I и II групп) во время УП проводилась аденоотомия. Дополнительно у 4 (5%) пациентов выполнена тонзиллотомия при гипертрофии небных миндалин 2 степени. У 3 пациентов (3,75%) в носоглотке отмечены аденоиды 1 степени.

При проведении рутинного гистологического исследования удаленной во время оперативного вмешательства глоточной миндалины, патоморфологом диагностирован хронический аденоидит в 61% случаев у пациентов обеих групп.

Наряду со стандартным гистологическим скринингом, у 34 пациентов (I группа (n=24), II группа (n=10)) нами выполнено углубленное морфометрическое гистологическое исследование препаратов аденоидной ткани. Пациенты с ВРН составили основную группу, медиана возраста в этой группе составила 23 мес. (Q₁-Q₃: 19-38 мес.). В качестве контрольной группы № 1 мы взяли случайным образом отобранные гистологические препараты, полученные во время трансоральной эндоскопической аденоотомии у 36 пациентов, не имеющих порока развития челюсти. Эти пациенты госпитализировались на плановую аденотомию в ЛОРотделение. Подробного сравнительного гистологического анализа аденоидов у пациентов с ВРН и без ВРН в литературе мы не встретили. Медиана возраста в

группе контроля составила 67,5 мес. (Q_1 - Q_3 : 50-94,5 мес.) ($p < 0,05$). Доля мальчиков в основной группе составляла 52,9%, в группе контроля №1 - 58,3% (21 из 36 пациентов); при сравнении групп по половой структуре различия были статистически незначимыми ($p = 0,772$).

Гистологическое исследование аденоида проводилось после аденотомии при стандартном окрашивании парафиновых срезов гематоксилином и эозином. Использовался микроскоп Leica DFC295 с возможностью фотодокументации.

4.2. Исследование эпителия глоточной миндалины Аденоидная ткань является важной частью единой лимфатической системы организма, ассоциированной со слизистыми оболочками (система мукозального иммунитета) [53]. Глоточная миндалина в норме покрыта многорядным цилиндрическим мерцательным эпителием (рисунок 6) [56]. Внутренняя поверхность СТ также покрыта слизистой, являющейся продолжением респираторного эпителия носоглотки [85].

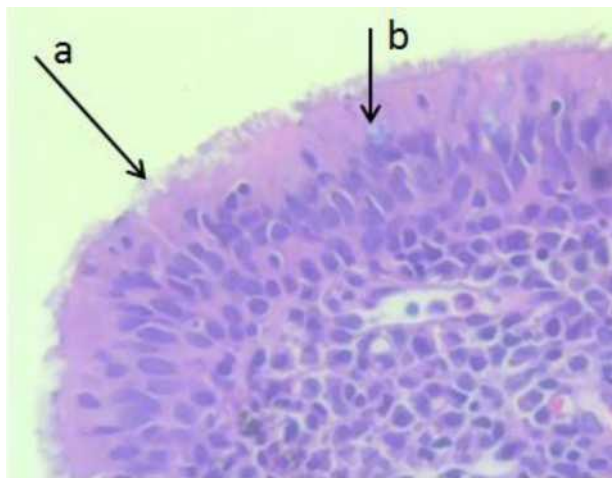


Рисунок 6. Однослойный многорядный цилиндрический мерцательный эпителий с неповрежденными ресничками (a) и бокаловидными клетками (b). Гистологический препарат пациента 3. 3 года 10 мес., контрольной группы № 1. Окраска гематоксилином и эозином. (Увел.40x10)

При сравнении частоты выявления различных особенностей покровного эпителия в образцах лимфоидной ткани в зависимости от наличия врожденных расщелин и их формы были получены следующие данные (таблица 13).

Таблица 13.

Характеристика эпителия аденоидов у пациентов с ВРН и без ВРН

Характеристика эпителия		Частота признаков, абс. (%)				P C-D	P A-B
		Пациенты с ВРН			D. Группа контроля № 1 (n=36)		
		A. I группа (n=24)	B. II группа (n=10)	C. Всего (n=34)			
Реснитчатый эпителий без повреждений		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (11,1)	0,115	-
Реснитчатый эпителий с повреждениями и с потерей ресничек		18 (75,0)	4 (40,0)	22 (64,7)	9 (25,0)	0,002 **	0,112
Мета плазия	очаговая	16 (66,7)	6 (60,0)	22 (64,7)	22 (61,1)	0,756	0,714
	тотальная	6 (25,0)	4 (40,0)	10 (29,4)	2 (5,6)	0,011*	0,431
не	Инфильтрация нейтрофилами	20 (83,3)	8 (80,0)	28 (82,4)	25 (69,4)	0,269	1,0
Вакуолизация эпителия		6 (25,0)	2 (20,0)	8(23,5)	9 (25,0)	1,0	1,0
Единичные лимфоциты		14 (58,3)	6 (60,0)	20 (58,8)	23 (63,9)	0,663	1,0

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

По нашим данным ни у одного пациента с ВРН не отмечено покровного эпителия, характерного для данной области на всем протяжении гистологического препарата. Нормальный многослойный цилиндрический мерцательный эпителий с неповрежденными ресничками присутствовал только у пациентов контрольной группы в 11,1% случаев. Покровный эпителий аденоида с повреждениями и участками без ресничек мы наблюдали у пациентов с ВРН в 64,7%, в группе контроля № 1 - 25,0% ($p < 0,01$), несмотря на более юный возраст пациентов с ВРН. По данным литературы, повреждение покровного эпителия аденоида с потерей ресничек происходит вследствие нарушения регенеративных процессов слизистой из-за частого вирусно-бактериального повреждения, что свидетельствует о формировании хронического аденоидита [42]. Потеря ресничек в эпителии

глоточной миндалины способствует уменьшению транспортной функции слизистой оболочки носоглотки.

Одним из важнейших признаков хронического воспаления глоточной миндалины является трансформация нормального однослойного многорядного цилиндрического мерцательного эпителия в многослойный плоский неороговевающий эпителий, в котором отсутствуют реснички и бокаловидные клетки. Под воздействием ряда агрессивных факторов на ранних этапах формируются расслоение эпителия, его уплощение, потеря вертикализации ядер, затем появляются участки очаговой метаплазии, и, в конечном итоге, тотальная метаплазия покровного эпителия. Очаговая метаплазия в равной степени встретилась в обеих группах: в основной - 64,7%, в контрольной № 1 - 61,1% ($p=0,756$). У пациентов с ВРН существенно чаще отмечалась тотальная метаплазия эпителия - в 29,4% случаев, по сравнению с группой контроля № 1, где гистологическая картина тотальной метаплазии составляла только 5,6% ($p<0,05$) (рисунок 7). Шансы выявления тотальной метаплазии при наличии ВРН увеличивались в 7,08 раза (95% ДИ: 1,42-35,28).

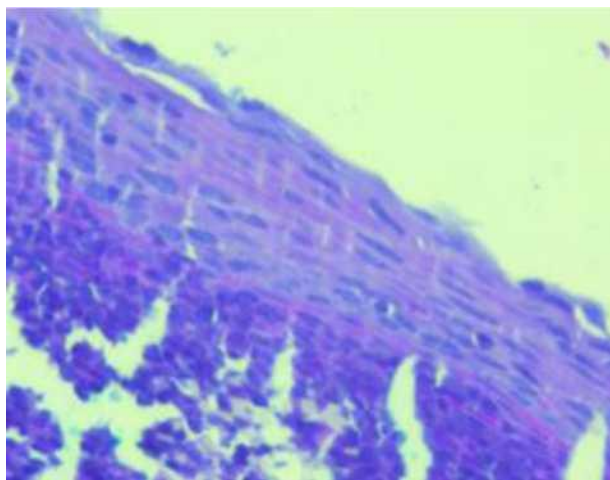


Рисунок 7. Тотальная метаплазия эпителия в многослойный плоский неороговевающий, полная потеря ресничек, отсутствие бокаловидных клеток.

Препарат пациента Ф. 1 год 6 мес., II группы. Окраска гематоксилином и эозином. (Увел.40x10).

Тотальная метаплазия характеризуется исчезновением бокаловидных клеток, что объясняет значительное снижение секреторной функции эпителия глоточной миндалины.

В гистологических препаратах нами было отмечено сочетание разной степени дегенерации эпителия, где участки повреждения по типу расслоения сочетались с минимальными проявлениями метаплазии, с участками «облысения», затем прогрессией очагов. В основной группе такие изменения отмечались на большем протяжении поверхности эпителия. У пациентов с пороком развития верхней челюсти процессы метаплазии эпителия аденоида возникали в более ранней возрастной группе (1,5-2,5 года), чем у пациентов контрольной группы № 1, и представлены почти в трети случаев тотальной метаплазией. У пациентов с аденоидами без ВРН изменения в эпителии по типу метаплазии возникали в более позднем возрасте и представлены в основном очаговой метаплазией, что согласуется с данными литературы [37].

Отсутствие ресничек покровного эпителия и переход в многослойный плоский эпителий в сочетании с отсутствием бокаловидных клеток приводят к резкому снижению мукоцилиарного клиренса и функционального потенциала слизистой оболочки.

Слизистая оболочка, в норме выстилающая хрящевую часть СТ, по направлению к глоточному устью утолщается и является продолжением респираторного эпителия носоглотки. По направлению к барабанному устью СТ слизистая истончается, плотно срастаясь с надкостницей. Область тимпанального устья СТ и дно БПол также представлены цилиндрическим мерцательным эпителием [7]. Поэтому угнетение мукоцилиарного транспорта в области глоточного устья СТ способствует развитию и поддержанию ЭСО.

Инфильтрация нейтрофилами покровного эпителия аденоидов свидетельствует о недавно перенесенном остром респираторном заболевании или обострения хронического аденоидита, хотя мы оперировали пациентов в период клинико-лабораторной ремиссии (рисунок 8). У обследованных нами пациентов данный признак встречался достаточно часто во всех группах: у пациентов

основной группы (с ВРН) - 82,4%, в группе контроля № 1 - 69,4% наблюдений. Отсутствие достоверной разницы между встречаемостью этого признака в группе с ВРН и без ВРН ($p=0,269$) говорит об одинаковой вирусно-бактериальной нагрузке на аденоидную ткань.

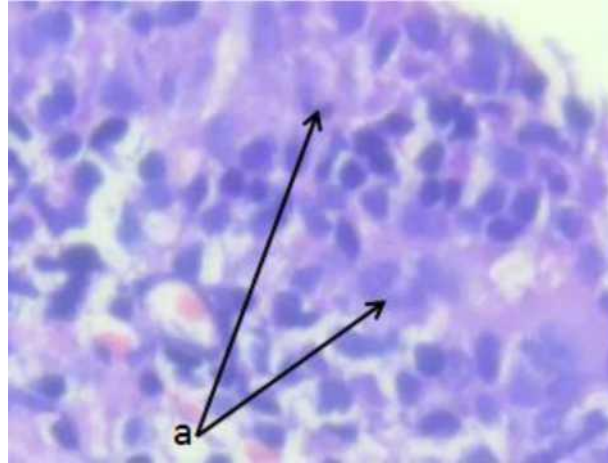


Рисунок 8. Инфильтрация межэпителиальных контактов нейтрофилами (а). Препарат пациента Н. 2 года 4 мес., I группы (с ИРН). Окраска гематоксилином и эозином. (Увел.40х10).

Вакуолизация покровного эпителия косвенно свидетельствует о его вирусном повреждении. Данный признак выявлялся практически одинаково в основной и контрольной № 1 группах (23,5% и 25% соответственно, $p=1,0$). Обнаружение эозинофилов в гистологических препаратах, являющееся морфологическим признаком аллергии, отмечалось с одинаковой частотой как в основной группе, так и в группе контроля № 1 (29,4% и 30,6%, $p=0,917$).

4.2. Результаты морфологического исследования стромы глоточной миндалины пациентов с ВРН и без ВРН

Результаты гистологического исследования стромы глоточной миндалины представлены в таблице 14.

Таблица 14.

Характеристика стромы аденоидов у пациентов с ВРН и без ВРН

Характеристика стромы	Частота признака, абс. (%)				pC-D	pA-B
	Основная группа			D. Группа контроля №1 (n=36)		
	A. I группа (n=24)	B. II группа (n=10)	C. Всего (n=34)			
Фиброз стромы мелкоочаговый скудный	2 (8,3)	0 (0,0)	2 (5,9)	13 (36,1)	0,003 **	1,0
Фиброз стромы крупноочаговый	10 (41,7)	8 (80,0)	18 (52,9)	11 (30,6)	0,089	0,041*
Склероз очаговый	4 (16,7)	4 (40,0)	8 (23,5)	8 (22,2)	1,0	0,195
Фиброз перифолликулярный 1 степени	20 (83,3)	6 (60,0)	26 (76,5)	23 (63,9)	0,251	0,195
Фиброз перифолликулярный 2 степени	0 (0,0)	2 (20,0)	2 (5,9)	0 (0,0)	0,232	0,08
Инфильтрация стромы нейтрофилами	12 (50,0)	8 (80,0)	20 (58,8)	11 (30,6)	0,017 *	0,141
Инфильтрация стромы макрофагами	20 (83,3)	10 (100,0)	30 (88,2)	15 (41,7)	<0,001 ***	0,296

- *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001

Непаренхиматозный компонент лимфоидной ткани, выполняющий опорную и трофическую функцию, представлен стромальными элементами, в том числе фибробластами, гистиоцитами, дендритными и другими клетками.

Последствия пролиферативной стадии персистирующего воспаления с периодическими обострениями проявляется в виде фиброзирование и расслоения лимфоидной паренхимы.

В контрольной группе № 1 мелкоочаговый фиброз стромы встречался чаще и составил 36,1% (рисунок 9). Напротив, частота этого признака у пациентов в основной группе была низкой (5,9%, p<0,01). Шансы выявления мелкоочагового

фиброза стромы увеличивались в 9,09 раза по сравнению с основной группой (ОШ=0,11; 95% ДИ: 0,02-0,54).

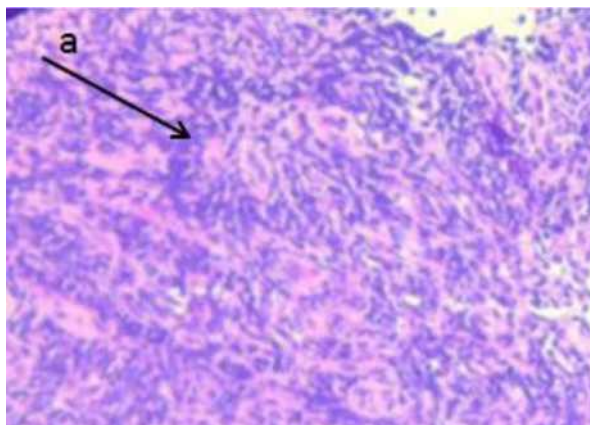
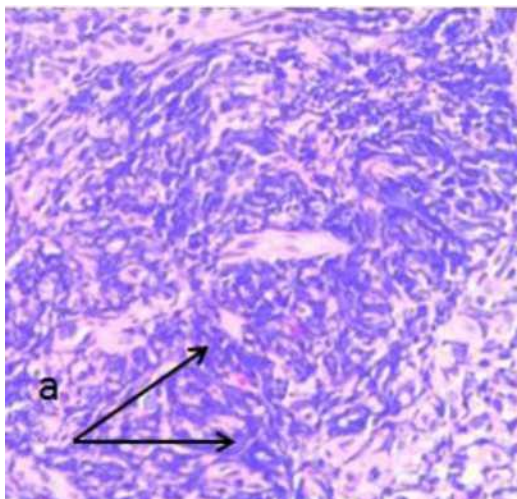


Рисунок 9. Фиброз стромы мелкоочаговый, скопление фибробластов (а).

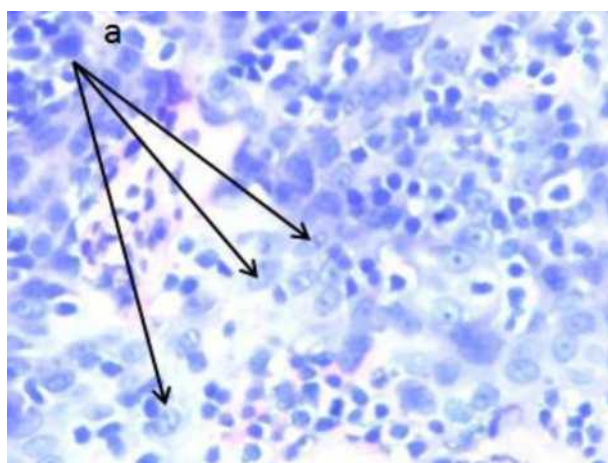
Препарат пациента Д. 3 года 7 мес., контрольной группы № 1. Окраска гематоксилином и эозином. (Увел.ЮхЮ).

Напротив, крупноочаговый фиброз стромы аденоида (рисунок 10) чаще наблюдался в основной группе (52,9%), по сравнению с группой контроля № 1 (30,6%), уровень значимости приближался к критическому ($p=0,089$). Наиболее интересным было сравнение по частоте обнаружения крупноочагового фиброза стромы аденоидов у пациентов I и II группы. В группе с ИРН этот признак наблюдался в 41,7%, а в группе с СРН - в 80,0 %, ($p<0,05$). Шансы обнаружения данного признака во II группе увеличивались в 5,6 раза (95% ДИ: 1,0-32,2), что свидетельствует о более тяжелом пороке развития верхней челюсти.



*Рисунок 10. Фиброз стромы крупноочаговый, скопление фибробластов (а).
Препарат пациента М. 1 год 11 мес., II группы. Окраска гематоксилином и
эозином. (Увел.10х10)*

Проведенный анализ показал, что среди образцов лимфоидной ткани пациентов с ВРН статистически значимо чаще выявлялись такие гистологические признаки, как инфильтрация стромы нейтрофилами и макрофагами. Наличие большого количества макрофагов в строме выявлено в 88,2% случаев, в группе контроля № 1 - 41,7% ($p < 0,001$) (рисунок 11).



*Рисунок 11. Инфильтрация стромы аденоида макрофагами (а). Препарат
пациента Х. 1 год 8 мес., II группы. Окраска гематоксилином и эозином.
(Увел.40х10).*

Инфильтрация стромы нейтрофилами отмечена в 58,8% случаев в основной

группе, в группе контроля № 1 - 30,6% ($p < 0,05$). Шансы выявления нейтрофильной инфильтрации стромы при наличии ВРН увеличивались в 3,25 раза (95% ДИ: 1,21 - 8,69), шансы обнаружения макрофагов в строме - в 10,5 раз (95% ДИ: 3,05-36,14).

В одном из препаратов у пациента с односторонней СРН обнаружен участок активного фагоцитоза (рисунок 12). Выявление инфильтрации стромы аденоидов нейтрофилами и макрофагами у пациентов в клинко-лабораторной ремиссии свидетельствуют о персистирующем воспалении (хроническом аденоидите) у детей с ВРН.

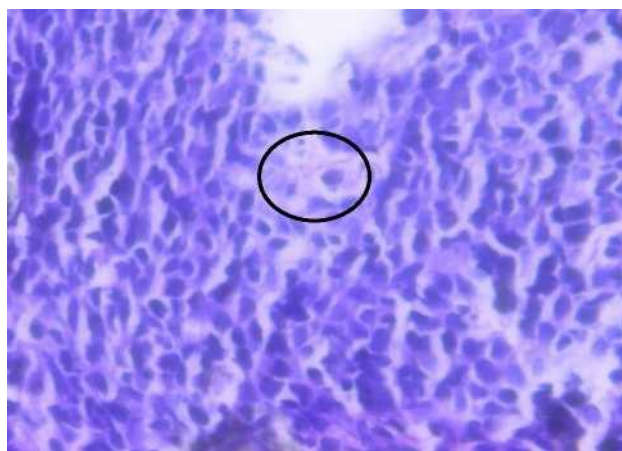


Рисунок 12. Явление активного фагоцитоза (в круге) в строме аденоидной ткани. Препарат пациента М. 1 год 11 месяцев, II группы. Окраска гематоксилином и эозином. (Увел.40х10).

Появление очагового склероза стромы характеризуется необратимыми изменениями в структурах тканей, появлением грубых коллагеновых волокон, спаечными процессами, обеднением ткани клеточными элементами (рисунок 13). У пациентов II группы несколько чаще (40,0%) наблюдались очаги склероза в строме, чем у пациентов I группы (16,7%, $p = 0,195$), что, по нашему мнению, обусловлено более тяжелым пороком развития верхней челюсти у пациентов с СРН.

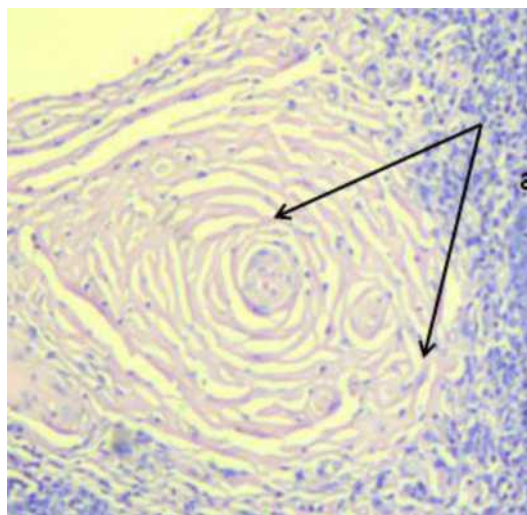


Рисунок 13. Склероз стромы аденоида вокруг сосуда микроциркуляторного русла, заполнение более плотным коллагеном (а), расслоение межклеточного пространства и уменьшение количества клеток в нем. Препарат пациента Г. 8 лет 9 месяцев, контрольной группы № 1. Окраска гематоксилином и эозином. (Увел.10х10).

Одинаковая частота встречаемости признака очагового склероза в более юной по возрасту основной группе и более старшей контрольной № 1 косвенно свидетельствуют о более раннем появлении персистирующего воспаления аденоидов, длительности и тяжести аденоидита, о ранней дезадаптации и функциональной неполноценности аденоидной ткани, что делает эти группы сопоставимыми. Склеротические изменения в ткани аденоидов возникают у пациентов с ВРН в более раннем возрасте, чем у пациентов без ВРН. По данным литературы, возрастные изменения в глоточной миндалине характеризуются уменьшением фолликулярного компонента и разрастанием парафолликулярной ткани [37]. Гипертрофия аденоидов - это не только макроскопически увеличенная лимфоидная ткань на фоне фиброза стромы и поэтапного склероза, у большинства пациентов является признаком хронического аденоидита.

Паренхиматозный компонент был изучен по состоянию вторичных лимфоидных фолликулов в исследуемых препаратах, где были отмечены статистически значимые различия количества фолликулов, наблюдаемых в образцах ткани у пациентов всех групп.

При наличии ВРН медиана показателя количества фолликулов была статистически значимо ниже, чем в группе контроля № 1 ($p < 0,001$). Это объясняется возрастно-обусловленным увеличением размеров глоточной миндалины и согласуется с данными литературы [37]. При сравнении количества фолликулов в подгруппах пациентов с разными формами ВРН статистически значимые различия показателя отсутствовали ($p = 0,724$). Это свидетельствует о том, что форма ВРН не влияла на количество фолликулов.

Лимфоидные фолликулы без герминативного центра называют первичными. Вторичные лимфоидные фолликулы содержат герминативные центры (рисунок 14). Герминативный (реактивный, зародышевый, светлый) центр — это зона лимфоидного фолликула, в котором зрелые В-лимфоциты, активированные антигеном в процессе иммунопоэза, пролиферируют, дифференцируются в плазматические клетки, синтезирующие иммуноглобулины. Герминативные центры сохраняются в течение 3—4 недель после контакта с антигеном [167].

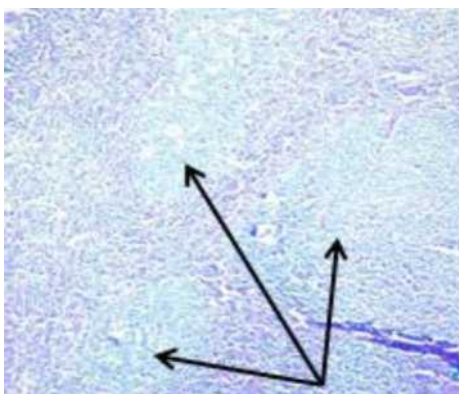


Рисунок 14. Герминативные центры аденоида (стрелки). Препарат пациента В. 3 лет 5 месяцев, контрольной группы № 1. Окраска гематоксилином и эозином.

(Увел.10x10)

В таблице 15 представлены результаты изучения герминативных (реактивных) центров различных размеров при гистологическом исследовании лимфоидной ткани.

Таблица 15.

Сравнение частоты герминативных центров различных размеров в
гистологических препаратах

Размеры герминативных (реактивных) центров	Частота признака, абс. (%)				p C-D	p A-B
	Основная группа			D. Группа контроля № 1 (n=36)		
	A. I группа (n=24)	B. II группа (n=10)	C. Всего (n=34)			
Малые	4 (16,7)	2 (20,0)	6 (17,6)	15 (41,7)	0,028 *	1,0
Средние	16 (66,7)	2 (20,0)	18 (52,9)	18 (50,0)	0,806	0,023 *
Большие	10 (41,7)	6 (60,0)	16 (47,1)	7 (19,4)	0,014 *	0,457

* - $p < 0,05$

По нашим данным, при наличии ВРН по сравнению с контрольной группой № 1 статистически значимо увеличивалась частота выявления больших герминативных центров ($p < 0,05$), тогда как частота малых центров реципрочно снижалась ($p < 0,05$). Шансы выявления больших герминативных центров увеличивались в I и II группах по сравнению с контролем № 1 в 3,68 раза (95% ДИ: 1,27-10,69). Частота средних герминативных центров в сравниваемых группах статистически значимых различий не имела ($p = 0,806$). Увеличение частоты больших герминативных нередко сопровождалось слиянием герминативных центров рядом расположенных фолликулов. Выявляемость больших герминативных центров у пациентов с ОФР характеризует напряженность гуморального ответа на фоне относительного постоянства инфекционного агента или недавнюю встречу с ним. Выявление малых центров достоверно снижалось, соответственно, в 3,33 раза (ОШ=0,3; 95% ДИ: 0,1-0,9).

Исследуя гистологические препараты, мы выявили еще несколько морфологических признаков, частота обнаружения которых отражена в таблице 16.

Таблица 16.

Сравнение частоты выявления других гистологических признаков в зависимости от наличия и формы врожденных расщелин

Гистологический признак	Частота признаков, абс. (%)				P C-D	P A-B
	Основная группа			D. Группа контроля №1 (n=36)		
	A. I группа (n=24)	B. II группа (n=10)	C. Всего (n=34)			
Повреждение крипт	10 (29,4)	2 (20,0)	12 (35,3)	10 (27,8)	0,498	0,432
Полнокровие сосудов (сладж)	10 (41,7)	8 (80,0)	18 (52,9)	21 (58,3)	0,65	0,041*
Зияние сосудов	16 (66,7)	2 (20,0)	18 (52,9)	11 (30,6)	0,057	0,023*
Эктопированные слюнные железы	4 (16,7)	4 (40,0)	8(23,5)	2 (5,6)	0,043*	0,195

* - $p < 0,05$

Исследование крипт аденоидов в гистологических препаратах выявляет нередкое их углубление у пациентов контрольной группы № 1, что обусловлено с возрастным аспектом и согласуется с данными литературы [37]. Повреждение крипт и дробность их углублений чаще наблюдались у пациентов основной группы (35,3%).

По данным литературы, проявлениями хронического аденоидита является сочетание гиперплазии аденоидов и интерстициального отека ткани, полнокровия и лимфостаза [11]. Признак застойного полнокровия сосудов со «сладжем», диапедезом, с появлением локального отека, статистически значимо чаще выявлялся у пациентов II группы (80,0%), чем в I группе (41,7%, $p < 0,05$) (рисунок 15). Шансы выявления данного признака увеличивались при сквозных расщелинах в 5,6 раза (95% ДИ: 1,0-32,2), что говорит о значительно большей частоте встречаемости хронического аденоидита при более тяжелом и сложном пороке, каким является СРН.

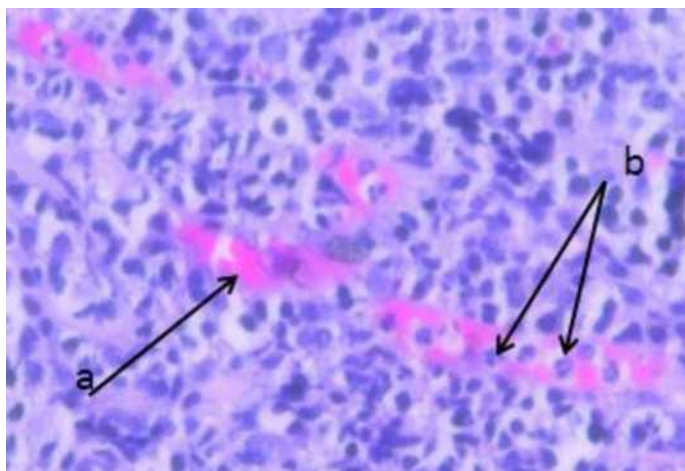


Рисунок 15. «Сладж» (а) внутри сосуда в аденоидной ткани и выход нейтрофилов (b) из кровяного русла. Препарат пациента Б. 1 г. 6 мес., I группы.

Окраска гематоксилином и эозином. (Увел. 40x10)

Нами было отмечено увеличение частоты выявления неравномерности кровоснабжения в виде зияющих кровеносных сосудов в микропрепаратах у пациентов основной группы (52,9% по сравнению с группой контроля № 1 - 30,6%, уровень значимости приближался к критическому: $p=0,057$). Данный признак также имел достоверные различия при сравнении гистологических препаратов пациентов I и II групп (66,7 и 20,0% соответственно, ($p<0,05$)). Шансы выявления зияющих сосудов при СРН были в 7,69 раза ниже (ОШ=0,13; 95% ДИ: 0,02-0,73). Мы связываем данный признак с фактом оперативного вмешательства.

По нашим данным, в основной группе статистически значимо чаще выявлялись эктопированные слюнные железы в аденоидной ткани (23,5%), по сравнению с контрольной группой № 1 (5,6%, $p<0,05$) (рисунок 16). Шансы выявления данного признака при наличии ВРН по сравнению с группой контроля № 1 увеличивались в 5,23 раза (95% ДИ: 1,02-26,74).

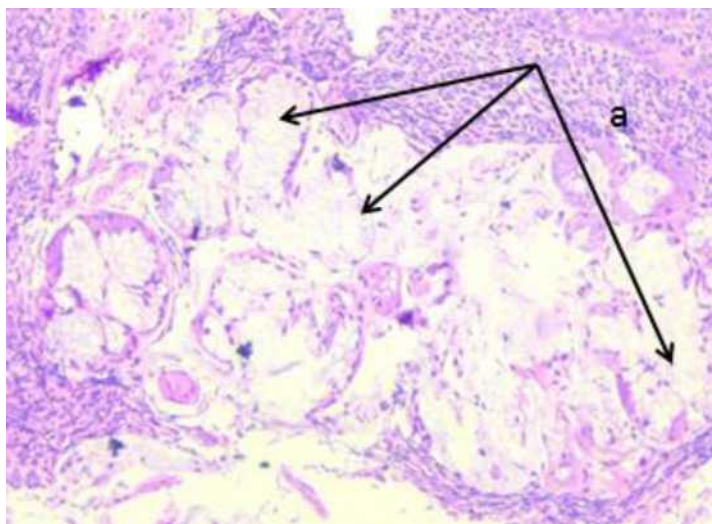


Рисунок 16. Слюнные железы (а) в аденоиде. Препарат пациента С. 1 год 10 мес., I группы. Окраска гематоксилином и эозином. (Увел.ЮхЮ)

Слюнные железы могут встречаться в структуре аденоида, однако описание или сравнительную интерпретацию данного морфологического признака у пациентов с ВРН в литературе мы не встретили.

Слюна, вырабатываемая слюнными железами, выполняет множество функций (пищеварительную, защитную, трофическую, инкреторную, экскреторную), обеспечивает нормальное функциональное состояние зубов, слизистой оболочки полости рта. Биологическая жидкость полости рта содержит многочисленные органические (прежде всего ферменты) и неорганические компоненты. Слюна имеет свой рН (6,5 - 6,9), поддерживающий функционирование микробиоты. Количество иммуноглобулина sIgA, содержащегося в слюне, является показателем иммунобиологической реактивности. Его более высокая молекулярная «масса», в отличие от сывороточного IgA крови, активизирует альтернативным путем комплемент, что приводит к лизису микроба, препятствует адгезии бактерий, затрудняет их колонизацию слизистой оболочки [4]. Увеличение количества слюнных желез в гистологических препаратах у пациентов с ОФР, на наш взгляд, следует рассматривать не только как увеличение числа эктопированных участков, но и как дополнительную структуру, имеющую компенсаторный механизм в ответ на прогрессирующее изменение состояния покровов миндалин в виде метаплазии

эпителия со снижением числа бокаловидных клеток.

Наиболее значимые различия морфологических признаков в гистологических препаратах отражены в диаграмме на рисунке 17.

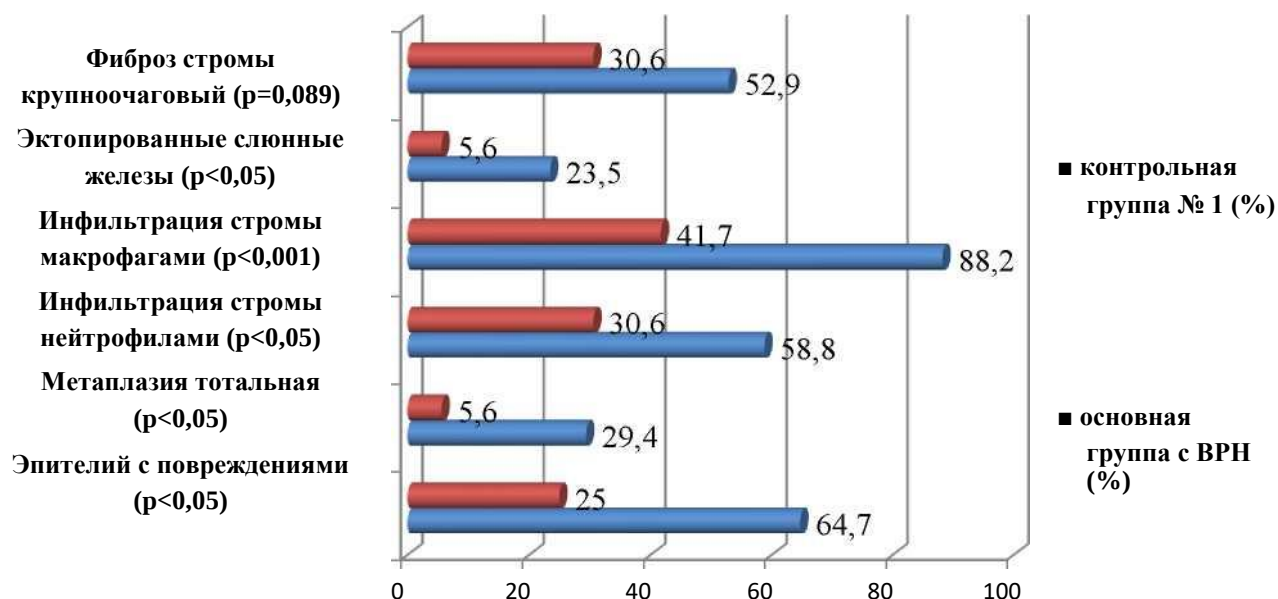


Рисунок 17. Гистологические признаки аденоидов в зависимости от наличия ВРН.

Дополнительно нами была изучена взаимосвязь результатов гистологического исследования и наличия у пациентов ЭСО. Частота выявления ЭСО в сравниваемых группах и подгруппах представлена в таблице 17.

Таблица 17.

Частота встречаемости ЭСО основной группе и контрольной № 1

Показатель	Основная группа с ВРН			Контрольная группа № 1
	I группа	II группа	Всего	
Число исследуемых	24	10	34	36
Число случаев ЭСО	18	10	28	6
Частота ЭСО, %	75,0	100,0	82,4	16,7

Согласно полученным данным, среди пациентов основной группы ЭСО отмечался в 82,4% случаев (во II группе в 100% случаев). У пациентов достоверной разницы между I и II группой по наличию ЭСО не выявлено ($p=1,0$). В группе

контроля № 1 частота ЭСО была существенно ниже, составляя всего 16,7%. Различия частоты встречаемости ЭСО в основной и контрольной группе № 1 были статистически значимыми ($p=0,005$) (рисунок 18).

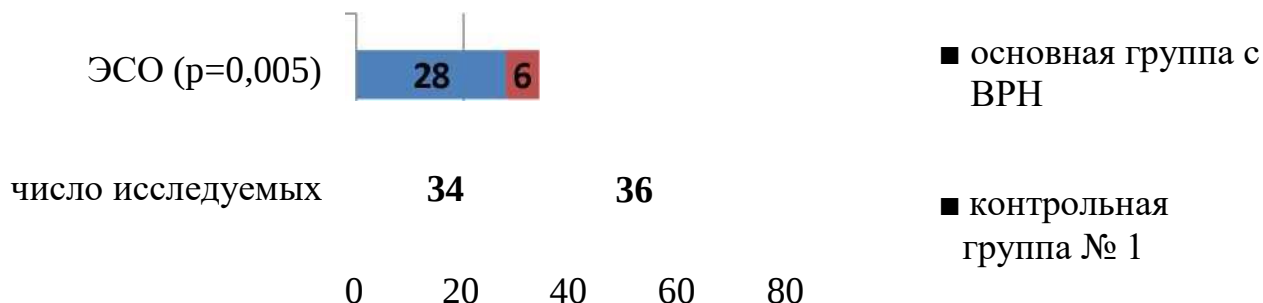


Рисунок 18. Частота встречаемости ЭСО в основной и контрольной №1 группах.

При оценке взаимосвязи наличия ЭСО и признаков инфильтрации стромы макрофагами и нейтрофилами, а также наличием тотальной метаплазии эпителия среди пациентов с расщелинами были получены следующие данные (таблица 18).

Таблица 18.

Сравнение частоты отдельных гистологических признаков в зависимости от наличия ЭСО

Гистологические признаки	Наличие ЭСО				Р	V Крамера
	Наличие		Отсутствие			
	Абс.	%	Абс.	%		
Инфильтрация стромы макрофагами	24	85,7	6	100,0	1,0	0,169
Инфильтрация стромы нейтрофилами	16	57,1	4	66,7	1,0	0,074
Тотальная метаплазия эпителия	10	35,7	0	0,0	0,148	0,299

Проведенный анализ не позволил выявить статистически значимых различий частоты указанных признаков в зависимости от наличия ЭСО ($p>0,05$). Вместе с тем, исходя из значения V Крамера (0,299), считаем необходимым отметить взаимосвязь средней силы между признаками наличия ЭСО и тотальной метаплазией эпителия глоточной миндалины, выявленной только у пациентов с ЭСО. Снижение иммунной реактивности глоточной миндалины при хроническом

аденоидите и сопутствующем ЭСО подтверждено и другими исследователями [78; 79].

На основании нашего исследования и полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Ни у одного пациента с ВРН в гистологических препаратах на всем протяжении не отмечено нормального покровного эпителия. Повреждение покровного эпителия аденоида с участками без ресничек достоверно чаще мы наблюдали у пациентов основной группы в 64,7%, в группе контроля № 1- 25,0% ($p<0,01$). Потеря ресничек мерцательного эпителия глоточной миндалины способствует уменьшению его транспортной функции.

2. В группе с ВРН наблюдается достоверно чаще ($p<0,05$) тотальная метаплазия, которая характеризуется трансформацией эпителия в многослойный неороговевающий плоский с исчезновением бокаловидных клеток, что обуславливает снижение секреторной функции эпителия глоточной миндалины. Идентичность слизистой, выстилающей слуховую трубу, и респираторного эпителия носоглотки, позволяет экстраполировать выявленные морфологические изменения на слизистую оболочку области глоточного устья СТ, что объясняет снижение мукоцилиарного транспорта в самой СТ и является одним из механизмов развития ЭСО.

3. Крупноочаговый фиброз стромы аденоида чаще наблюдался в группе с ВРН (52,9%). В группе с СРН крупноочаговый фиброз наблюдался чаще, чем в группе с ИРН ($p<0,05$). Одинаковая частота встречаемости признака очагового склероза в группе с ВРН и контрольной № 1 косвенно свидетельствуют о более раннем начале и быстрой хронизации аденоидита, функциональной неполноценности аденоидной ткани при ВРН и возможности ранних инволютивных изменений.

4. Статистически значимо чаще выявлялись у пациентов с ВРН такие гистологические признаки, как инфильтрация стромы аденоида нейтрофилами ($p<0,05$) и макрофагами ($p<0,001$). Данные гистологические находки свидетельствуют о высокой напряженности клеточного иммунитета. О

напряженности гуморального ответа у пациентов с ВРН свидетельствуют реципрокные отношения между маленькими по размеру фолликулами на фоне больших с укрупняющимися герменативными центрами.

5. В основной группе достоверно чаще выявлялись эктопированные слюнные железы ($p < 0,05$), и, по всей вероятности, они являются участником компенсаторного механизма в ответ на уменьшение площади ресничек и количества бокаловидных клеток в покровном эпителии аденоидов у пациентов с ВРН.

6. Взаимосвязь средней силы (значение V Крамера) между тотальной метаплазией эпителия глоточной миндалины и наличием ЭСО указывает на целесообразность ранних симультанных вмешательств на носоглотке с дренированием полостей среднего уха во время проведения УП.

Таким образом, полученные морфологические находки гистологических препаратов у пациентов с ВРН свидетельствуют в пользу хронического аденоидита и его взаимосвязи с клинически подтвержденным ЭСО в 82,4% случаев (во II группе в 100% случаев), что обусловлено наличием основного предиктора воспаления - расщелины нёба.

ГЛАВА 5. ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ ПОЛОСТИ НОСА И РОТОГЛОТКИ У ПАЦИЕНТОВ С ВРН. ВЛИЯНИЕ ДИСБИОЗА СЛИЗИСТЫХ НОСА И РОТОГЛОТКИ НА СРЕДНЕЕ УХО

5.1. Анализ культурального микробиологического исследования

С целью установления взаимосвязи между особенностями микрофлоры полости носа и ротоглотки у детей с ВРН и хроническим аденоидитом, нами проанализированы результаты классических культуральных исследований из полости носа и ротоглотки у пациентов I и II групп (n=80), поступавших в клиникалабораторной ремиссии на плановую уранопластику (УП). У 18 пациентов из 80 (22,5%) результаты были культурально-негативными, то есть выделялась нормофлора, отмечалось отсутствие роста патогенной микрофлоры или её этиологически значимого роста в анализах не выявлено (рисунок 19). Как правило, при такой патологии, как расщелина неба, результат «нет роста» свидетельствует о предварительном лечении антибиотиками и/или антисептиками перед оперативным лечением, о взятии биоматериала на фоне приема антибиотиков, о технических трудностях у среднего медперсонала при заборе биоматериала у пациентов с расщелинами, а также о поздних сроках доставки биоматериала, неиспользовании специальных транспортных сред и несоблюдении терморежимов. Отсутствие роста анаэробной флоры в мазках обусловлено методологическими особенностями традиционного микробиологического поиска.



Рисунок 19. Анализ мазков по наличию патогенной микрофлоры.

Мы также рубрифицировали мазки по степени дисбиоза слизистых (рисунок 20) согласно классификации В.В. Хазановой [98]. При 1 степени дисбиоза слизистых отмечается сохранение видового состава нормофлоры и повышается

количество одного патобионта, при 2 степени - снижается количество нормофлоры и возрастает количество 2-3 патобионтов. Самые значимые микробиологические находки: высокий титр, агрессивные патобионы, ассоциации бактерий мы отнесли к 3 степени дисбиоза. Пациенты с 4 степенью дисбиоза не были включены в исследование, поскольку дисбиотические изменения при этой степени сопровождались клиникой бактериального воспаления слизистых ЛОР-органов и плановая УП им не проводилась.

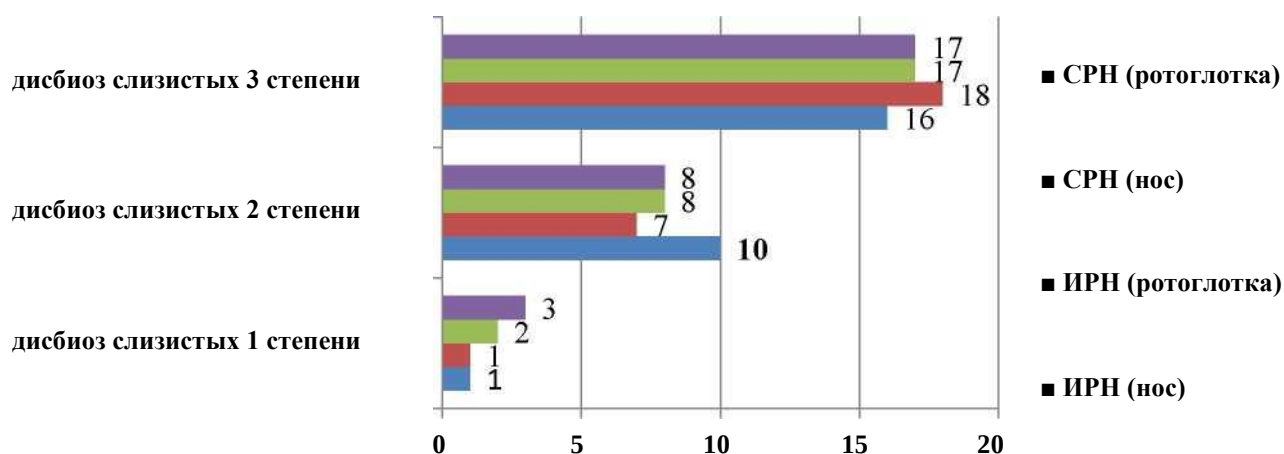


Рисунок 20. Частота выявления различных степеней дисбиоза слизистых у пациентов в зависимости от типа ВРН.

Рисунок 20 наглядно показывает, что у пациентов вне зависимости от типа расщелины в клинко-лабораторной ремиссии наиболее часто встречается дисбиоз слизистых 2 и 3 степеней. Данные пациенты до УП чаще болеют воспалительными заболеваниями ЛОР-органов, чем дети основной популяции, что согласуется с данными литературы [28]. Выявленные возбудители в диагностически значимых титрах представлены в таблицах 19 и 20.

Таблица 19.

Патобионты полости носа

Диагностически значимый титр $10^5 - 10^7$	1 группа (ИРН)			2 группа (СРН)			Итого
	монокультура	ассоциация	всего	монокультура	ассоциация	всего	
<i>S. aureus</i>	2	7	9	2	6	8	17
БГСА	0	3	3	1	6	7	10
<i>S. pneumoniae</i>	0	4	4	0	3	3	7
<i>E. coli</i>	2	1	3	0	2	2	5
<i>K. pneumoniae</i>	1	3	4	1	4	5	9
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	1	1	0	0	0	1
<i>H. influenzae</i>	2	5	7	0	1	1	8
<i>H. parainfluenzae</i>	0	4	4	0	2	2	6
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	0	1	2	0	2	3
<i>Acinetobacter spp.</i>	0	1	1	3	0	3	4
<i>P. aeruginosa</i>	0	0	0	0	1	1	1
Грибы: <i>Candida spp.</i>	1	3	4	0	1	1	5

Таблица 20.

Патобионты полости ротоглотки

Диагностически значимый титр $10^5 - 10^7$	1 группа (ИРН)			2 группа (СРН)			Итого
	монокультура	ассоциация	всего	монокультура	ассоциация	всего	
<i>S. aureus</i>	2	4	6	5	9	14	20
БГСА	0	0	0	2	5	7	7
<i>S. pneumoniae</i>	0	1	1	0	3	3	4
<i>E. coli</i>	0	5	5	0	2	2	7
<i>K. pneumoniae</i>	1	3	4	0	4	4	8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	1	1	0	0	0	1
<i>Enterobacter spp.</i>	0	1	1	0	1	1	2
<i>H. influenzae</i>	1	4	5	1	1	2	7
<i>H. parainfluenzae</i>	0	4	4	0	3	3	7
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	0	0	0	1	1	1
<i>Acinetobacter spp.</i>	2	2	4	2	1	3	7
<i>P. aeruginosa</i>	0	2	2	0	0	0	2
Грибы: <i>Candida spp.</i>	0	3	3	0	2	2	5

Отмечается большое количество ассоциаций (36,25% на слизистой носа и 31,25% на слизистой ротоглотки), как бактериально-бактериальных и бактериально-грибковых. Ассоцианты взаимоусиливают патогенные свойства друг друга, в частности формируют биопленки, что затрудняет эрадикацию патогенной микрофлоры при антибиотикотерапии.

Сгруппированные данные по выделенным патобионтам в зависимости от локуса и типа расщелины отражены в таблице 21.

Таблица 21.

Сравнение структуры микрофлоры, выделенной из носа и ротоглотки, в зависимости от типа расщелины

Тип микрофлоры	Виды расщелины				Р
	ИРН (n=40)		СРН	(n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%	
Грибы (нос)	4	10,0	1	2,5	0,359
Грибы (ротоглотка)	3	7,5	2	5,0	1,0
Грамположительная флора (нос)	16	40,0	18	45,0	0,651
Грамположительная флора (ротоглотка)	12	30,0	19	47,5	0,108
Грамотрицательная флора (нос)	19	47,5	18	45,0	0,823
Грамотрицательная флора (ротоглотка)	19	47,5	17	42,5	0,653

Из таблицы 21 следует, что статистически значимой разницы в микробном пейзаже носа и ротоглотки у пациентов с ВРН не выявлено ($p>0,05$), т.е. микрофлора выделенная и из носа, и из ротоглотки, идентичная. Этот факт позволяет утверждать, что при ИРН и СРН речь идет не только об объединении носа и ротоглотки в единое анатомическое образование - при ВРН имеется объединение биотопов носа, ротоглотки и полости рта в единый микробиом.

В 11 анализах в обеих группах было отмечено появление бактерий рода *Acinetobacter*, опасного грамотрицательного аэробного возбудителя оппортунистических инфекций, принадлежащего к семейству *Moraxellaceae* [6]. В 33 мазках из полости носа и ротоглотки в обеих группах выделены микробы семейства *Enterobacteriaceae* - грамотрицательные палочкообразные спорообразующие бактерии, факультативные анаэробы. К ним относятся *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumonia*, виды *Enterobacter*. Данные зарубежной литературы свидетельствуют о том, что вышеперечисленные микробы входят в число шести самых опасных бактерий (ESKAPE-патогены) для населения планеты, вызывающих внутрибольничные инфекции с летальным исходом [100; 121; 183]. Их присутствие говорит о выраженном дисбиозе слизистой оболочки полости носа и ротоглотки [134].

Из таблицы 21 следует, что в анализах есть некоторое преобладание грамотрицательной микрофлоры в полости носа у пациентов с любыми типами ВРН (47,5% - I группа, 45,0% - II группа) ($p>0,05$) и в полости ротоглотки у пациентов с ИРН (47,5%), что подтверждают и данные литературы [87]. Преобладание грамотрицательной флоры у пациентов обеих групп свидетельствует в пользу декомпенсированного дисбиоза слизистых и формирования хронического аденоидита [98; 185].

5.2. Результаты культурального микробиологического исследования с позиции фактора антибиотикорезистентности

Мы также рубрифицировали результаты микробиологического исследования с позиции главного фактора антибиотикорезистентности - продукции Р-лактамаз. Среди обследованных 80 пациентов только у 5 детей из культурально-позитивных (8,1%) выделялись микробы, не продуцирующие Р-лактамазы из ротоглотки и/или носа. Эту группу мы условно назвали «не-Р-лактамазопродуценты». К ним относятся пневмококки, пиогенные стрептококки, вызывающие бактериальные инфекции ЛОР-органов, а также комменсальная флора. В группу из культуральнопозитивных микробиологических анализов у 57 пациентов (71,3%) с микрофлорой, условно названной «Р-лактамазопродуценты», вошли представители грамположительных и грамотрицательных патобионтов, продуцирующие Р-лактамазы. Частота выявления «Р-лактамазопродуцентов» среди культуральнопозитивных пациентов увеличилась до 91,9% ($p<0,05$) (рисунок 21). Среди 57 пациентов у 16 (28%) выделены грамположительные «Р-лактамазопродуценты» (*Staphylococcus spp.*). У 27 (47,4%) больных выделены грамотрицательные патогены (*Haemophilus spp.*, *Moraxella*, микробы семейства *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*). У 14 (24,6%) пациентов отмечались ассоциации грамположительных и грамотрицательных культур. Такой высокий процент патобионтов, резистентных как к пенициллинам, так и ко многим рутинно применяемым цефалоспорином (цефтриаксону, цефотаксиму, цефиксиму, цефуроксиму), обосновывает использование для предоперационной антибиотикопрофилактики и последующей антибиотикотерапии препаратов 2-й

линии - ингибитор-защищенных Р-лактамов.

« не Р-лактамазопродуценты»	—18,10%		
	91,90%		
«Р-лактамазопродуценты» (p<0,05)			0%
	0,00)	% 50,00 % 100,00 %	

Рисунок 21. Распределение патобионтов с позиции продукции β -лактамаз.

Фактор наличия расщелины объясняет высокую частоту респираторных инфекций, сопряженных с назначением этим пациентам антибиотиков при любой «респираторной атаке». Как правило, на догоспитальном этапе назначаются препараты пенициллиновой группы, обладающие высокой активностью против пневмококков, что приводит к эрадикации *S. pneumoniae* из ротоглотки [186]. «Освободившийся» локус колонизируется *S. aureus* и грамотрицательной флорой, чему дополнительно способствуют дуодено-гастро-эзофагеальные рефлюксы (контаминация кишечной микрофлорой) и частые госпитализации (контаминация госпитальной флорой) [75; 94; 127; 207]. Совокупность этих факторов приводит к хронизации воспаления лимфоэпителиальной ткани и развитию метаплазии респираторного эпителия, которые подтверждены нами морфологически.

Подавляющее большинство наших пациентов неоднократно получали курсы антибиотикотерапии как амбулаторно, так и во время госпитализаций (например, при проведении хейлопластики). Замещение нормофлоры патобионтами, не характерными для данного биотопа, сопровождалось как высокой вирулентностью этих микробов, так и более высокой резистентностью к антибиотикам, прежде всего к препаратам 1-ой линии - пенициллинам.

Для проведения периоперационной антибиотикопрофилактики у пациентов с ВРН нами рекомендуются ингибитор-защищенные пенициллины (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам), а при росте грамотрицательных микробов - ингибитор-защищенные цефалоспорины (цефотаксим/сульбактам, цефоперазон/сульбактам).

5.3. Анализ отдаленных результатов влияния дисбиоза слизистых на среднее ухо

В течение 1-3 месяцев наблюдения после проведения УП у 11 пациентов (13,75%) возникали ОГСО. Гнойные отиты сопровождались отореей без выраженного болевого синдрома и повышения температуры, так как они были носителями ВТ. У 4 пациентов (5% случаев) II группы ОГСО наблюдался на стороне расщелины. У 6 пациентов (7,5% случаев) возникли ОГСО после экстружии шунтов, из них: у 2 пациентов I группы, у 4 пациентов II группы. Частые отиты при дисфункции СТ и наличии НГН в отдаленном периоде через 2-3 года у данных пациентов привели к формированию РК, стойкой перфорации БП и мирингосклерозу. Частота гнойных отитов была несколько выше у пациентов с дисбиозом слизистых полости носа и ротоглотки 2 или 3 ст., достигая 14,0%, тогда как при отсутствии дисбиоза слизистых показатель был ниже в 4,24 раза, составляя 3,3%. Вместе с тем, различия показателей не были статистически значимыми ($P=0,247$).

Анализируя первично выявленный в мазках дисбиоз слизистых ротоглотки и носа 3 степени, мы заметили связь между дисбиотическими находками и появлением ОГСО у данных пациентов в течение 1-3 месяцев.



Рисунок 22. Сравнение частоты ОГСО в зависимости от степени дисбиоза в полости ротоглотки и в носовой полости.

При наличии первично выявленного дисбиоза 3 степени гнойные отиты встречались в 2 раза чаще (в 13,5% при дисбиозе полости носа и в 14,0% при

дисбиозе полости ротоглотки), чем при дисбиозе 1 и 2 степени (7% и 3,3% соответственно) (рисунок 22).

Отдаленные результаты наблюдений, в частности появление у пациентов стойкой перфорации через 2 года после шунтирования БП и экстрезии шунтов, в зависимости от наличия определенных видов микрофлоры на этапе УП, отражены в таблице 22. Проведенный анализ позволил выявить статистически значимое увеличение частоты перфораций БП в отдаленном периоде наблюдений (через 2 года) при наличии бактериально-грибковых ассоциаций в посевах (20,0%), при отсутствии грибов рода *Candida spp.* в ассоциациях в полости носа и в ротоглотке частота развития мезотимпанита составляла 1,3% в обоих случаях ($p=0,01$). Шансы развития перфорации БП при наличии грибковых ассоциаций рода *Candida spp.* в полости носа и ротоглотки увеличивались в 18,5 раза (95% ДИ: 1,0-353,0).

Связь наличия грибковых ассоциаций в посевах и появления в будущем мезотимпанита была средней силы (V Крамера = 0,289). Возможно, этим можно объяснить повышенную частоту гнойных отитов в послеоперационном периоде у детей, которые имели в высеве монокультуру *Candida* или её ассоциации с патогенными бактериями до УП, так как, по данным литературы, в биопленке, образованной *Candida* и бактериями, формируется копатогенный альянс [115].

Таблица 22.

Сравнение частоты ХГСО (мезотимпанита) в зависимости от состава микрофлоры (МФ), высеваемой из носа и ротоглотки

Тип микрофлоры	Частота ХГСО				Р
	Наличие МФ		Отсутствие МФ		
	Абс./n	%	Абс./n	%	
Грибы (нос)	1/5	20,0	1/75	1,3	0,01*
Грибы (ротоглотка)	1/5	20,0	1/75	1,3	0,01*
Грамположительная флора (нос)	1/34	2,9	1/46	2,2	1,0
Грамположительная флора (ротоглотка)	1/31	3,2	1/49	2,0	1,0
Грамотрицательная флора (нос)	1/37	2,7	1/43	2,3	1,0
Грамотрицательная флора (ротоглотка)	1/36	2,8	1/44	2,3	1,0

* - ($p<0,05$)

Нам представляется, что патогенные свойства биопленки (снижение эффективности системной антибиотикотерапии) и иммуносупрессивное действие *Candida* (ослабление местного иммунитета) при наличии «входных ворот» в виде тимпаностомы способствуют колонизации среднего уха патогенными микробами из ротоносоглотки и образованию в дальнейшем стойкой перфорации.

Далее была сопоставлена частота выявления хронического адгезивного среднего отита у пациентов в зависимости от наличия определенной микрофлоры (таблица 23).

Исходя из полученных данных, частота адгезивного отита с ретракционными карманами (РК) в натянутой части БП 3 степени по J. Sade была статистически значимо выше при отсутствии грамположительной микрофлоры в посевах из ротоглотки, составляя 12,2% (при наличии данного вида микрофлоры адгезивные отиты не были выявлены ни в одном случае, $p=0,043$). Связь отсутствия грамположительной микрофлоры в посевах из ротоглотки и наличия адгезивного отита через 2 года после операции была средней силы (V Крамера = 0,226).

Таблица 23.

Сравнение частоты адгезивного среднего отита через 2 года после операции в зависимости от состава микрофлоры, высеваемой из носа и зева первично

Тип микрофлоры	Частота адгезивного отита				p
	Наличие МФ		Отсутствие МФ		
	Абс./n	%	Абс./n	%	
Грибы (нос)	0/5	0,0	6/75	8,0	1,0
Грибы (ротоглотка)	0/5	0,0	6/75	8,0	1,0
Грамположительная флора (нос)	2/34	5,9	4/46	8,7	1,0
Грамположительная флора (ротоглотка)	0/31	0,0	6/49	12,2	0,043*
Грамотрицательная флора (нос)	5/37	13,5	1/43	2,3	0,058
Грамотрицательная флора (ротоглотка)	4/36	11,1	2/44	4,5	0,401

* -($p<0,05$)

Также считаем необходимым отметить связь в отдаленном периоде (через 2 года) появления РК в натянутой части БП с наличием грамотрицательной

микрофлоры в мазках из полости носа - до 13,5%, по сравнению с её отсутствием (2,3% случаев). Уровень значимости различий приближался к критическому ($p=0,058$). Преобладание грамотрицательной микрофлоры, свидетельствующей о дисбиозе 3 степени слизистых оболочек ротоглотки и полости носа, является прогностически неблагоприятным фактором для развития хронического отита в будущем, в том числе ретракционного типа. Данные зарубежной литературы последних лет развивают теорию локального воспаления слизистой БПол и формирования РК в натянутой и ненапрянутой части БП [148; 202]. На рисунке 23 сопоставлена частота выявления РК и формирования адгезивных средних отитов уже через 2 года после операции в зависимости от наличия различных видов микрофлоры в посевах из носа или ротоглотки.

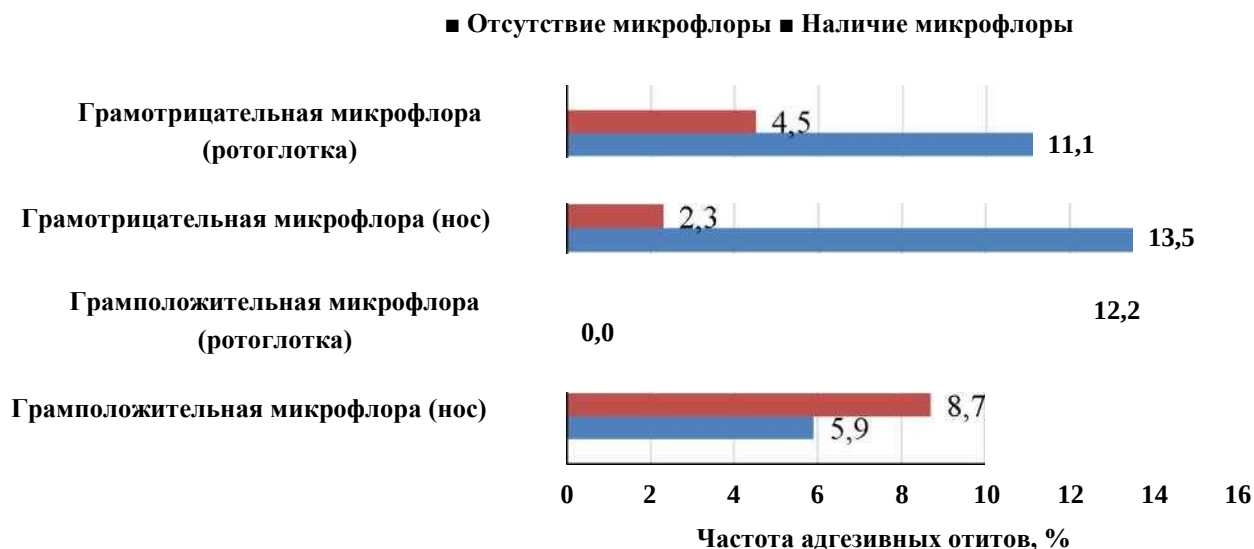


Рисунок 23. Сравнение частоты адгезивных средних отитов в зависимости от наличия различных видов микрофлоры.

Отсутствие микробиологического равновесия между нормофлорой и патогенами в носоглотке при любых ВРН способствует хроническому воспалению аденоидов, гипертрофии лимфоидной ткани, а также поддержанию воспаления в полости носа и ОНП, носоглотке, среднем ухе. Развитие хронического аденоидита, как показано в предыдущей главе, при сопутствующей нёбно-глоточной недостаточности, способствует развитию ЭСО и, по данным Bluestone C.D. (2003), может быть результатом формирования «рефлюкс-отита» [119].

Таким образом, на основании данных литературы и наших исследований, можно сделать следующие предварительные выводы:

1. Наличие расщелины нёба влечет за собой объединение биотопов полости носа, носоглотки и ротоглотки в единый биотоп.

2. У пациентов с ВРН на этапе УП выявляется высокая частота дисбиоза 2 и 3 степени в полости носа (63,75%) и в полости ротоглотки (62,5%), которая способствует развитию хронического аденоидита.

3. Отмечена связь в отдаленном периоде (через 2 года) появления РК в натянутой части БП с наличием грамотрицательной микрофлоры в мазках из полости носа ($p=0,058$), и при отсутствии грамположительной микрофлоры в посевах из ротоглотки ($p=0,043$, связь средней силы V Крамера=0,226).

4. Наличие копатогенного альянса патобионтов с грибами рода *Candida spp.* в отдаленном периоде через 2 года позволяет прогнозировать формирование стойкой перфорации БП ($p=0,01$, связь средней силы V Крамера=0,289).

5. Наиболее частый возбудитель бактериальных инфекций верхних дыхательных путей *S.pneumoniae* у пациентов с ВРН замещается грамотрицательной микрофлорой вне зависимости от типа расщелины, отмечается увеличение количества микробных ассоциаций в полости носа (36,25%) и полости ротоглотки (31,25%).

4. Игнорирование принципа этиотропности терапии, использование антибиотиков без учёта высева и отсутствие эрадикации патобионта могут привести к терапевтическим неудачам, послеоперационным осложнениям и хронизации инфекции в носоглотке и среднем ухе. Выявление большого количества «Р-лактамазопродуцентов» до 91,9% ($p<0,05$) оправдывает назначение препаратов 2 линии (ингибитор-защищенных пенициллинов и ингибитор-защищенных цефалоспоринов) для профилактики инфекции области хирургического вмешательства при УП и симультаных операциях.

5. Отмечена связь между первично выявленным дисбиозом 3 степени слизистых и появлением ОГСО у пациентов в течение 2-3 месяцев. В 2 раза чаще встречались ОГСО при наличии первично выявленного дисбиоза 3 степени

(полости носа - 13,5% и ротоглотки - в 14,0% случаев) по сравнению с дисбиозом 1-2 степени (в полости носа - 3,3% и 7% в ротоглотке) ($p=0,247$).

ГЛАВА 6. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МУЛЬТИСПИРАЛЬНОЙ РЕНТГЕНОВСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

6.1. Рентгенологические особенности височной кости у пациентов с ВРН

В нашем исследовании проводилась мультиспиральная рентгеновская компьютерная томография (МСКТ) височных костей для визуализации анатомических особенностей височных костей у пациентов с ВРН и выявления патологии со стороны среднего или внутреннего уха в дооперационном периоде. Использовался рентгеновский компьютерный томограф, 64-срезовой сканер - Philips Brilliance CT. МСКТ височных костей проведена 21 пациенту (n=42 уха), в том числе 10 мальчикам и 11 девочкам (47,62% и 52,38%). Основной жалобой пациентов или их родителей было значимое снижение слуха и частые отиты в анамнезе. Возраст пациентов в среднем - $7,28 \pm 4,37$ года (95% ДИ: 5,1-9,45 года), все они имели в анамнезе УП.

В это исследование вошли пациенты трёх групп, которые в дальнейшем перенесли хирургическое вмешательство на ухе: I группа (ИРН) - 3 пациента (n=6 ушей), II группа (СРН) - 5 пациентов (n=10 ушей), III группа (пациенты с разными формами расщелин, которые перенесли в анамнезе уранопластику, но не получившие хирургическое лечение на среднем ухе и/или носоглотке) - 13 пациентов (n=26 ушей). 62% составили пациенты III группы, куда вошли пациенты с ИРН и СРН, поэтому, анализируя МСКТ, мы распределили пациентов не по группам, а по форме расщелин. Из общего числа обследованных пациентов доля ИРН составляла 38,0% (8 случаев из 21), доля СРН - 62,0% (13 случаев из 21). Среди пациентов со СРН доля пациентов с правосторонними СРН составляла 30,8% (4/13 случаев), с левосторонними СРН - 46,2% (6/13 случаев), с двусторонними СРН - 23,0% (3/13 случаев).

ЭСО клинически и рентгенологически выявлен у 11 пациентов (n=19 ушей, справа n=10, слева n=9), причём у 8 пациентов процесс носил двусторонний характер, из них 5 пациентов были с СРН. Разные формы хронического среднего отита (туботимпанальный, эпитимпано-антральный, адгезивный) имели 12 пациентов (n=16 ушей, справа n=7, слева n=9), из них 5 пациентов со СРН.

Перед планированием оперативного вмешательства мы использовали алгоритм описания МСКТ височных костей, предложенный Зеликович Е.И. [32]. При анализе МСКТ височной кости мы обратили внимание на уменьшение размеров сосцевидного отростка (СО) среди исследуемых. Так отмечалось уменьшение размеров СО (88,0%) по длине, ширине и высоте даже при наличии пневматизации, склеротический тип строения СО (33,3%) (рисунок 24), полное снижение пневматизации клеток СО (76,2%), снижение пневматизации антрума (61,9%), СО диплоэтического типа (42,9%).



Рисунок 24. МСКТ височных костей, аксиальная проекция: уменьшение размеров СО, склеротический тип, фиброз полостей среднего уха у пациента Ф. 11 лет с ИРН.

Уменьшение размеров СО обусловлено длительным отрицательным давлением в среднем ухе, которое, в свою очередь, возникает в результате поглощения газа в СО при дисфункции СТ и способствует недоразвитию СО. Наиболее частым состоянием, связанным с отрицательным давлением в среднем ухе, является выпот [141]. Выраженное нависание средней черепной ямки (СЧЯ) над СО, то есть втяжение его верхней стенки, нами отмечено в 26 ушах (62%). Предлежание сигмовидного синуса (SS) мы отметили в 54,8% случаев (n=23 уха), чаще оно встречается справа (33,3% случаев, n=14 ушей) (Рисунок 32). Высокое стояние луковицы яремной вены (ЛЯВ) выявлено в 28,6% случаев (n=12 ушей).

Длительное персистирующее отрицательное давление в ретротимпанальном пространстве, где скорость газообмена высока и компенсируется поступлением

газов из расширенных сосудов слизистой оболочки, приводит к уменьшению ретротимпанального пространства за счет отека и пропотевания экссудата [60]. В БПол компенсация отрицательного давления приводит к втяжению БП и, в дальнейшем, её атрофии, а также повышению давления на подножную пластинку стремени [70]. Происходит втяжение костных стенок СО, недоразвитие ячеистой структуры СО, уменьшение размеров СО, что ухудшает прогноз по ЭСО [197].

6.2. Сравнение цефалометрических показателей носоглотки у пациентов с ВРН и без ВРН

Нами проведено цефалометрическое исследование носоглотки у пациентов по данным МСКТ (n=21). Все измерения проводились с помощью программы *RadiAnt DICOM Viewer*. Для сравнения параметров носоглотки мы отобрали результаты МСКТ пациентов с разной патологией (травмы головы и т.д.), идентичного возраста и пола без врожденных расщелин нёба, которые составили контрольную группу № 2 (n=21).

Ширина просвета носоглотки на МСКТ в аксиальной проекции измерялась на уровне нижнего края хоан у основания крыловидного отростка клиновидной кости между его медиальными пластинками. Продолжение линии, проходящей через переднюю носовую ость, область твердого нёба и заднюю носовую ость до затылочной кости являлось условной нижней границей носоглотки, так как при глотании мягкое нёбо поднималось и соответствовало этой линии. Передне-задний размер носоглотки измерялся как линия, параллельная условной нижней границе от уровня хоаны до затылочной кости. У пациентов с ИРН условная линия, ввиду отсутствия твёрдого нёба, выставлялась через переднюю носовую ость, часть области нёбного отростка верхней челюсти и мягкого нёба как продолжение линии. От этой условной линии, отделяющей носоглотку от ротоглотки, проводился максимальный перпендикуляр до основания черепа, который и являлся высотой носоглотки. Объем носоглотки, ограниченный костными структурами сверху и сзади, включал мягкие ткани, в том числе и глоточную миндалину.

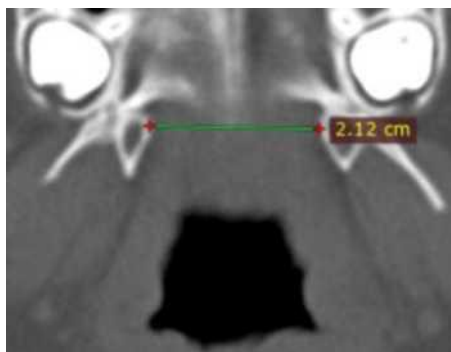


Рисунок 25. МСКТ носоглотки в аксиальной проекции, измерение ширины носоглотки. Пациент Б. 9 лет группы контроля № 2

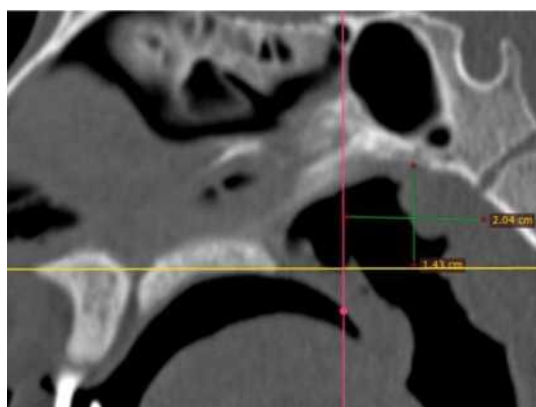


Рисунок 26. МСКТ носоглотки в аксиальной проекции, измерение переднезаднего и вертикального размеров носоглотки. Пациент С. 9 лет с СРН

Поскольку, по данным литературы, антропометрические данные черепа у детей связаны с разными периодами роста, носоглотка также растет неравномерно [156; 184]. В связи с этим, мы распределили полученные данные по трем возрастным группам: 4-6 лет (n=7), 7-10 лет (n=7), 11-14 лет (n=7).

Таблица 24.

Анализ размеров носоглотки по данным МСКТ в зависимости от наличия ВРН
среди пациентов в возрасте 4-6 лет

Размеры носоглотки, мм	Исследуемые группы				Р
	Пациенты с ВРН (n=7)		Контрольная № 2 (n=7)		
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
Ширина	24,31±3,21	21,11 - 27,52	20,71±0,82	19,89 - 21,53	0,025*
Передне-задний размер	23,97±3,27	20,7 - 27,24	27,87±2,83	25,04 - 30,7	0,034*
Вертикальный размер	14.16±3.29	10.87 - 17.44	16.21±2.7	13.52 - 18.91	0.225

* - ($p < 0,05$)

В соответствии с представленной таблицей 24 в возрастной группе пациентов 4-6 лет при сравнении ширины и передне-заднего размера носоглотки по данным МСКТ были выявлены статистически значимые различия у пациентов с ВРН и без ВРН ($p=0,025$ и $p=0,034$, соответственно) (рисунок 27).

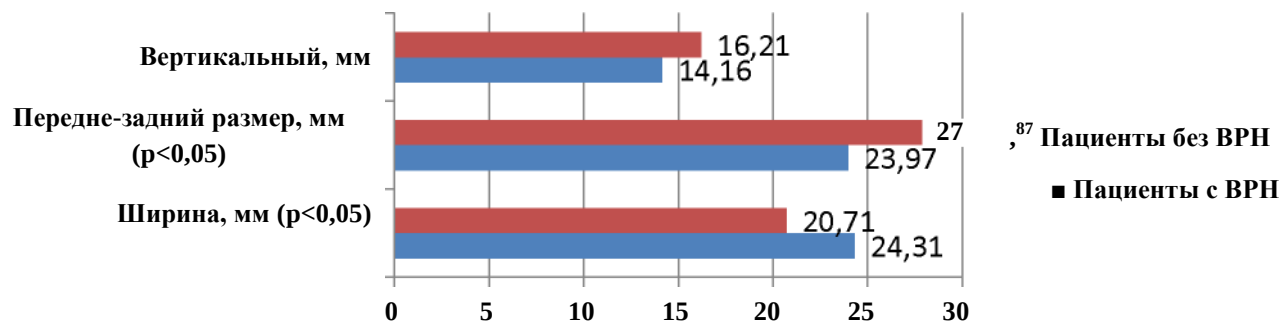


Рисунок 27. Сравнение средних показателей ширины, передне-заднего и вертикального размеров носоглотки в зависимости от наличия ВРН у детей в возрасте 4-6 лет

Ширина носоглотки была существенно больше у пациентов с ВРН по сравнению с группой контроля № 2, тогда как передне-задний размер - меньше. При анализе вертикального размера носоглотки в зависимости от наличия ВРН нам не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,225$).

Далее был проведен анализ размеров носоглотки по данным МСКТ в зависимости от наличия ВРН среди пациентов в возрастной группе от 7 до 10 лет

(таблица 25).

Таблица 25.

Анализ размеров носоглотки по данным МСКТ в зависимости от наличия ВРН
среди пациентов в возрасте 7-10 лет

Размеры носоглотки, мм	Исследуемые группы				P
	Пациенты с ВРН (n=7)		Контрольная №2 (n=7)		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Ширина	24,3	23,82 - 24,75	22,65	22,03 - 23	0,02*
Передне-задний размер	21,6	20,32 - 23,23	29,9	29,55 - 30,82	0,029*
Вертикальный размер	17,35	17,02 - 17,95	18,1	17,83 - 18,25	0,561

* - ($p < 0,05$)

Согласно полученным данным, представленным в таблице 25, среди пациентов в возрасте 7-10 лет также отмечались статистически значимо увеличенные показатели ширины и уменьшенные показатели передне-заднего размера носоглотки при наличии ВРН ($p=0,02$ и $p=0,029$, соответственно). Различия вертикального размера носоглотки в зависимости от наличия ВРН были также статистически незначимыми ($p=0,561$). На рисунке 28 графически сопоставлены значения ширины носоглотки и передне-заднего её размера у пациентов в возрасте 7-10 лет с ВРН и без ВРН.

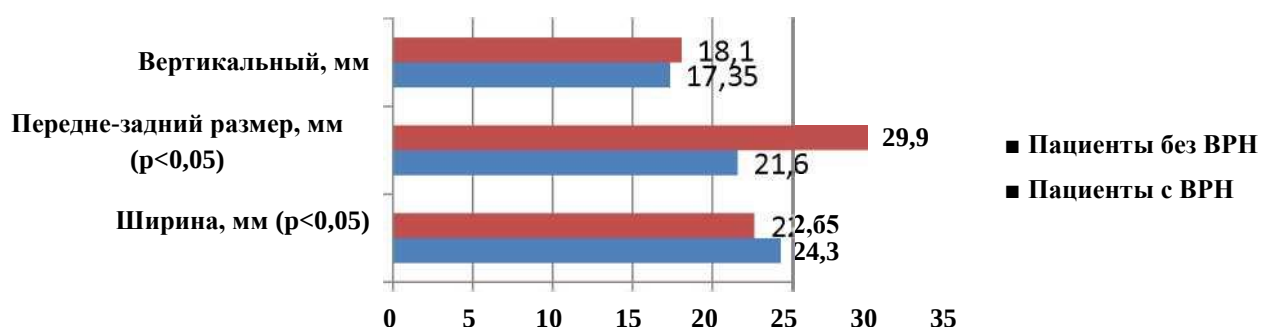


Рисунок 28. Сравнение медианы показателей ширины, передне-заднего и вертикального размеров носоглотки в зависимости от наличия ВРН у детей в возрасте 7-10 лет

Результаты анализа размеров носоглотки по данным МСКТ в зависимости от наличия ВРН у пациентов в возрасте 11-14 лет представлены в таблице 26.

Таблица 26.

Анализ размеров носоглотки по данным МСКТ в зависимости от наличия ВРН среди пациентов в возрасте 11 -14 лет

Размеры носоглотки, мм	Исследуемые группы				P
	Пациенты с ВРН (n=7)		Контрольная №2 (n=7)		
	M±SD / Me	95% ДИ / O ₁ -O ₃	M±SD / Me	95% ДИ / O ₁ -O ₃	
Ширина	26,2±1,67	24,53 - 27,87	23,86±1,56	22,3 - 25,42	0,019*
Передне-задний размер	25,5	24,4 - 26,7	30,1	29,5 - 30,3	0,041*
Вертикальный размер	17,63±2,3 7	15,26 - 20,0	17,46±2,86	14,6 - 20,31	0,905

* - (p<0,05)

Как показал проведенный анализ, среди пациентов в возрасте 11-14 лет наличие ВРН также сопровождалось статистически значимым увеличением ширины носоглотки и уменьшением ее передне-заднего размера (p=0,019 и p=0,041, соответственно). При сравнении вертикального размера носоглотки в сравниваемых группах нам так же, как и в более младших возрастных группах, не удалось установить статистически значимых различий (p=0,905). На рисунке 29 сопоставлены указанные параметры размеров носоглотки.

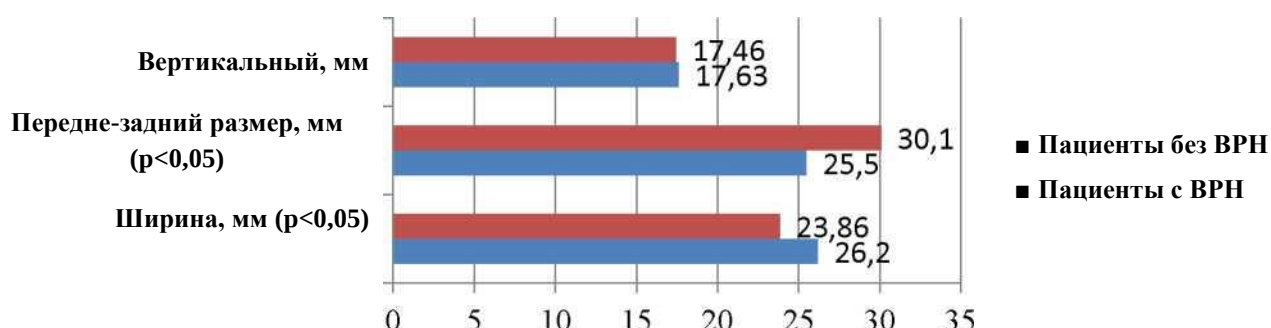


Рисунок 29. Сравнение медианы показателей ширины, передне-заднего и вертикального размеров носоглотки в зависимости от наличия ВРН у детей в возрасте 11-14 лет

Более широкая носоглотка и, в то же время, уменьшение её передне-заднего размера по сравнению с группой контроля № 2 способствует изменению архитектоники соседних структур и влияет на пространственную ориентацию *m.tensor veli palatini*, ухудшая её функцию [175].

Уменьшается соответственно протяженность слуховой трубы (СТ), она становится более горизонтально расположенной или глоточное устье СТ находится ниже, чем в норме. Эти факторы дополнительно могут повлиять на перспективы развития ЭСО или ХГСО, что согласуется с выводами, полученными Y.K. Kemaloglu с соавт. (1999) на основе рентгенологических данных черепа пациентов с ВРН, таких как уплощение носоглотки, укорочение СТ и изменение её угла направленности [156]. Меньший передне-задний размер носоглотки при наличии аденоидов может значительно ухудшать носовое дыхание при общем недоразвитии верхней челюсти у пациентов с ВРН и представлять терапевтическую угрозу усиления ринолалии после проведения аденотомии. Эта анатомическая особенность пациентов с ВРН позволяет обосновать целесообразность парциальной аденотомии в любой возрастной группе.

На основании нашего анализа выявлено:

1. У пациентов с ВРН рентгенологическая картина височной кости обусловлена длительным отрицательным давлением в полостях среднего уха при ЭСО и рецидивами ХГСО, что создаёт предпосылки для формирования малого СО (88,0%), его недоразвития и тенденции его к склерозированию. Вследствие втяжения костных стенок СО изменяется топографическая анатомия соседних структур, увеличивается частота предлежания SS (54,8%) и ЛЯВ (28,6%), а также нависания СЧЯ (62%).

2. Имеются статистически значимые различия при сравнении ширины и передне-заднего размера носоглотки по данным МСКТ у пациентов с ВРН в отличие от детей без ВРН. Независимо от возраста у пациентов с ВРН мы наблюдали увеличение ширины и уменьшение передне-заднего размера носоглотки: в возрасте 4-6 лет ($p=0,025$ и $p=0,034$, соответственно), в возрасте 7-10 лет ($p=0,02$ и $p=0,029$, соответственно), в возрасте 11-14 лет ($p=0,019$ и $p=0,041$,

соответственно). Уменьшение передне-заднего размера носоглотки у пациентов с ВРН при наличии гипертрофии аденоидов обуславливает необходимость проведения парциальной аденотомии в любом возрасте с целью предотвращения усиления ринолалии и улучшения носового дыхания.

ГЛАВА 7. КАТАМНЕСТИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ УРАНОПЛАСТИКУ С СИМУЛЬТАННЫМИ ОПЕРАЦИЯМИ (НА СРЕДНЕМ УХЕ И/ИЛИ НА НОСОГЛОТКЕ) И БЕЗ НИХ

7.1. Характеристика пациентов III группы

В сравнительную III группу вошли пациенты (n=20), пренесшие только УП в анамнезе (без симультанных операций), однако в позднем постоперационном периоде обратились за помощью в нашу клинику с жалобами на снижение слуха, частые ЭСО или частую оторейю. Мероприятия по улучшению слуха, если и проводились, то только консервативные в большей степени в рамках компетенции участковых педиатров. Снижение слуха родители заметили после 4 лет у 16 пациентов (80%), при одностороннем поражении уха данная жалоба проявилась значительно позже. Период наблюдений с момента обращений составил от 4 до 7 лет. 40% пациентов (n=8) предъявляли жалобы на двустороннее или одностороннее снижение слуха, логопедические проблемы и задержку речевого развития в дошкольном периоде; 45% детей (n=9) имели в анамнезе гнойные отиты, 75% детей (n=15) - частые синуситы, 55% детей (n=11) - ЭСО. Распределение по гендерному различию и типам расщелин нёба представлено в таблице 28. Средний возраст составил 9,1 лет (от 5 до 14 лет).

Таблица 28.

Пациенты III группы.

	Правосторонняя СРН	Левосторонняя СРН	Двусторонняя СРН	ИРН	Итого
Девочки	2	2	1	5	10 (50%)
Мальчики	2	4	2	2	10 (50%)
Всего:	4	6	3	7	20 (100%)

Все пациенты перенесли в анамнезе уранопластику (УП): 85% пациентов (n=17) в возрасте от 1 до 2 лет, 15% (n=3) - в возрасте от 2 до 3 лет, симультанная аденотомия выполнена в 75% случаев (n=14). Хейлопластику перенесло 13 пациентов (75%) с СРН в возрасте 4-7 месяцев, 2 пациента дополнительно

перенесли фарингопластику (10%). 2 пациентов (10%) в анамнезе имели операции по поводу врожденного порока сердца (ВПС) и длительное зондовое питание, у 1 пациента (5%) - брат-близнец имел ИРН.

7.2. Результаты осмотра ЛОР-органов у пациентов III группы При первичном обращении пациентов III группы в клинику выявлены следующие изменения в ЛОР-органах: искривление носовой перегородки в 85% случаев (n=17), гипертрофия тубарных валиков в 15% (n=3), гипертрофия нижних носовых раковин 40% (n=8), сужение носоглоточных устьев СТ в 60% (n=12), из них в 20% случаев (n=4) устья СТ плохо идентифицируются даже при осмотре 30 град. эндоскопом; у 20% (n=4) отмечено зияние СТ, у 1 пациента диагностирован рубец в области правого устья СТ. УП состоятельна у всех пациентов и рубец на нёбе малозаметный (рисунок 30).



Рисунок 30. Вид нёба через 4 года после УП у пациента П. с левосторонней СРН

Результаты эндоскопического осмотра полости носа и носоглотки у пациентов III группы представлены в таблице 29.

Таблица 29.

Эндоскопические находки полости носа и носоглотки у пациентов III группы

Эндоскопические находки	Количество пациентов
СТ справа закрыта рубцом	1
СТ зияют	4
Гипертрофия трубных валиков	3
Устье СТ сужено, плохо идентифицируется	12
Устье СТ визуально в норме	3
Аденоиды 2 степени + Гипертрофия небных миндалин (n=1)	6
Искривление носовой перегородки	17
Укороченное небо	1
Синехии левой половины носа	1

Аудиологические находки и степень снижения слуха на основании сурдологического исследования представлена в таблице 30. 1 пациент (5%) пользуется слуховым аппаратом средней мощности при двусторонней смешанной тугоухости 2 степени.

Таблица 30.

Уровень слуха у пациентов III группы при первичном обращении

Степень снижения слуха у пациентов	AD	AS	Всего ушей (n=40)
Нормальный слух	5 (12,5%)	3 (7,5%)	8 (20%)
Кондуктивная тугоухость 1 степени	9 (22,5%)	12 (30%)	21 (52,5%)
Кондуктивная тугоухость 2 степени	5 (12,5%)	4 (10%)	9 (22,5%)
Смешанная тугоухость 2 степени	1 (2,5%)	1 (2,5%)	2 (5%)
Всего:	20 (50%)	20 (50%)	40 (100%)

При проведении отомикроскопии у пациентов III группы выявлены следующие находки, представленные в таблице 31.

Таблица 31.

Отоскопические находки у пациентов III группы

Отомикроскопия (n=40)	AD	AS
Адгезивный средний отит (РК в натянутой части БП 3 ст., РК в натянутой части БП 5 ст. по Sade, РК в ненатянутой части БП 3 ст по M.Tos и Poulsen)	4 (10%)	3 (7,5%)
ХГСО с грануляциями и холестеатомой в области эпитимпанума	2 (5%)	3 (7,5%)
Мезотимпанит в стадии обострения	0 (0%)	1 (2,5%)
ЭСО в мукозной стадии	8 (20%)	10 (25%)
Нормальная отоскопическая картина	5 (12,5%)	3 (7,5%)
Всего:	20 (50%)	20 (50%)

У пациентов с ЭСО в мукозной стадии (45%) отоскопически выявлялась серая, втянутая, матовая, плотная БП, отсутствовал световой рефлекс, опознавательные знаки сглажены, инъекция сосудов по контуру БП (рисунок 31), при парацентезе БП резко утолщена, отек слизистой БПол и мутный желеобразный крайне вязкий секрет, удалявшийся с трудом отсосом. Хронический адгезивный средний отит (ХАСО) зарегистрирован в 7 ушах (17,5%).



Рисунок 31. ЭСО мукозной стадии у пациента Ф. с ИРН.

Таким образом, пациенты III группы при первичном обращении в нашу клинику к оториноларингологу имели снижение слуха хотя бы на одно ухо (кондуктивную тугоухость 1 или 2 степени и смешанную тугоухость 2 степени) и представляли довольно сложную хирургическую задачу. В 77,5% случаев мы

наблюдали хронические отиты, в том числе ЭСО, ХАСО, ХГСО. Сопутствующая патология ЛОР-органов требовала дополнительной симультанной коррекции.

7.3. Варианты хирургического лечения пациентов III группы

Пациентам III группы проведено следующее лечение:

- 5 пациентов с разными типами СРН и 2 пациента с ИРН перенесли различные варианты санирующих операций с тимпанопластикой 1 или 3 типа на правом (n=4) и левом ухе (n=5). Согласно новой классификации хирургических вмешательств на среднем ухе SAMEO-АТО Международной группы по оценке результатов отологии и Международного консенсуса, мы также рубрифицировали наши операции с учетом данной классификации [213]. Вмешательства подразделялись на:

- Раздельная аттикоантромастоидотомия с сохранением задней стенки (intact canal wall procedure) и тимпанопластикой 3 типа (S1 A4 M2b E2 Oх; A2 T1 Osd) (рисунок 32).



Рисунок 32. Раздельная аттикоантромастоидотомия с сохранением задней стенки на левом ухе у пациента А.

- Аттикоадитоантротомия с тимпанопластикой (S1 A4 M2b E2 Oх; A2 T1 Ost) + одномоментное шунтирование в нижние отделы БП титанового шунта у 1 пациента.

- Аттикотомия с тимпанопластикой (S1 A4 M2a E2 Oх; A2 T1 Oх)

- Радикально-санирующая операция (canal wall down procedure) с тимпанопластикой 3 типа (S1 A4 M2c E2 O1; A2 T2 Osd) (рисунок 33).

При оперативном лечении уха у 3 пациентов в сосцевидном отростке выявлен мукозит с резко утолщенной слизистой, вязким мутным экссудатом и

множественными кистами желто-коричневого цвета.

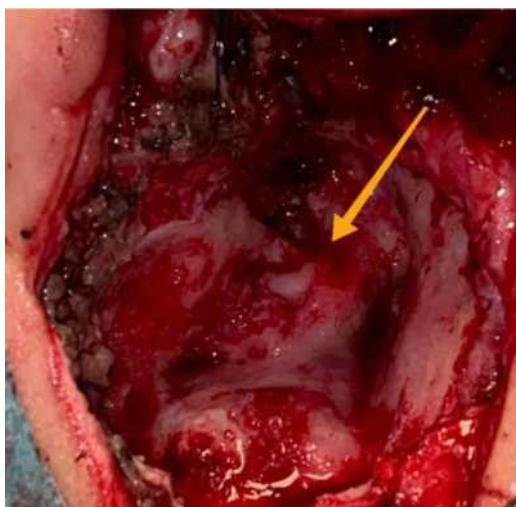


Рисунок 33. Вид послеоперационной полости левого уха пациента А. перед реконструкцией, уровень канала лицевого нерва (стрелка).

У пациентов, которым выполнялась радикально-санирующая операция (canal wall down) с тимпанопластикой 3 типа, реконструкция слуховой цепи проводилась хрящевыми колумеллами на подножную пластинку стремени, ввиду отсутствия последнего. Аттик также реконструировался хрящом, взятым из ушной раковины и наружного слухового прохода, который расширялся за счёт *sacum conchae*. Задняя стенка наружного слухового прохода наращивалась за счёт аутохряща, мастоидопластика выполнялась хрящом, фасцией и/или мышечно-фасциальным лоскутом по Palva, а неотимпанальная мембрана из надкостницы или фасции укреплялась хрящом.

У 1 пациента, перенесшего в 6 месяцев хейлопластику и в 2,5 года уранопластику, левое ухо было разрушено гигантской холестеатомой с деструкцией костных стенок СО, наружного слухового прохода, канала лицевого нерва в мастоидальном и барабанном отделах, горизонтального полукружного канала, костного устья СТ, супралабиринтным распространением холестеатомы (рисунок 34).

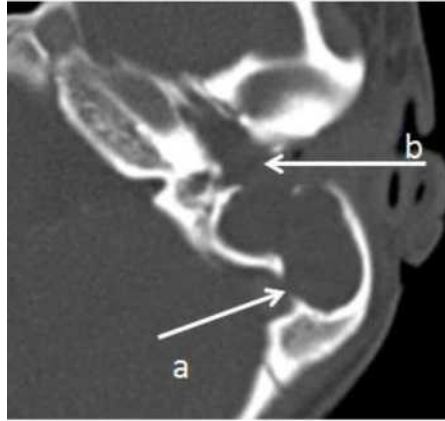


Рисунок 34. МСКТ в аксиальной проекции левой височной кости пациента А. Гигантская холестеатома с разрушением костных стенок СО над сигмовидным синусом (а), тимпанального устья СТ (b).

При ХАСО с глубокими ретракционными карманами при сохранном стремени использовалась техника вытачивания бором под микроскопом из тела наковальни аутопротеза в виде «шляпки» на стремя и им проводилась оссикулопластика (рисунок 35).



Рисунок 35. РК натянутой части БП 5 стадии по Sade с лизисом лентикулярного отростка наковальни и разрушением наковальне-стремennого сочленения левого уха, атрофия БП, кальцинаты её в нижних отделах у пациента К. с двусторонней СРН в анамнезе.

Симультанные вмешательства:

- парциальная эндоскопическая шейверная аденотомия 6 пациентам,
- тонзиллотомия 1 пациенту,
- иссечение рубцов в области правого устья слуховой трубы 1 пациенту,

- иссечение синехий левой половины носа 1 пациенту,
- отсроченное шунтирование ВТ длительного ношения 10 пациентам: справа (n=8), слева (n=10),
- шейверная коррекция тубарных валиков 3 пациентам,
- зондирование хрящевой части СТ специальным пуговчатым зондом с насечками, нанесёнными на зонд с шагом 2 мм, изогнутым под углом 45 градусов, 4 пациентам, так как чётко идентифицировать носоглоточное устье СТ не представлялось возможным (рисунок 36). Зондирование показало проходимость хрящевой части СТ до 18 мм, в её просвете отмечена скудная густая слизь.

У 4 пациентов во время ношения ВТ в течение 2 лет отмечался хотя бы один эпизод ОГСО, все они страдали нёбно-глоточной недостаточностью 1 или 2 степени.



Рисунок 36. Зондирование слуховой трубы

Все оперативные вмешательства, выполненные у пациентов III группы на первичном этапе, представлены в таблице 32. Как видно из таблицы 32, более сложные виды хирургических вмешательств выполнены у пациентов III группы, по сравнению с группами I и II, где проводилась мириготомия или шунтирование на среднем ухе и аденотомия.

Таблица 32.

Оперативные вмешательства, выполненные у пациентов III группы.

Варианты оперативных вмешательств:	Всего:
Санирующие операции с тимпанопластикой 1 или 3 типа справа (n=4), слева (n=5)	9
Парциальная эндоскопическая шейверная аденотомия + тонзиллотомия	7
Отсроченное шунтирование ВТ длительного ношения 10 пациентам: справа (n=8), слева (n=10).	18
Шейверная коррекция тубарных валиков	3
Зондирование хрящевой части СТ	4
Иссечение синехий левой половины носа и рубцов в области правого устья СТ	2

7.4. Результаты хирургических вмешательств у пациентов III группы

После проведенных оперативных вмешательств у 85% пациентов III группы улучшился слух на 10-15 дБ на одном или на оба уха (n=17), у 2 пациентов слух остался стабильным (10%), у 1 пациента в левом ухе наступила глухота (2,5%), так как разрушения холестеатомой среднего уха были катастрофическими для функции слуха. Отмечено разрушение горизонтального и заднего полукружных каналов лабиринта, супралабиринтное распространение холестеатомы, разрушение канала лицевого нерва в мастоидальном и тимпанальном отделах. В послеоперационном периоде у данного пациента отмечался парез лицевого нерва 4 степени по шкале House-Brackmann, который в дальнейшем купировался до 2 степени.

Уровень слуха у пациентов III группы через 6-12 месяцев после оперативных вмешательств отображен в таблице 33.

Таблица 33.

Уровень слуха у пациентов III группы через 6-12 месяцев после оперативных вмешательств

Степень снижения слуха у пациентов (n=40)	AD	AS	Всего ушей
Нормальный слух и сокращение КВР на 10-15 дБ	14 (35%)	14 (35%)	28 (70%)
Кондуктивная тугоухость 1 степени	4 (10%)	4 (10%)	8 (20%)
Кондуктивная тугоухость 2 степени	1 (2,5%)	0	1 (2,5%)
Смешанная тугоухость 2 степени	1 (2,5%)	1 (2,5%)	2 (5%)
Глухота	0	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Всего:	20 (50%)	20 (50%)	40 (100%)

Однако, динамически наблюдая прооперированных пациентов в течение длительного времени (период наблюдений составил от 4 до 7 лет), нами было отмечено, что долгосрочные перспективы улучшения слуха нестабильны. Они имеют флуктуирующий характер и зависят от характера первичных находок в ухе (холестеатома), от частых простудных заболеваний пациента, гнойных отитов на фоне дисфункции СТ. Поэтому в послеоперационном периоде пациентам рекомендуется пользоваться методом аутоинфляции (тренажером для слуховой трубы - АКУПРО) (рисунок 37).



Рисунок 37. Пациент М. с тренажером для СТ

Повторное шунтирование ВТ длительного ношения после экструзии шунтов

и возникновения рецидива ЭСО проведено 2 пациентам.

Через 2-3 года наблюдений ревизионная хирургия потребовалась 5 пациентам (6 операций). На правом ухе проведена радикально-санирующая операция с тимпанопластикой 3 типа 2 пациентам. Один пациент с правосторонней СРН перенес три года назад радикальное вмешательство с тимпанопластикой 3 типа на правом ухе и развилась резидуальная холестеатома. У второго пациента с двусторонней СРН после перенесенного шунтирования через 1,5 года появилась оторрея, некупирующаяся консервативным лечением, и перфорация в эпитимпануме. Проведена ревизия правого уха с аттикоадитоантротомией с одномоментным шунтированием титановым шунтом в передне-нижний квадрант БП (рисунок 38).



Рисунок 38. Состояние после аттикоадитоантротомии с тимпанопластикой на правом ухе и одномоментным шунтированием титановым шунтом, пациент М.

На левом ухе проведена радикально-санирующая операция с тимпанопластикой 3 пациентам. Один пациент с левосторонней СРН перенес течение последних трех лет трижды радикальное вмешательство с тимпанопластикой на левом ухе по поводу обширной холестеатомы с супралабиринтным распространением. В левом ухе развилась глухота. Ревизия правого уха у данного пациента после перенесенной аттикоадитотомии с тимпанопластикой 3 типа выявила тотальный фиброз БПол и ухудшение слуха по кондуктивному типу до 2 степени. Второму пациенту с правосторонней СРН после

перенесенной раздельной аттикоадитоантротомии через 3 года выполнена ревизия уха с радикально-санирующей операцией и тимпанопластикой 3 типа в связи с резидуальной стеющей холестеатомой, разрушившей полностью стремя и распространявшейся в сосцевидный отросток. Третьему пациенту с двусторонней смешанной тугоухостью 2 степени и ИРН с нёбно-глоточной недостаточностью 2 степени, через 1,5 года после шунтирования и экстружии шунтов проведена ревизия БПол с аттикоадитотомией и тимпанопластикой 4 типа (S1 A4 M2a E2 Ох - A1 T2 Ох) и одномоментным шунтированием ВТ длительного ношения. Операционные находки выявили тотальный фиброз БПол, щелевидный антрум и полный лизис стремени.

Исходя из полученных данных, мы наблюдали чаще серьёзные поражения среднего уха у пациентов со сквозной формой расщелины нёба.

Через 3-4 года после первичного вмешательства мы оценили уровень слуха у пациентов III группы (таблица 34).

Таблица 34.

Уровень слуха у пациентов III группы через 3-4 года после оперативных вмешательств на среднем ухе

Степень снижения слуха у пациентов (n=40)	AD	AS	Всего ушей
Нормальный слух от 10 до 25 дБ	12 (30%)	11 (27,5%)	23 (57,5%)
Кондуктивная тугоухость 1 степени	5 (12,5%)	7 (17,5%)	12 (30%)
Кондуктивная тугоухость 2 степени	2 (5%)	0	2 (5%)
Смешанная тугоухость 2 степени	1 (2,5%)	1 (2,5%)	2 (5%)
Глухота	0	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Всего:	20 (50%)	20 (50%)	40 (100%)

Динамика слуха пациентов III группы в период наблюдений за 3-4 года представлена на рисунке 39.

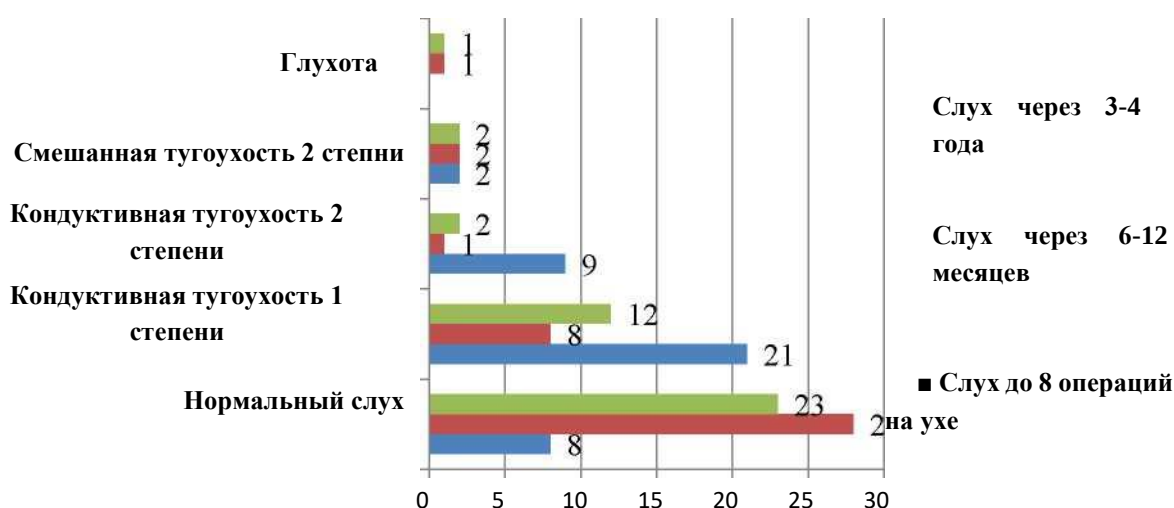


Рисунок 39. Динамика слуха пациентов III группы после проведения операций на среднем ухе

В таблице 35 представлена отоскопическая картина у пациентов III группы через 3-4 года наблюдений.

Таблица 35.

Отоскопическая картина у пациентов III группы через 3-4 года наблюдений

Отосмикроскопия:	AD	AS	Всего (n=40)
Нормальная отоскопическая картина	7 (17,5%)	6 (15%)	13 (32,5%)
Кальцинаты на БП, явления мирингосклероза	5 (12,5%)	3 (7,5%)	8 (20%)
Состояние после шунтирования и тимпаноластики	7 (17,5%)	5 (12,5%)	12 (30%)
Тотальный фиброз среднего уха	2 (10%)	1 (2,5%)	3 (7,5%)
Адгезивный средний отит	1 (2,5%)	1 (2,5%)	2 (5%)
Хронический мезотимпанит	0	4 (10%)	4 (10%)
Большая послеоперационная полость с неполной эпидермизацией	0	1 (2,5%)	1 (2,5%)

Как видно из представленной таблицы 35, у пациентов после частых ОГСО и длительного шунтирования наблюдались явления мирингосклероза в 20% случаев. Хронический мезотимпанит сформировался в 10% случаев в результате частых обострений гнойного среднего отита, от длительного ношения ВТ, выраженной дисфункции СТ и НГН. При НГН 2 степени и дисфункции СТ мы не стремимся быстро закрыть перфорацию БП, которая выполняет роль шунта, так как риск

реперфорации очень высок.

7.5. Клинический пример

Пациентка К. в возрасте 1 г. 5 месяцев поступила в клинику с двусторонней СРН на плановую УП, анамнезе перенесла хейлопластику. Ширина расщелины нёба у основания составляла 2 см, укороченный сошник по средней линии, в носоглотке - аденоиды 2 степени. В мазках из носа и ротоглотки высевались *S. oralis* 10^3 и *S. pyogenes* 10^4 , которые мы классифицировали как дисбиоз 2 степени. При отомикроскопии матовая, серая и втянутая БП с инъекцией сосудов с обеих сторон, отсутствие светового рефлекса. По данным сурдологического исследования: акустические рефлексы не вызываются, ТГ правого уха тип В, слева - тип С. Выполнена УП, симультанно дополнена аденотомией и парацентезом БП. Шунтирование не проводилось, так как жидкого секрета получено из БПол крайне мало. Гистологическое исследование аденоида выявило признаки хронического воспаления в виде очагового фиброза стромы, повреждения эпителия с участками некроза, большие герменативные центры. В ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде у пациентки отитов не наблюдалось, явления НГН при проведении консервативного лечения рубцовой деформации нёба купировались. Через 4 года по данным сурдологического обследования слух в норме, при отомикроскопии БП серая, чуть втянутая, опознавательные знаки чёткие.

Пациент М. с правосторонней СРН поступил в клинику в возрасте 2 лет на плановую УП, в анамнезе перенес хейлопластику. Ширина расщелины нёба у основания составляла 1,5 см, небольшое уплощение крыла носа на стороне расщелины, при фиброриноскопии искривление носовой перегородки влево в средних и задних отделах, в носоглотке аденоиды 2 степени, сужение устьев СТ. В мазках из носа и ротоглотки высевались *S. pyogenes* 10^7 и *Haemophilus parainfluenzae* 10^6 , наличие данных микробов мы рубрифицировали как дисбиоз 3 степени. Отомикроскопическая и сурдологическая картина была аналогична пациентки К. Выполнена УП, симультанно дополнена аденотомией и шунтированием БП титановыми ВТ, так как полученный в большом количестве секрет был крайне вязким и мутным. Гистологическое исследование аденоидов также выявило

наличие хронического воспаления. Через 6 месяцев после УП произошла экструзия шунтов и возникновение рецидива ЭСО с обеих сторон. Проведено повторное шунтирование ВТ длительного ношения. Через 2 года на фоне НГН 1 степени, которая сопровождалась попаданием жидкости в нос при её приеме, произошла вновь экструзия шунтов, рецидив ЭСО, третье шунтирование ВТ длительного ношения обеих ушей. Через 4 года после УП при отомикроскопии БП серые, отмечаются явления мирингосклероза, кальцинаты вокруг ВТ, атрофия БП и КТ1 степени на правом ухе.

Длительное динамическое наблюдение за пациентами с ВРН с учётом всех данных с использованием разработанного алгоритма (рисунок 41), позволяет прогнозировать и профилактировать в будущем последствия ЭСО.

Таким образом, пациенты III группы в анамнезе имели более серьезные проблемы со средним ухом, чем пациенты I и II групп. Пациенты III группы представляли сложную хирургическую задачу в связи с формированием ЭСО с дегенеративными изменениями, ХАСО и ХГСО (мезотимпанита, эпитимпанита). Из 20 пациентов III группы (n=40 ушей) в 32,5% случаев при первичном обращении наблюдался хронический отит, в 47,5% - ЭСО в мукозной стадии, нормальная отоскопическая картина в 20% случаев (связано с односторонним поражением среднего уха).

Проведено 9 saniрующих операций с тимпанопластикой, 18 шунтирований ВТ длительного ношения, 16 симультанных вмешательств. Через 2-3 года повторное шунтирование ВТ длительного ношения после экструзии шунтов и возникновения рецидива ЭСО проведено 2 пациентам, а ревизионная хирургия потребовалась 5 пациентам (6 операций), что диктует необходимость длительного наблюдения за пациентами с ВРН и оториноларингологом и сурдологом. Позднее обращение пациентов с отсроченными осложнениями в среднем ухе после УП приводит к уменьшению перспектив улучшения слуха.

7.6. Сравнение катamnестических наблюдений отологических результатов и хирургического лечения пациентов трёх групп

Нами был выполнен анализ факторов у пациентов I, II и III групп, которые

могли повлиять на отоларингологические результаты. В частности, был выполнен анализ наличия аденоидитов, которая проводилась симультанно с УП в зависимости от группы (таблица 36, рисунок 40).

Таблица 36.

Анализ наличия симультанной аденоидитов при УП в зависимости от группы

Показатель	Категории	Группа		Р
		I, II группы	III группа	
Аденоидит при уранопластике	Отсутствие	3 (3,8%)	6 (30,0%)	0,001*
	Наличие	77 (96,2%)	14 (70,0%)	

* - $p < 0,001$

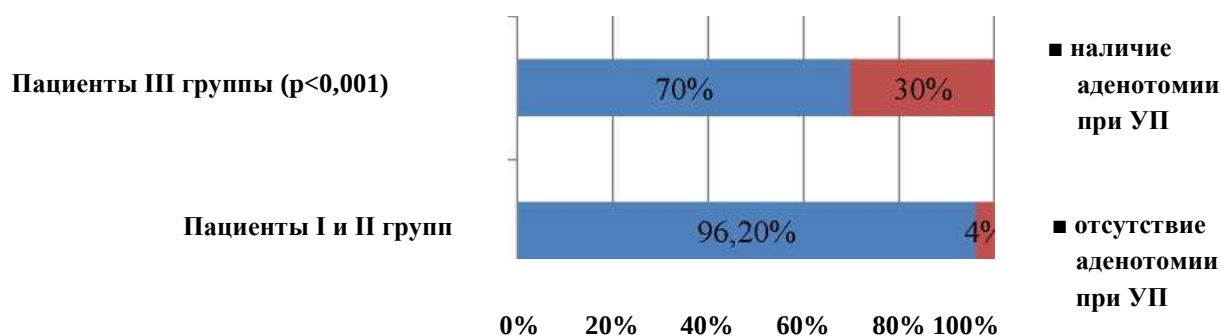


Рисунок 40. Анализ наличия аденоидитов при уранопластике в анамнезе в зависимости от группы

Исходя из полученных данных при сравнении наличия аденоидитов при уранопластике в анамнезе в зависимости от группы, нами были установлены статистически значимые различия ($p = 0,001$). Связь хронического аденоидита с ЭСО с морфологической точки зрения нами освещено в главе 4. Непроведение ранних симультанных вмешательств на носоглотке во время УП могло усугублять течение ЭСО и поддерживать ХГСО на протяжении жизни ребёнка.

Первичной хирургической коррекции ЭСО у пациентов III группы не проводилось до обращения в нашу клинику, пациенты получали лечение только консервативное по месту жительства и наблюдение сурдолога. В соответствии с данным обстоятельством, при анализе наличия хирургической коррекции ЭСО (шунт или парацентез) в анамнезе в зависимости от группы, были выявлены существенные различия ($p < 0,001$).

Нами был проведен сравнительный анализ отоскопической картины пациентов I, II и III групп через 3-4 года в зависимости от группы (таблица 37 и 38).

Таблица 37.

Анализ отоскопической картины пациентов I, II и III групп через 3-4 года в зависимости от группы

Показатели	Категории	Группа		p
		I, II группы	III группа	
РК натянутой части БП 3 ст. (AD)	Отсутствие	76 (95,0)	19 (95,0)	1,000
	Наличие	4 (5,0)	1 (5,0)	
РК натянутой части БП 3 ст. (AS)	Отсутствие	75 (93,8)	19 (95,0)	0,752
	Наличие	5 (6,2)	1 (5,0)	
РК натянутой части БП 5 ст. (AS)	Отсутствие	79 (98,8)	20 (100,0)	0,451
	Наличие	1 (1,2)	0 (0,0)	
мезотимпанит (AD)	Отсутствие	78 (97,5)	20 (100,0)	0,858
	Наличие	2 (2,5)	0 (0,0)	
мезотимпанит (AS)	Отсутствие	79 (98,8)	16 (80,0)	0,004*
	Наличие	1 (1,2)	4 (20,0)	

* - $p < 0,05$

Согласно полученным данным таблиц 37 и 38 при сопоставлении клинических исходов, таких как наличия ХГСО-мезотимпанита слева, фиброза среднего уха справа, неотимпанальной мембраны в правом и левом ухе в зависимости от группы, были выявлены статистически значимые различия ($p=0,004$, $p=0,049$, $p<0,001$, $p=0,004$ соответственно). Как видно из таблиц, наиболее сложные виды отохирургических вмешательств были выполнены у детей третьей группы в связи с более тяжелыми поражениями среднего уха.

Таблица 38.

Исходы после оперативных вмешательств пациентов I, II и III групп через 3-4 года
в зависимости от группы (продолжение)

Показатели	Категории	Группа		p
		I, II группы	III группа	
фиброз среднего уха AD	Отсутствие	80 (100,0)	18 (90,0)	0,049*
	Наличие	0 (0,0)	2 (10,0)	
фиброз среднего уха AS	Отсутствие	80 (100,0)	19 (95,0)	0,451
	Наличие	0 (0,0)	1 (5,0)	
состояние после ТП (AD)	Отсутствие	80 (100,0)	14 (70,0)	< 0,001*
	Наличие	0 (0,0)	6 (30,0)	
состояние после ТП (AS)	Отсутствие	79 (98,8)	16 (80,0)	0,004*
	Наличие	1 (1,2)	4 (20,0)	
Длительное ношение шунта AD	Отсутствие	72 (90,0)	16 (80,0)	0,397
	Наличие	8 (10,0)	4 (20,0)	
Длительное ношение шунта AS	Отсутствие	72 (90,0)	17 (85,0)	0,811
	Наличие	8 (10,0)	3 (15,0)	

* - $p < 0,05$

При сопоставлении отоскопии в зависимости от исследуемых групп наличия мирингосклероза правой и левой БП, нормального состояния БП с обеих сторон, хронического адгезивного среднего отита (ХАСО) с РК 3 степени в натянутой части БП по Sade в, РК 5 степени в натянутой части БП по Sade, мезотимпанита, фиброза среднего уха слева, длительного ношения ВТ в правом и левом ухе нам не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,067$, $p=0,325$, $p=0,146$, $p=0,117$, $p=0,941$, $p=0,939$, $p=1,000$, $p=0,752$, $p=0,451$, $p=0,858$, $p=0,451$, $p=0,397$, $p=0,811$ соответственно).

Несмотря, что статистической достоверности вышеуказанных признаков не выявлено, данные показатели свидетельствуют о высокой частоте появления мирингосклероза вследствие длительного влияния инородного тела на БП, атрофии БП и появлению глубоких ретракционных карманов как следствие длительного шунтирования или персистирующего отрицательного давления в среднем ухе и

длительности дисфункции СТ, обусловленной врожденной расщелиной нёба.

Нами был проведен анализ аудиологических результатов через 4 года у всех пациентов в зависимости от группы.

Таблица 40.

Анализ аудиологических результатов в зависимости от группы через 4 года

Показатели	Категории	Группа		p
		1-2 группы	3 группа	
Нормальный слух (AD)	Отсутствие	19 (23,8)	9 (45,0)	0,106
	Наличие	61 (76,2)	11 (55,0)	
Нормальный слух (AS)	Отсутствие	19 (23,8)	10 (50,0)	0,041*
	Наличие	61 (76,2)	10 (50,0)	
СНТ 2 ст. с обеих сторон	Отсутствие	79 (98,8)	18 (90,0)	0,187
	Наличие	1 (1,2)	2 (10,0)	
КТ 1 ст. (AD)	Отсутствие	76 (95,0)	15 (75,0)	0,018*
	Наличие	4 (5,0)	5 (25,0)	
КТ 1 ст. (AS)	Отсутствие	79 (98,8)	13 (65,0)	< 0,001*
	Наличие	1 (1,2)	7 (35,0)	
КТ 2 ст. (AS)	Отсутствие	79 (98,8)	20 (100,0)	0,451
	Наличие	1 (1,2)	0 (0,0)	
КТ 2 ст. (AD)	Отсутствие	80 (100,0)	18 (90,0)	0,049*
	Наличие	0 (0,0)	2 (10,0)	

* - $p < 0,05$

Нормальный слух на левом ухе достоверно чаще наблюдался у пациентов I и II групп ($p=0,041$). Кондуктивная тугоухость (КТ) 1 степени в обоих ушах и КТ 2 степени справа в зависимости от группы достоверно чаще наблюдалась у пациентов III группы ($p=0,018$, $p<0,001$, $p=0,049$ соответственно). При анализе нормального слуха в правом ухе, наличия сенсоневральной тугоухости (СНТ) 2 степени с обеих сторон, КТ 2 степени в левом ухе в зависимости от группы, не удалось установить статистически значимых различий ($p=0,106$, $p=0,187$, $p=0,451$ соответственно).

Как видно из представленной таблицы 40, что худшие аудиологические результаты мы наблюдали у пациентов III группы, так как поражение среднего уха

при первичном обследовании данных пациентов было более значимым.

При оценке возникновения КТ 1 степени в зависимости от наличия или отсутствия гнойных отитов в анамнезе у пациентов всех групп были установлены статистически значимые различия ($p=0,01$).

При анализе появления хронического мезотимпанита в зависимости от наличия гнойных отитов в анамнезе у пациентов I, II, III групп, также были установлены статистически значимые различия ($p=0,021$). Безусловно, фактор воспаления в среднем ухе способствовал образованию стойкой перфорации в БП.

Учитывая вышеизложенное, на основании нашего анализа выявлено:

1. Пациентам III группы были выполнены более сложные хирургические вмешательства на среднем ухе по сравнению с пациентами I и II групп, а также по показаниям симультанные операции на носоглотке (глоточной и нёбных миндалинах, тубарных валиках, устье СТ), полости носа. При сопоставлении клинических исходов, таких как наличия ХГСО-мезотимпанита в левом ухе, фиброза среднего правого уха, проведения тимпаноластики с обеих сторон в зависимости от группы, были выявлены статистически значимые различия ($p=0,004$, $p=0,049$, $p<0,001$, $p=0,004$ соответственно).

2. Пациентам I и II групп достоверно чаще проводилась симультанная аденотомия ($p=0,001$), а пациентам III группы не проводилась хирургическое лечение ЭСО в анамнезе.

3. Нормальный слух на левом ухе достоверно чаще наблюдался у пациентов I и II групп ($p=0,041$). КТ 1 степени в обоих ушах и КТ 2 степени справа в зависимости от группы достоверно чаще наблюдалась у пациентов III группы ($p=0,018$, $p<0,001$, $p=0,049$ соответственно).

4. Наличие частых гнойных средних отитов способствовали появлению КТ 1 степени у пациентов I, II, III групп ($p=0,01$) и хронического мезотимпанита ($p=0,021$).

Заключение

ВРН - сложные аномалии развития, которые требуют значительных усилий для коррекции порока не только челюстнолицевых хирургов, но и оториноларинголога, сурдолога, логопеда. Успех в реабилитации таких детей зависит от мультидисциплинарного подхода специалистов разного профиля и симультанных операций для быстрого достижения лучшего качества жизни таких пациентов.

Обследование функции среднего уха у сурдолога и оториноларинголога не только в декретируемые сроки, но и перед различными этапами хирургического лечения (хейлопластики, уранопластики, альвеолопластики) - обязательны. Реализация принципа симультанности во время уранопластики при выявлении ЭСО, а также проведение парциальной аденотомии улучшает качество жизни пациента, слуха, речи, сокращает количество анестезиологических пособий, а динамическое наблюдение сурдологом и оториноларингологом позволяет вовремя заподозрить развитие осложнений.

Наше исследование выполнено на анализе результатов лечения 100 пациентов с ВРН. В I группу включены 40 пациентов с ИРН, которые поступали в стационар на плановую УП, во II группу вошли 40 пациентов с односторонней или двусторонней СРН, которые поступали в стационар на плановую УП. III группу составили 20 пациентов с разными формами расщелин, которые перенесли в анамнезе УП, но не получили хирургическое лечение на среднем ухе и/или носоглотке и в отдаленном периоде имели разные формы хронического среднего отита. 2 группы контроля: для сравнительного анализа гистологических препаратов - 36 пациентов с патологией глоточной миндалины без ВРН (контрольная группа № 1), для сравнительного анализа цефалометрических показателей носоглотки при проведении МСКТ головы - 21 пациент без ВРН (контрольная группа № 2).

Между пациентами I и II групп не установлено статистически значимых различий по возрасту на момент УП, по клиническим симптомам, таким как затруднение носового дыхания, задержка речевого развития, по распределению по

типам ТГ, по частоте сопутствующих и перенесенных заболеваний, по частоте аденомий и по степени выраженности аденоидов, по состоянию устья СТ, по восстановлению слуха и речи в зависимости от типа расщелины после проведенного комплексного лечения. По гендерному признаку отмечались различия ($p=0,025$) в группе с СРН: доля мальчиков была выше, что соответствует данным литературы [92]. Отмечена достоверная разница, приближающаяся к критической ($p=0,052$), по частоте возникновения ЭСО в зависимости от формы ВРН, а также достоверное увеличение ТГ типа С при двусторонней СРН ($p<0,05$). На основании динамического наблюдения за больными в послеоперационном периоде выявлены статистически значимые различия частоты как ЭСО, так и гнойных отитов после удаления шунтов в зависимости от наличия или отсутствия признака НГН ($p=0,004$ и $p=0,001$, соответственно), что обуславливает необходимость длительной вентиляции полостей среднего уха. Установлена обратная корреляционная связь слабой тесноты между сроками проведения УП и массой тела при рождении (r Спирмена составил $-0,247$, $p=0,027$).

Проведенное нами углубленное гистологическое исследование аденоидной ткани, удаленной симультанно во время УП у пациентов с разными типами расщелин, показало статистически достоверные различия по многим гистологическим признакам по сравнению с контрольной группой №1 без ВРН. Так, у пациентов с ВРН достоверно чаще мы наблюдали в гистологических препаратах повреждение покровного эпителия аденоида ($p<0,01$), тотальную метаплазию эпителия ($p<0,05$), инфильтрацию стромы аденоида нейтрофилами ($p<0,05$) и макрофагами ($p<0,001$), эктопированные слюнные железы ($p<0,05$), увеличение частоты выявления больших герминативных центров ($p<0,05$) и реципрокное снижение частоты малых реактивных центров ($p<0,05$). Идентичность слизистой, выстилающей хрящевую часть СТ и респираторного эпителия носоглотки, позволяет экстраполировать выявленные морфологические изменения на слизистую области глоточного устья СТ, что объясняет снижение секреторной и транспортной функции эпителия в самой СТ и является одним из механизмов развития ЭСО. Увеличение в препаратах крупноочагового фиброза ($p=0,089$) и

появление очагов склероза ($p=1,0$) в более ранней возрастной группе пациентов с ВРН, мы оцениваем как дополнительное отображение длительного персистирующего воспаления в глоточной миндалине. ЭСО в группе детей с ВРН встречались достоверно чаще, чем без ВРН ($p=0,005$). Взаимосвязь средней силы (значение V Крамера=0,299) между таким морфологическим признаком как тотальная метаплазия эпителия глоточной миндалины и наличие ЭСО указывает идентичность персистирующего воспаления в носоглотке, устье СТ и полостях среднего уха. Ранние инволютивные изменения аденоида у пациентов с ВРН демонстрируют целесообразность раннего удаления хронического очага инфекции в носоглотке с дренированием полостей среднего уха во время проведения УП.

Нами показано, что наличие расщелины неба с позиции микробиологии означает объединение биотопов полости носа, носоглотки, ротоглотки в один (единый) биотоп. В мазках у детей с ВРН, выявлена высокая частота дисбиоза 2 и 3 степени в полости носа (63,75%) и ротоглотки (62,5%). Закономерное исчезновение в мазках у пациентов с ВРН «традиционного» для бактериальных ОРЗ возбудителя *S.pneumoniae*, сопровождается замещением грамотрицательной флорой. Колонизация грамотрицательной флоры у пациентов обеих групп свидетельствует о формировании субкомпенсированного дисбиоза слизистых и хронического аденоидита [98; 100; 121; 134; 183]. Отмечается увеличение количества микробных ассоциаций в полости носа (36,25%) и полости ротоглотки (31,25%), которые взаимоусиливают патогенные свойства ассоциантов и формируют биопленки, что затрудняет эрадикацию патогенной микрофлоры при антибиотикотерапии. Выделение наряду с патогенными бактериями грибов рода *Candida spp.* усугубляет дисбиоз слизистых и оказывает местное иммуносупрессивное действие [115]. В нашем исследовании отмечена связь средней силы (V Крамера=0,289, $p=0,01$) между наличием грибковых ассоциаций в посевах и формированием в будущем мезотимпанита. Отмечена связь между выявленным до УП дисбиозом 3 степени слизистых и появлением ОГСО у пациентов в течение 2-3 месяцев после УП. В 2 раза чаще встречались ОГСО при наличии первично выявленного дисбиоза 3 степени в носовой полости - 13,5% и ротоглотки - в 14,0% случаев. Высокая

степень дисбиоза слизистых перед УП с преобладанием грамотрицательной микрофлоры в отдаленном периоде способствует формированию изменений в среднем ухе ретракционного типа ($p=0,058$), а также при отсутствии грамположительной микрофлоры в посевах из ротоглотки ($p=0,043$, связь средней силы V Крамера= $0,226$).

Рубрификация результатов микробиологического исследования с позиции главного фактора антибиотикорезистентности - продукции Р-лактамаз показала высокую частоту выявления «Р-лактамазопродуцентов» среди культуральнопозитивных пациентов (91,9%, $p<0,05$).

При выявлении хронического ЭСО рентгенологическая картина обусловлена длительным отрицательным давлением в полостях среднего уха. Блок эпитимпанальной диафрагмы среднего уха экссудатом, отеком, ретракциями или спайками, несостоятельность аэродинамических путей препятствуют вентиляции воздуха из БПол в СО, угнетает газообмен в СО. Снижение ретротимпанального воздушного пространства при ЭСО с блоком устья СТ создают предпосылки для втяжения костных стенок СО, уменьшая его размеры в длину, ширину и глубину. В нашем исследовании отмечается статистически достоверное изменение цефалометрических показателей носоглотки в сторону увеличения ширины ($p<0,05$) и уменьшения передне-заднего размеров ($p<0,05$) у пациентов с ВРН по сравнению с детьми без ВРН. Данные показатели свидетельствуют об изменении топографии СТ, её устья и пространственной ориентации *m. tensor veli palatini*, *m. levator veli palatini*, *m. palatopharyngeus* и являются дополнительными анатомическими предпосылками для развития ЭСО.

Пациентам III группы в 70% случаев была выполнена симультанная аденотомия на этапе УП, в то время как пациентам I и II групп данная операция проводилась достоверно чаще ($p=0,001$). Однако отсутствие хирургического лечения ЭСО на среднем ухе на этапе УП ($p<0,001$) и отсутствие динамического наблюдения у оториноларинголога после УП привело к более серьезным изменениям в среднем ухе. Пациентам III группы были выполнены более сложные хирургические вмешательства на среднем ухе по сравнению с пациентами I и II

групп. При сопоставлении клинических исходов, таких как наличия хронического мезотимпанита слева, фиброза среднего уха справа, состояния после тимпаноластики в правом и левом ухе между пациентами I, II групп и пациентами III группы, были выявлены статистически значимые различия ($p=0,004$, $p=0,049$, $p<0,001$, $p=0,004$ соответственно). Нормальный слух в анамнезе достоверно чаще наблюдался у пациентов I и II групп ($p=0,041$), а кондуктивная тугоухость на оба уха 1 степени и 2 степени на правом ухе достоверно чаще наблюдалась у пациентов III группы ($p=0,018$, $p<0,001$, $p=0,049$ соответственно). У пациентов I, II, III групп, переносивших более 2-3 раз гнойные средние отиты за период наблюдения после УП, появлялась КТ 1 степени ($p=0,01$) и хронический мезотимпанит ($p=0,021$).

Отдаленные последствия ЭСО без хирургического лечения на ранних этапах и возникновение частых гнойных средних отитов указывают на высокий риск возникновения ХГСО, в том числе и с холестеатомой, что согласуется с данными литературы. Разработанный оптимизированный комплексный алгоритм ведения пациентов с ВРН, находящихся в группе риска по возникновению ЭСО и ХГСО, требует мультидисциплинарного подхода. Настоящий алгоритм учитывает анатомические особенности областей, сопряженных с расщелиной нёба, характер и количество полученного экссудата при проведении миринготомии, необходимость длительной вентиляции полостей среднего уха при рецидивах ЭСО, бактериологические риски инфекции области операционных вмешательств, стратегию антибиотикопрофилактики и последующую антибиотикотерапию данные анамнеза, динамическое наблюдение у сурдолога и ЛОР-врача. Своевременное проведение симультанных вмешательств на этапе уранопластики и длительное динамическое наблюдение за пациентами с ВРН, согласно оптимизированному комплексному алгоритму, позволяет улучшить отологические результаты и снизить количество слухоулучшающих операций в будущем и уменьшить финансовые затраты страховых компаний. Проведенные реконструктивные операции на среднем ухе с одновременной санацией предотвращают внутричерепные осложнения и позволяют улучшить слух у пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Выявлены инволютивные гистоморфологические изменения глоточной миндалины у пациентов вне зависимости от формы расщелины, появляющиеся в более раннем возрасте ($Me = 23$ месяца), чем в группе контроля № 1. Такие изменения, как: повреждение реснитчатого эпителия ($p < 0,01$), тотальная метаплазия эпителия ($p < 0,05$), инфильтрация стромы нейтрофилами ($p < 0,05$) и макрофагами ($p < 0,001$), крупноочаговый фиброз ($p = 0,089$), увеличение количества больших герминативных центров ($p < 0,05$) и реципрокное уменьшение малых герминативных центров ($p < 0,05$) свидетельствует в пользу хронического аденоидита. Идентичность слизистой, выстилающей слуховую трубу и эпителия носоглотки, позволяет экстраполировать выявленные изменения на слизистую оболочку области глоточного устья слуховой трубы, объясняет снижение мукоцилиарного транспорта в ней и является одним из механизмов развития экссудативного среднего отита. Отмечена взаимосвязь средней силы V Крамера $= 0,299$ между наличием экссудативного среднего отита и тотальной метаплазией эпителия аденоида, обуславливающая целесообразность ранних симультанных вмешательств.

2. Факт наличия врожденной расщелины нёба с позиции микробиологии означает объединение биотопов полости носа, ротоглотки в единый биотоп ($p > 0,05$). У пациентов с расщелинами нёба преобладают в анализах бактерии-«ф-лактамазопродуценты» ($p < 0,05$). Наличие копатогенного альянса патобионтов с грибами рода *Candida spp.* позволяет прогнозировать формирование перфораций барабанной перепонки в отдаленном периоде ($p = 0,01$, связь средней силы V Крамера $= 0,289$). Отмечена связь в отдаленном периоде между появлением ретракционных карманов в натянутой части барабанной перепонки и наличием грамотрицательной микрофлоры в мазках из полости носа ($p = 0,058$), и при отсутствии грамположительной микрофлоры в посевах из ротоглотки ($p = 0,043$, связь средней силы V Крамера $= 0,226$).

3. Во всех возрастных группах у пациентов с врожденными расщелинами нёба наблюдались увеличение ширины и уменьшение передне-заднего размера

носоглотки в возрасте 4-6 лет ($p=0,025$, $p=0,034$ соответственно), 7-10 лет ($p=0,02$, $p=0,029$ соответственно) и 11-14 лет ($p=0,019$, $p=0,041$ соответственно) в отличие от контрольной группы № 2. Изменение ширины и передне-заднего размера носоглотки у пациентов с расщелинами нёба свидетельствует об изменении топографии слуховой трубы и пространственной ориентации мышц неба.

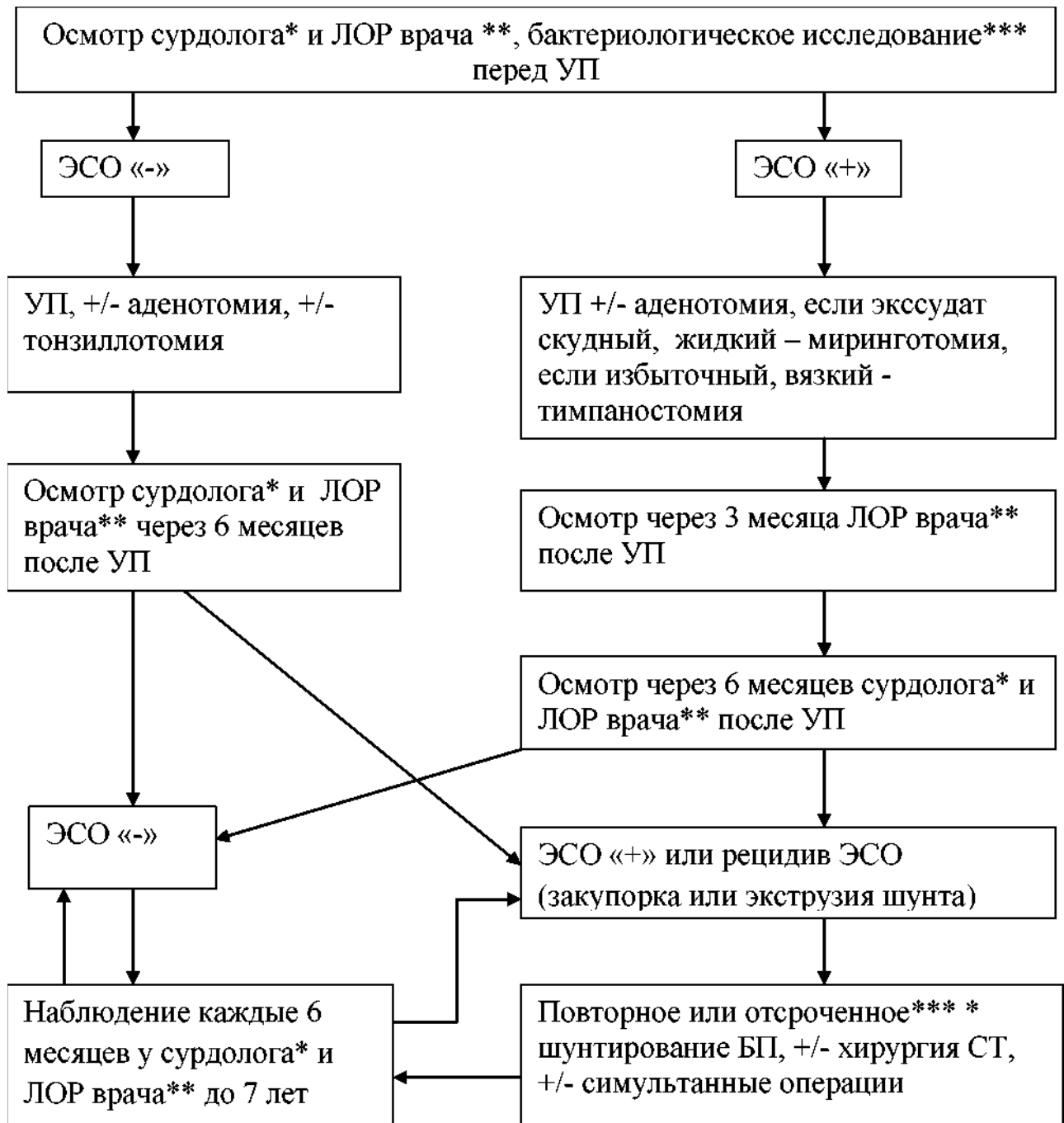
4. Пациентам с врожденными расщелинами нёба, которым не были проведены симультанные вмешательства на среднем ухе на этапе уранопластики, в катамнезе выполнены более сложные хирургические вмешательства. При сравнительном катамнестическом анализе клинических исходов, таких как фиброз среднего уха, хронические отиты, потребовавшие реконструктивных операций, были выявлены статистически значимые различия по сравнению с пациентами, имевшими симультанные вмешательства при уранопластике ($p=0,049$, $p=0,004$, $p<0,001$, $p=0,004$ соответственно). Акустические результаты у пациентов III группы также хуже: тугоухость по кондуктивному типу 1 степени на оба уха и 2 степени справа наблюдались достоверно чаще ($p=0,018$, $p<0,001$, $p=0,049$ соответственно).

5. Разработан оптимальный комплексный алгоритм лечебно-диагностических мероприятий на среднем ухе и носоглотке до и после уранопластики.

Практические рекомендации.

На этапе подготовки к УП всем пациентам обязательно проведение микробиологического обследования для определения тактики предоперационной антибиотикопрофилактики и последующей антибиотикотерапии. Хирургическое лечение по закрытию нёба должно включать одномоментное лечение ЭСО (шунтирование или парацентез БП) и парциальную аденотомию при гипертрофии аденоидов (+/-тонзиллотомия). Рекомендовано проведение отсроченного шунтирования БПол при возникновении ЭСО на этапе консервативного лечения рубцовой деформации нёба после проведения УП.

Динамическое наблюдение оториноларингологом вне зависимости от выявления ЭСО рекомендовано проводить 1 раз в 6 месяцев, в случае экструзии шунта или возникновения ОГСО наблюдение проводится оториноларингологом и сурдологом 1 раз в 3 месяца.



* Комплексный осмотр сурдолога

** Осмотр ЛОР врача с отомикроскопией и (фибро)эндоскопией полости носа и носоглотки

*** Бактериологическое исследование на микрофлору из носа и ротоглотки с определением чувствительности к антибиотикам для рациональной антибиотикопрофилактики и последующей АБТ.

**** Отсроченное шунтирование БП, если в анамнезе не было ЭСО

Рисунок 41. Алгоритм лечебно-диагностических мероприятий на среднем ухе и носоглотке у детей с ВРН.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ - антибактериальная терапия

АП - антибиотикопрофилактика

БП - барабанная перепонка

БПол - барабанная полость

ВРН - врожденная расщелина неба

ВРГ - врожденная расщелина верхней губы

ВТ - вентиляционная трубка

ИРН - изолированная расщелина нёба

КТ - кондуктивная тугоухость

ЛЯВ - луковица яремной вены

НП - носовая перегородка

ОНП - околоносовые пазухи

ОФР - орофациальная расщелина

РК - ретракционный карман

Р-СО - радикально-санирующая операция

СНТ - сенсоневральная тугоухость

СРН - врожденная полная (сквозная) расщелина верхней губы и неба

СТ - слуховая труба

СЧЯ - средняя черепная ямка

ЧЛП - челюстно-лицевая патология

ЧЛХ - челюстно-лицевой хирург

УП- уранопластика

ХГСО - хронический гнойный средний отит ХАСО - хронический

адгезивный средний отит ЭСО - экссудативный средний отит

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амонов, Ш.Э. Комплексная диагностика экссудативного среднего отита у детей / Амонов Ш.Э., Саидов С.Х., Амонов А.Ш. // Российская оториноларингология. - 2012. - № 5. - С. 14-16.
2. Андрианова, Е.Н. Дисбиоз верхнего отдела респираторного тракта и изменения функционального состояния органов дыхания у часто болеющих детей / Андрианова Е.Н., Снегирева Н.Ю., Рывкин А.И. // Педиатрия. - 2009. - Т. 87, № 2. - С. 34-39.
3. Арутюнян, Г.С. Триггеры развития экссудативного среднего отита (обзор литературы) / Арутюнян Г.С., Косяков С.Я. // *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. - 2020. - № 26 (1). - С. 40-45.
4. Арутюнян, С.Э. Заболевания слюнных желез у больных с метаболическим синдромом: специальность 14.01.14: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Арутюнян Самвел Эдуардович. - Москва, 2012. - 27 с.
5. Асманов, А.И. Дисфункция слуховой трубы у детей после оперативных вмешательств в области носоглотки / Асманов А.И., Пивнева Н.Д. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2016. - № 5. - С. 97-101.
6. Атакишизаде, С.А. Чувствительность внутрибольничных штаммов бактерий рода *Acinetobacter* к некоторым антибиотикам в многопрофильном стационаре г. Баку / Атакишизаде С.А. // Детские инфекции. - 2018. - № 17 (3). - С. 62-63. - DOI. org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-62-63.
7. Бобошко, М.Ю. Слуховая труба / Бобошко М.Ю., Лопотко А. И. - Санкт-Петербург: Диалог, 2014. - 384 с.
8. Богомильский, М.Р. Детская отоларингология в России - реалии, проблемы и перспективы / Богомильский М.Р. // Вестник оториноларингологии. - 2006. - № 1. - С. 4-7.
9. Богородицкая, А.В. Состояние среднего уха и слуховой функции у пациентов с врожденной расщелиной губы и неба в различные периоды детства /

Богородицкая А.В., Сарафанова М.Е., Радциг Е.Ю., Притыко А.Г. // Вестник РГМУ. - 2015. - № 1. - С. 65-67.

10. Богородицкая, А.В. Эндоскопическая диагностика патологии ЛОР-органов у детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба: специальность 14.01.03: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Богородицкая Алла Владимировна. - Москва, 2018. - 147 с.

11. Быкова, В.П. Состояние глоточной и небных миндалин у детей при современном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и глотки, включающем назначение иммуностропных препаратов / Быкова В.П., Белавина П.И., Рязанская А.Г., Юнусов А.С. // Российская ринология. - 2018. - № 26 (2). - С. 3-14. doi: [10.17116/rosrino20182623](https://doi.org/10.17116/rosrino20182623)

12. Володькина, В.В. Рецидивирующий экссудативный средний отит у детей : специальность 14.00.04 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Володькина Вера Владимировна. - Москва, 2006. - 20 с.

13. Гаращенко, Т.И. Минимально инвазивная хирургия глоточного устья слуховой трубы у детей с экссудативным средним отитом / Гаращенко Т.И., Котов Р.В., Луцилин И.С. // Российская ринология. - 2007. - № 1. - С. 110.

14. Гаращенко, Т.И. Оценка эффективности применения суспензии лизатов бактерий в профилактике и лечении хронических аденоидитов у детей / Г аращенко Т.И., Яблонева В.Н. // Вопросы современной педиатрии. - 2010. - № 2. - С. 109112.

15. Гаращенко, Т.И. Эндоскопическая хирургия слуховой трубы и среднего уха у детей с экссудативным средним отитом / Гаращенко Т.И., Котов Р.В., Полунин М.М. // Российская оториноларингология. - 2009. - № 3. - С. 34-41.

16. Гаффарова, М.А. Иммунореабилитация детей с экссудативным средним отитом / Гаффарова М.А., Рахмонов С.У. // Аллергология и иммунология. - 2007. - Т. 8, № 1. - С. 130.

17. Гончаков, Г.В. Врожденные расщелины верхней губы и нёба / Гончаков, Г.В., Притыко А.Г., Гончакова С.Г. - Москва: Практическая медицина, 2009. - С. 156163
18. Гуров, А.В. Современный взгляд на проблему терапии тонзиллофарингитов / Гуров А.В., Поливода А.М., Полякова Т.С. // РМЖ. - 2007. - № 15(2). - С. 146.
19. Гусаков, А.Д. Особенности хирургического лечения патологии лимфоидной ткани носоглотки у детей с экссудативным средним отитом / Гусаков А.Д., Желтов А.Я. // Российская оториноларингология. - 2013. - № 2. - С. 144-148.
20. Гусаков, А.Д. [Сравнительная эффективность методов хирургического лечения аденоидных вегетаций у детей с экссудативными средними отитами](#) / Гусаков А.Д., Желтов А.Я., Кокоркин Д.Н. // [Современная педиатрия](#). - 2016. - № 2. - С. 151-154.
21. Давлетшин, Н.А. Реабилитация детей с врожденной расщелиной верхней губы и нёба в республике Башкортостан: специальность 14.00.21: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Давлетшин Наиль Айдарович. - Уфа, 2009. - 49 с.
22. Давыдов, А.В. [Современный подход к диагностике и лечению экссудативного среднего отита](#) / Давыдов А.В., Литвак М.М. // [Российская оториноларингология](#). - 2007. - № 1. - С. 54-58.
23. Деточка, Я.В. Эндоскопические методы диагностики и хирургического лечения заболеваний слуховой трубы: обзор литературы и собственный опыт / Деточка Я.В., Лопатин А.С. // Российская ринология. - 2009. - № 3. - С. 29-33.
24. Дмитриев, Н.С. Хирургическое лечение больных экссудативным средним отитом / Дмитриев Н.С., Милешина Н.А. // Вестник оториноларингологии. - 2003. - № 6. - С. 49-51.
25. Дмитриев, Н.С. Экссудативный средний отит у детей (патогенетический подход к лечению): методические рекомендации / Дмитриев Н.С., Милешина Н.А., Колесова Л.И. - Москва: Медицина, 1996. - 21 с

26. Дроздова, М.В. Иммунологические аспекты формирования экссудативного среднего отита у детей / Дроздова М.В., Тимофеева Г.И. // Российская оториноларингология. - 2006. - № 6. - С. 45-48.
27. Дроздова, М.В. Экссудативный средний отит у детей с хроническим лимфопролиферативным синдромом / Дроздова М.В., Преображенская Ю.С., Тырнова Е.В. // Российская оториноларингология. - 2011. - № 4. - С. 62-68.
28. Ешиев, А.М. Обзор эффективности оперативного лечения больных с врожденными расщелинами верхней губы, твердого и мягкого неба, получивших лечение в челюстно-лицевом отделении Ошской межобластной объединенной клинической больницы за период с 2010 по 2012 гг / Ешиев А.М., Давыдова А.К. // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 5, ч. 2. - С. 276-278.
29. Завьялов, Ф.Н. [Особенности строения полости носа у детей с экссудативным средним отитом и врождённой несквозной расщелиной нёба](#) / Завьялов Ф.Н., Саликов А.В., Хлобыстова Т.В., Черненко В.В. // [Российская ринология](#). - 2009. - [№ 2](#). - С. 107.
30. Загорянская, М. Е. Профилактика нарушений слуха у детей с врожденной расщелиной неба: научно-практическая конференция / Загорянская М.Е., Румянцева М.Г., Васильева Л.Д. - Курск, 2000. - С. 128-131.
31. Запорощенко, А.Ю. Связь носового дыхания с течением экссудативного среднего отита и тактика хирургического лечения / Запорощенко А.Ю., Кикоть Ю.В. // Российская ринология. - 2011. - № 2. - С. 81-82.
32. Зеликович, Е.И. КТ височной кости в диагностике хронического экссудативного среднего отита / Зеликович Е.И. // Вестник оториноларингологии. - 2005. - № 1. - С. 24-29.
33. Золотова, Т.В. Иммунный компонент в патогенезе экссудативного среднего отита в детской возрастной группе / Золотова Т.В., Манукян А.Г. // Российская оториноларингология. - 2016. - № 3. - С. 174-175.
34. Золотова, Т.В. Роль патологии риносинусотубарного комплекса в развитии экссудативного среднего отита у детей / Золотова Т.В., Манукян А.Г. // Российская ринология. - 2014. - № 2. - С. 49-50.

35. Золотова, Т.В. Экссудативный средний отит как следствие персистирующей вирусной инфекции верхних дыхательных путей / Золотова Т.В., Манукян А.Г. // Российская ринология. - 2015. - № 1. - С. 40-42.
36. Инояттов, А.Ш. Анализ факторов, способствующих развитию врожденных пороков челюстнолицевой области / Инояттов А.Ш., Саидова М.А., Шодмонов К.Э. // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. - 2016. - Т. 3, № 4. - С. 51-55.
37. Калинин, Д.В. Патоморфология аденоидных вегетаций в возрастном аспекте (морфометрическое и иммуногистохимическое исследование): специальность 14.03.02: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Калинин Дмитрий Валерьевич. - Москва, 2013. - 29 с.
38. Карнеева, О.В. [Критерии объективной оценки динамического состояния ретракционных карманов у детей с экссудативным средним отитом](#) / Карнеева О.В., Зеликович Е.И., Поляков Д.П. // [Вестник оториноларингологии](#). - 2012. - № 3. - С. 62-67.
39. Карнеева, О.В. Ранняя диагностика ретракционных карманов барабанной перепонки у детей / Карнеева О.В., Поляков Д.П., Зеликович Е.И. // Вестник оториноларингологии. - 2012. - № 1. - С. 24-27.
40. Карпов, В.П. Диагностика дисфункции слуховой трубы при экссудативных средних отитах / Карпов В.П., Енин И.В., Агранович В.И. // Российская оториноларингология. - 2011. - № 4. - С. 95-98.
41. Карпов, В.П. Эндоскопия носоглотки в оценке состояния слуховой трубы / Карпов В.П., Агранович В.И., Енин И.В. // Российская ринология. - 2010. - № 3. - С. 44.
42. Карпова, Е.П. Хронический аденоидит: пособие для врачей. / Карпова Е.П., Тулупов Д.А. - Москва, 2009. - 53 с.
43. Карпова, Е.П. Частота экссудативного среднего отита на фоне аллергического ринита у детей / Карпова Е.П., Пищенко Д.В. // Российский медицинский журнал. - 2011. - № 4. - С. 42-43.

44. Касимовская, Н. А. Врожденная расщелина губы и нёба у детей: распространенность в России и в мире, группы факторов риска. / Касимовская Н. А., Шатова Е. А. // Вопросы современной педиатрии. - 2020. - № 19. - С. 142-145.
45. Коленчукова, О.А. Количественный и качественный состав микрофлоры слизистой оболочки носа при полипозном риносинусите / Коленчукова О.А., Смирнова С.В., Лаптева А.М. // Инфекция и иммунитет. - 2016. - Т. 6, № 4. - С. 366-372. - DOI 10.15789/2220-7619-2016-4-366-372
46. Кологривова, Е.Н. Особенности функционирования фагоцитарного звена иммунитета у детей с аденоидитом, осложненным экссудативным средним отитом / Кологривова Е.Н., Плешко Р.И., Щербик Н.В., Староха А.В. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2015. - № 3. - С. 25-30.
47. Косяков, С.Я. Избранные вопросы практической отохирургии / Косяков С.Я. - Москва: МЦФЭР, 2012. - 224 с.
48. Красножен, В.Н. Значение комплексной диагностики у пациентов с дисфункцией слуховой трубы / Красножен В.Н., Литовец Т.С. // [Российская ринология](#). - 2013. - Т. 21, № 2. - С. 22.
49. Красножен, В.Н. [Морфологические и клинические аспекты искривления перегородки носа](#) / Красножен В.Н., Щербаков Д.А., Володеев А.В. [и др.] // Вестник оториноларингологии. - 2017. - № 3. - С. 25-27. - DOI 10.17116/otorino201782325-27.
50. Кренделев, М.С. Нормальная микрофлора ротовой полости человека / Кренделев М.С. // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 5. - С. 635. - URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21628>
51. Крюков, А.И. Клинико-микробиологическая характеристика дисбиотических изменений слизистой оболочки полости рта и ротоглотки / Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В. [и др.] // Медицинский совет. - 2016. - № 6. - С. 32-35. - URL: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-6-32-35>
52. Крюков, А.И. Патогенетический подход к лечению экссудативного среднего отита в детском возрасте / [Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Пакина В.Р.](#) [и др.] // Русский медицинский журнал. - 2013. - Т. 21, №. 11. - С. 585.

53. Крюков, А.И. Топическая антисептическая терапия в лечении воспаления аденоидных вегетаций в детском возрасте / Крюков А.И., Кунельская В.Я., Ивойлов А.Ю. [и др.] // РМЖ. - 2017. - № 5. - С. 335-338.
54. Крюков, А.И. Тубарная дисфункция / Крюков А.И., Гаров Е.В., Сидорина Н.Г., Акмудиева Н.Р. // Вестник оториноларингологии. - 2014. - № 5. - С. 80-84.
55. Крюков, А.И. Экссудативный средний отит в детском возрасте (этиопатогенез, диагностика и лечение) / Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Пакина В.Р. [и др.] // Доктор. Ру. - 2012. - Т.8, № 76. - С. 11-14.
56. Кузнецов, С.Л. Гистология, цитология и эмбриология: учебник / Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н. - Москва, 2016. - 640 с.
57. Кунельская, Н.А. Экссудативный средний отит в детском возрасте / Кунельская Н.А., Ивойлов А.Ю., Пакина В.Р., Яновский В.В. // Вестник оториноларингологии. - 2015. - № 1. - С. 75-79.
58. Литовец, Т.С. Клинико-диагностическое обоснование выбора метода хирургического лечения патологии слуховой трубы: специальность 14.01.03: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Литовец Тимур Сергеевич - Москва, 2016. - 25 с.
59. Литовец, Т.С. Комплексная диагностика у пациентов с дисфункцией слуховой трубы / Литовец Т.С., Литовец И.И., Красножен В.Н., Михайлов М.К. // Вестник оториноларингологии. - 2013. - № 5. - С. 66-68.
60. Маас, А.И. / Интеграция концепции функциональной эндоскопической ринопластики в отоларингологическую практику / Маас А.И., Косяков С.Я. // Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae. - 2018. - № 24 (4). - С. 22-26.
61. Мамедов, А.А. Врожденная расщелина неба на пути ее устранения / А.А. Мамедов. - Москва: Детстомиздат, 1998. - 309 с.
62. Манукян, А.Г. [Вирусная инфекция верхних дыхательных путей в патогенезе экссудативного среднего отита](#) / Манукян А.Г. // [Российская оториноларингология](#). - 2015. - [№ 2](#). - С. 51-54.
63. Марданов, А.Э. Врожденная расщелина верхней губы и неба у детей: патогенетическое значение матриксных металлопротеиназ / Марданов А.Э.,

Смирнов И.Е., Мамедов А.А. // Российский педиатрический журнал. - 2016. - Т. 19, № 2. - С. 106-113.

64. Матвеев, К.А. Влияние реуранопластики на состояние слуховой функции у детей с врожденными расщелинами нёба / Матвеев К.А. // [Российская оториноларингология](#). - 2015. - № 5. - С. 81-85.

65. Матвеев, К.П. Особенности патологических состояний ЛОР-органов у больных после уранопластики: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Матвеев К.П. - Москва, 2009. - 24 с.

66. Матроскин, А.Г. Анатомические особенности среднего уха, влияющие на формирование экссудативного среднего отита у грудных детей различного гестационного возраста / Матроскин А.Г., Рахманова И.В., Древаль А.А. [и др.] // Вестник оториноларингологии. - 2017. - № 3. - С. 9-13.

67. Меркулова, Е.П. Как улучшить диагностику тугоухости у детей / Меркулова Е.П. // Медицинские новости. - 2012. - № 8. - С. 65-67.

68. Милешина, Н.А. Ведение больных экссудативным средним отитом / Милешина Н.А., Володькина В.В., Курбатова Е.В. // Вестник оториноларингологии. - 2014. - № 3. - С. 51. - 53.

69. Милешина, Н.А. Экссудативный средний отит у детей / Милешина Н.А. // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2009. - № 2. - С. 24-27.

70. Михалевич, А.Е. Патологические механизмы отрицательного давления в полостях среднего уха вследствие дисфункции слуховой трубы / Михалевич А.Е., Корвяков В.С., Диаб Х.М. [и др.] // Российская оториноларингология. - 2016. - № 4. - С. 47-54.

71. Начаров, П.В. Результаты изучения аллергического компонента в патогенезе экссудативного среднего отита у детей / Начаров П.В., Дроздова М.В., Преображенская Ю.С., Клячко Л.Л. // Цитокины и воспаление. - 2016. - Т. 15, № 1. - С. 106-109.

72. Никонова, Е.Л. Микробиота / Никонова Е.Л., Попова Е.Н. - Москва: МедиаСфера, 2019. - 256 с. - URL:<http://gastro-rsmu.ru/wp-content/uploads/2017/06/mikrobiota.pdf>

73. Носуля, Е.В. Назальная обструкция и дисфункция слуховой трубы: взаимосвязь и патофизиологические механизмы / Носуля Е.В., Гуненков А.В., Бреева О.А., Евсеева В.В. // Российская ринология. - 2010. - № 3. - С. 47.
74. Пальчун, В.Т. Оториноларингология: руководство для врачей / Пальчун В.Т., Крюков А.И. - Москва: Медицина, 2001. - 616 с.
75. Петрова, Л.Г. Фаринголарингеальный рефлюкс как одна из причин хронического секреторного среднего отита / Петрова Л.Г., Чайковский В.В., Рыбак П.Р. // Вестник оториноларингологии. - 2013. - № 1. - С. 19-21.
76. Пискунов, С.З. Значение цитологического исследования экссудата барабанной полости в диагностике и лечении экссудативного среднего отита / Пискунов С.З., Завьялов Ф.Н., Саликов А.В., Попова Л.П. // Российская оториноларингология. - 2008. - № 5. - С. 122-129.
77. [Пискунов, С.З.](#) Применение синупрета в лечении экссудативного среднего отита / [Пискунов С.З., Завьялов Ф.Н., Саликов А.В.](#) // [Российская ринология.](#) - 2008. - № 3. - С. 4-10.
78. Плешко, Р.И. Морфофункциональные предпосылки развития экссудативного среднего отита у детей с хроническим аденоидитом / Плешко Р.И., Староха А.В., Щербик Н.В. [и др.] // Вестник оториноларингологии. - 2014. - № 4. - С. 39-41.
79. Плешко, Р.И. [Нарушение структурно-функциональных свойств нейтрофильных гранулоцитов как фактор риска развития экссудативного среднего отита у детей с хроническим аденоидитом](#) / Плешко Р.И., Кологривова Е.Н., Щербик Н.В. [и др.] // [Российский иммунологический журнал.](#) - 2015. - Т. 9, № 2. - С. 93-95.
80. Радциг, Е.Ю. Хирургическое лечение патологии лимфоглоточного кольца у детей, оперированных по поводу врожденной расщелины верхней губы и неба / Радциг Е.Ю., Притыко А.Г., Богородицкая А.В. // Российская ринология. - 2016. - Т. 24, № 4. - С. 37-39.
81. Рахманова, И.В. Влияние гастроэзофагеального рефлюкса на течение экссудативного среднего отита у детей грудного возраста / Рахманова И.В.,

- Солдатский Ю.Л., Матроскин А.Г., Маренич Н.С. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2016. - № 4. - С. 270-271.
82. Редилова, Т.Л. Микробиологические и клинические характеристики дисбиотического состояния в полости рта / Редилова Т.Л., Иванова Л.А., Мартюшева О.В. [и др.] // Стоматология. - 2009. - № 6. - С. 12-18.
83. Рымша, М.А. Хронические воспалительные заболевания глотки у детей // Болезни уха, горла и носа в детском возрасте: национальное руководство / Рымша М.А., Чаукина В.А.; под ред. Богомилского М.Р., Чистяковой В.Р. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - С. 336-356.
84. Савенко, И.В. Синдром зияющей слуховой трубы: современное состояние проблемы и собственные клинические наблюдения. Сообщение 1. / Савенко И.В., Бобошко М.Ю. // Вестник оториноларингологии. - 2018. - № 83 (2). - С. 56-62. - URL:<https://doi.org/10.17116/otorino201883256-62>
85. Савенко, И.В. Экссудативный средний отит / Савенко И.В., Бобошко М.Ю. - Санкт-Петербург: Диалог, 2016. - 140 с.
86. Савенко, И.В. [Экссудативный средний отит у недоношенных детей первых 3 лет жизни](#) / Савенко И., Бобошко М. // [Врач](#). - 2014. - [№ 2](#). - С. 56-59.
87. Савенкова, М.С. Антибактериальная терапия: выбор у детей с расщелиной твердого нёба в предоперационном и постоперационном периодах / Савенкова М.С., Притыко А.Г., Гончаков Г.В. [и др.] // Эффективная фармакотерапия. - 2012. - 1. - С. 26-31.
88. Сарафанова, М.Е. Состояние среднего уха у детей раннего возраста с врожденными расщелинами верхней губы и неба: специальность 14.01.14: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Сарафанова Марина Евгеньевна. - Москва, 2013. - 23 с.
89. Славинский, А.А. Противоречивые аспекты проблемы экссудативного среднего отита / [Славинский А.А., Семенов Ф.В.](#) // [Вестник оториноларингологии](#). - 2006. - № 2. - С. 62-65.
90. Соколова, А.В. Профилактика и коррекция нарушений слуха, обусловленных экссудативным средним отитом у детей с врожденной расщелиной верхней губы и

неба: специальность 14.00.04: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Соколова Алла Васильевна. - Москва, 2003.

- 23 с.

91. Степанова, Ю.В. Основные направления в комплексной реабилитации детей с врожденными расщелинами губы и нёба / Ю.В. Степанова, М.С. Цыплакова // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. - 2013. - Т. 1, № 1. - С. 36-43.

92. Токарев, П.В. Распространенность врожденных расщелин губы и/или неба в Республике Татарстан / Токарев П.В., Шулаев А.В., Плаксина Л.В., Марапов Д.И. // Практическая медицина. - 2015. - № 2. - С.101-103.

93. Токарев, П.В. Совершенствование специализированной медицинской помощи и реабилитации детям с врожденными пороками развития челюстно - лицевой области в Республике Татарстан: специальность 14.01.14: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Токарев Павел Владимирович. - Казань, 2019. - 26 с.

94. Тулупов, Д.А. Особенности клинического проявления хронической тубарной дисфункции у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Тулупов Д.А., Карпова Е.П., Бочоришвили Г.В., Карпычева И.Е. // Российская ринология. - 2010. - № 3. - С. 11-12.

95. Тулупов, Д.А. Применение стафилококкового бактериофага у детей в лечение хронического аденоидита ассоциированного со стафилококковой инфекцией / Тулупов Д.А. // Российская ринология. - 2009. - № 2. - С. 64.

96. Тюркина, С.И. Особенности течения хронического аденоидита у часто болеющих детей, инфицированных герпесвирусами и атипичными патогенами / Тюркина С.И., Минасян В.С., Савенкова М.С. // Вестник РГМУ. - 2015. - № 1. - С. 34-37.

97. Умарова, М.М. Оптимизация диагностики, лечения и профилактики тугоухости у детей с врожденной расщелиной неба / Умарова М.М. // Медицинский журнал Западного Казахстана. - 2015. - № 4. - С. 45-48.

98. Хазанова, В.В. Изучение микробиоценоза при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта / Хазанова В.В., Рабинович И.М., Земская Е.А. [и др.] // Стоматология. - 1996. - № 75 (2). - С. 26.
99. Хулугурова, Л.Н. Особенности диагностики, клиники и лечения вирусиндуцированного экссудативного среднего отита у детей: специальность 14.01.03 : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Хулугурова Лариса Николаевна. - Москва, 2013.—27 с.
100. Чеботарь, И.В. Acinetobacter: микробиологические, патогенетические и резистентные свойства / Чеботарь И.В., Лазарева А.В., Масалов Я.К. [и др.] // Вестник РАМН. - 2014. - № 9-10. - С. 39-50.
101. Шайхутдинова, Д.И. Использование генетических маркеров для прогнозирования возникновения врожденной расщелины губы и нёба у детей, проживающих в регионе с нефтехимической промышленностью: специальность 14.00.21: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шайхутдинова Дина Ильясовна. - Москва, 2007.—22 с.
102. Шушпанова, О.В. Микробиоценоз полости рта у лиц с частичным отсутствием зубов / Шушпанова О. В., Никольский В. Ю., Колеватых Е. П. // Российский стоматологический журнал. - 2015. - № 19 (5). - С. 10-12.
103. Щербик, Н.В. [Иммунологические риски развития экссудативного среднего отита у детей с хроническим аденоидитом](#) / Щербик Н.В., Климов А.В., Кологривова Е.Н. [и др.] // [Бюллетень сибирской медицины](#). - 2013. - Т. 12, [№ 3](#). - С. 92-96.
104. Щербик, Н.В. Клинико-иммунологические проявления экссудативного среднего отита у детей на фоне иммунокоррекции / Щербик Н.В., Юнусов Р.Ш., Староха А.В. [и др.] // Омский научный вестник. - 2014. - № 2. - С. 66-69.
105. Яковенко, А.В. Магнитно-резонансная томография в оценке состояния небно-глоточной области у больных с врожденной расщелиной неба / Яковенко, А.В. // Медицинская визуализация. - 2010. - № 3. - С. 39-44.
106. [Abdel-Aziz](#), M. Adenoid hypertrophy causing obstructive sleep apnea in children after pharyngeal flap surgery / Abdel-Aziz M., El-Fouly, M., Elmagd, E. [et al.] // Eur

Arch Otorhinolaryngol. - 2019. - Vol. 276 (12). - P. 3413-3417. - DOI 10.1007/s00405-019-05633-z.

107. [Abdel-Aziz](#), M. Hypertrophied tonsils impair velopharyngeal function after palatoplasty / [Abdel-Aziz](#) M. // Laryngoscope. - 2012. - Vol. 122 (3). - P. 528-532. - DOI 10.1002/lary.22457

108. [Abdel-Aziz](#), M. Trans-oral endoscopic partial adenoidectomy does not worsen the speech after cleft palate repair / [Abdel-Aziz](#) M., [Khalifa B.](#), [Shawky A.](#) [et al.] // [Braz J Otorhinolaryngol.](#) - 2016. - Vol. 82 (4). - P. 422-426. - DOI 10.1016/j.bjorl.2015.08.025.

109. [Allagh, K.P.](#) Birth prevalence of neural tube defects and orofacial clefts in India: a systematic review and meta-analysis / [Allagh K.P.](#), [Shamanna B.R.](#), [Murthy G.V.](#) [et al.] // [PLoS One.](#) - 2015. - Vol. 10 (3):e0118961. - DOI 10.1371/journal.pone.0118961. (eCollection 2015).

110. Allen, E.K. A genome-wide association study of chronic otitis media with effusion and recurrent otitis media identifies a novel susceptibility locus on chromosome 2 / Allen E.K., Chen W.M., Weeks D.E. [et al.] // J Assoc Res Otolaryngol. - 2013. - Vol. 14. - P. 791-800. - DOI 10.1007/s10162-013-0411-2.

111. Alper, C.M. Resolution of otitis media with effusion in children with cleft palate followed through five years of age / Alper C.M., Losee J.E., Seroky J.T. [et al.] // Cleft. Palate. Craniofac. - 2016. - Vol. 53, № 5. - P. 607-613.

112. Andersen, T.N. A longitudinal evaluation of hearing and ventilation tube insertion in patients with primary ciliary dyskinesia / Andersen T.N., Alanin M.C., von Buchwald C., Nielsen L.H. // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. - 2016. - Vol. 89. - P. 164-168.

113. Arguedas, A. Otitis media across nine countries: Disease burden and management / [Arguedas](#) A., [Kvaerner](#) K., [Liese](#) J. // Int. J. Pediatrro Otorhinolaryngol. - 2010. - Vol. 74. - P. 1419-1424.

114. Barr, G.D. A Working classification of retraction for the whole tympanic membrane / Barr G.D. // International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. - 2013. - Vol. 2. - P. 143-147.

115. Bartnicka, D. *Candida albicans* Shields the periodontal killer *porphyromonas gingivalis* from recognition by the host immune system and supports the bacterial infection of gingival tissue / Bartnicka, D. Gonzalez-Gonzalez M., Sykut J. [et al.] // Int J Mol Sci. - 2020. - Vol. 21, № 6. - P. 1984.
116. [Beaty, T.H.](#) Genetic factors influencing risk to orofacial clefts: today's challenges and tomorrow's opportunities / [Beaty T.H.](#), [Marazita M.L.](#), [Leslie E.J.](#) // [F1000Res.](#) - 2016. - № 30. - № 5. - P. 2800. - DOI [10.12688/f1000research.9503.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.9503.1). (eCollection 2016)
117. Berryhill, W. Otologic concerns for cleft lip and palate patient / Berryhill W. // Oral Maxillofac Surg Clin North Am. - 2016. - № 28 (2). -P. 177-179.
118. Bing, S, Application of team approach and key techniques of cleft lip and palate / Bing S., Yuchuan F., Ningbei Y. [et al.] // Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi. - 2017. - Vol. 35. - P. 8-17.
119. Bluestone, C.D. Otitis media and eustachian tube dysfunction // Pediatric otolaryngology / Bluestone C.D. - Philadelphia: Saunders, 2003. - P. 639-641.
120. Bluestone, C.D. Studies in otitis media: children's hospital of Pittsburgh University of Pittsburgh progress report-2004 / Bluestone C.D. // Laryngoscope. - 2004. - Vol. 114. - P. 1-26. - URL:<https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000148223.45374.ec>
121. Boucher, H.W. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America / Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S. [et al.] // Clin. Infect. Di. - 2009. - № 48 (1). - C. 1-12.
122. Burrows, H.L. [Otitis media: diagnosis and treatment](#) / Burrows H.L., Blackwood R.A., Cooke J.M. [et al.] // Am Fam Physician. - 2013. - Vol. 88 (7). - P. 435-440.
123. Buzatto, G.P. The pathogens profile in children with otitis media with effusion and adenoid hypertrophy / Buzatto G.P., Tamashiro E., Proenca-Modena J.L. [et al.] // PLoS One. - 2017. - Vol. 23, № 2: e0171049.
124. Cai, T. Hearing loss in children with otitis media with effusion: a systematic review / Cai T., McPherson B. // Int. J. Audiol. - 2017. - Vol. 56, № 2. - P. 65-76.
125. Cai, T. Pure tone hearing profiles in children with otitis media with effusion / Cai T., McPherson B., Li C., Yang F. // Disabil. Rehabil. - 2017. - Vol. 25. - P. 1-10.

126. Chan, C.L. *Alloiococcus otitidis* forms multispecies biofilm with *haemophilus influenzae*: effects on antibiotic susceptibility and growth in adverse conditions / Chan C.L., Richter K., Wormald P.J. [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* - 2017. - № 7. - P. 344. - DOI 10.3389/fcimb.2017.00344.
127. Cheng, J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pediatric tympanostomy tube otorrhea / [Cheng J.](#), [Javia L.](#) // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* - 2012. - Vol. 76, Iss. 12. - P. 1795-1798.
128. Cros, O. [Micro-channels in the mastoid anatomy. Indications of a separate blood supply of the air cell system mucosa by micro-CT scanning](#) / Cros O., Borga M., Pauwels E. [et al.] // *Hear Res.* - 2013. - Vol. 301. - P. 60-65. - DOI 10.1016/j.heares.2013.03.002. (Epub 2013 Mar 19).
129. [Cuneyt, M. Alper.](#) Resolution of otitis media with effusion in children with cleft palate followed through 5 years of age / [Cuneyt M. Alper](#), [Joseph E. Losee](#), [James T. Seroky](#) [et al.] // *Cleft Palate Craniofac J.* - 2016. - Vol. 53(5). - P. 607-613. - DOI [10.1597/15-130](#) PMID:[PMC5074527](#) PMID:[27533493](#)
130. D'Mello, J. Audiological findings in cleft patients attending speech camp / D'Mello J., Kumar S. // *Ind J Med Res.* - 2007. - Vol. 125. - P. 777-782.
131. [Daly, K.](#) Epidemiology, natural history, and risk factors: Panel report from the ninth international research conference on otitis media / [Daly K.](#), [Hoffman H.](#), [Kvaerner K.](#) // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* - 2010. - Vol. 74. - P. 231-240.
132. [D'Andrea, G.](#) Otologic outcomes with two different surgical protocols in patients with a cleft palate: a retrospective study / [D'Andrea G.](#), [Maschi C.](#), [Savoldelli C.](#) [et al.] // *Cleft Palate Craniofac J.* - 2018. - Vol. 1. - DOI 10.1177/1055665618758686.
133. Daniel, M. Bacterial involvement in otitis media with effusion / Daniel M., Imtiaz-Umer S., Fergie N. [et al.] // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* - 2012. - Vol. 76. - P. 14161422. - DOI 10.1016/j.ijporl.2012.06.013
134. Darby A. Cytotoxic and pathogenic properties of *Klebsiella oxytoca* isolated from laboratory animals / Darby A., Lertpiriyapong K., Sarkar U. [et al.] // *PLoS One.* - 2014. - Vol. 9 (7):e100542

135. [David S.P. Heidsieck](#). The role of the tensor veli palatini muscle in the development of cleft palate-associated middle ear problems / [David S.P. Heidsieck](#), [Bram J.A. Smarius](#), [Karin P.Q. Oomen](#), [Corstiaan C. Breugem](#) / [Clin Oral Investig](#). - 2016. - Vol. 20. - P. 1389-1401. - DOI [10.1007/s00784-016-1828-x](#) PMCID:PMC4992026 PMID:[27153847](#)
136. De Miguel Martinez, I. Serous otitis media in children: implication of *Alloiococcus otitidis* / De Miguel Martinez I., Macias A.R. // *Otol. Neurotol*. - 2008. - Vol. 29, № 4. - P. 526-530.
137. Dixon, M.J. Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences / Dixon M.J., Marazita M.L., Beaty T.H., Murray J.C. // *Nat Rev Genet*. - 2011. - Vol. 12. - P. 167-178. - DOI [10.1038/nrg2933](#).
138. Djurhuus, B.D. Cholesteatoma risk in 8,593 orofacial cleft cases and 6,989 siblings: A nationwide study / Djurhuus B.D., Skytthe A., Faber C.E. [et al.] // *Laryngoscope*. - 2015. - Vol. 125, № 5. - P. 1225-1229.
139. Elzayat, S. Otitis media with effusion is not a sterile inflammatory process: scanning electron microscope evidence / Elzayat S., Nosair N., Ghazy A.A., Abdulghaffar I.A. // *Eur Arch Otorhinolaryngol*. - 2020. - DOI [10.1007/s00405-020-06338-4](#)
140. [Finkelstein](#), Y. Endoscopic Partial Adenoidectomy for Children With Submucous Cleft Palate / [Finkelstein](#) Y., [Wexler](#) D.B., [Nachmani](#) A., [Ophir](#) D. // *Cleft Palate Craniofac J*. - 2002. - Vol. 39 (5). - P. 479-486. - DOI [10.1597/1545-1569_2002_039_0479_epafcw_2.0.co_2](#).
141. Gaihede, M. [Middle ear pressure regulation - complementary active actions of the mastoid and the Eustachian tube](#) / Gaihede M., Dirckx J.J., Jacobsen H. [et al.] // *Otol Neurotol*. - 2010. - Vol. 31 (4). - P. 603-611. - DOI [10.1097/MAO.0b013e3181dd13e2](#).
142. Grevers, G. Challenges in reducing the burden of otitis media disease: An ENT perspective on improving management and prospects for prevention / [Grevers](#) G. // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. - 2010. - Vol. 74, Iss. 6. - P. 572-577.
143. Gyanwali, B. [The role of tensor veli palatini muscle \(TVP\) and levator veli palatini \[corrected\] muscle \(LVP\) in the opening and closing of pharyngeal orifice of Eustachian](#)

- [tube](#) / Gyanwali B., Li H., Xie L. [et al.] // Acta Otolaryngol. - 2016. - Vol. 136 (3). - P. 249-255. - DOI 10.3109/00016489.2015.1107192.
144. Harris, L. Impact of cleft palate type on the incidence of acquired cholesteatoma / Harris L., Cushing S.L., Hubbard B. [et al.] // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. - 2013. - Vol. 77 (5). - P. 695-698. - DOI 10.1016/j.ijporl.2013.01.020
145. [Hartman](#), M. Economic evaluation of ventilation tubes in otitis media with effusion / [Hartman](#) M., [Rovers M.M.](#), [Ingels K.](#) [et al.] // Archives of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery. - 2010. - Vol. 127. - P. 1471-1476.
146. Heidsieck, D.S. [The role of the tensor veli palatini muscle in the development of cleft palate-associated middle ear problems](#) / Heidsieck D.S., Smarius B.J., Oomen K.P., Breugem C.C. // Clin Oral Investig. - Vol. 20 (7). - P. 1389-1401. - DOI 10.1007/s00784-016-1828-x
147. Huang, M.H. [A fresh cadaveric study of the paratubal muscles: implications for eustachian tube function in cleft palate](#) / Huang M.H., Lee S.T., Rajendran K. // Plast Reconstr Surg. - 1997. - Vol. 100, 4 Suppl. - P. 833-842.
148. Huttenbrink, K.B. A New Theory Interprets the Development of a Retraction Pocket as a Natural Self-Healing Process / Huttenbrink K.B. // Eur. Arch. Oto-Rhino- Laryngol. - 2019. - Vol. 276. - C. 367-373.
149. Imamura, N. Comparison of the sizes of adenoidal tissues and upper airways of subjects with and without cleft lip and palate / Imamura N., Ono T., Hiyama S. [et al.] // Am J Orthod Dentofacial Orthop. - 2002. - Vol. 122, Iss. 2. - P. 189-194.
150. Inoue, M. Long-term outcomes in children with and without cleft palate treated with tympanostomy for otitis media with effusion before the age of 2 years / Inoue M., Hirama M., Kobayashi S. [et al.] // Acta Otolaryngol. - 2020. - Vol. 140, № 12. - P. 982989.
151. Ito, M. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of otitis media with effusion (OME) in children in Japan, 2015 / Ito M., Takahashi H., Iino Y. [et al.] // Auris. Nasus. Larynx. - 2017. - Vol. 44, № 5. - P. 501-508.

152. Jensen, R.G. The risk of hearing loss in a population with a high prevalence of chronic suppurative otitis media / Jensen R.G., Koch A., Homoe P. // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. - 2013. - Vol. 77, № 9. - P. 1530-1535.
153. Jorissen, J. Case-control microbiome study of chronic otitis media with effusion in children points at Streptococcus salivarius as a pathobiont-inhibiting species / Jorissen J., van den Broek M.F.L., De Boeck I. [et al.]. - URL:<https://doi.org/10.1128/mSystems.00056-21>.
154. Jovankovicova, A. A case of Klippel-Feil syndrome with congenital enlarged Eustachian tube. International / Jovankovicova A., JakuWkova J., DurovGkova D. // Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. - 2012. - Vol. 76 (4). - P. 596-600. - URL:<https://doi.org/10.1016/j.iporl.2012.01.007>
155. [Kadir, A.](#) Systematic review and meta-analysis of the birth prevalence of orofacial clefts in low- and middle-income countries / [Kadir A.](#), [Mossey P.A.](#), [Blencowe H.](#) [et al.] // [Cleft Palate Craniofac J.](#) - 2017. - Vol. 54 (5). - P. 571-581. - DOI 10.1597/15-221. (Epub 2016 Jul 19).
156. Kemaloglu, Y.K. Analysis of craniofacial skeleton in cleft children with otitis media with effusion / Kemaloglu Y.K., Kobayashi T., Nakijama T. // Int J Pediatr Otolaryngol. - 1999. - Vol. 47 (1). - P. 57-69. PMID: 10206395
157. Kuo, C.L. Grommets for otitis media with effusion in children with cleft palate: a systematic review / Kuo C.L., Tsao Y.H., Cheng H.M. [et al.] // Pediatric. - 2014. - №134(5). - P. 983-994. - DOI 10.1542/peds.2014-0323. (Epub 2014 Oct 6. Review).
158. Lappan, R. A microbiome case-control study of recurrent acute otitis media identified potentially protective bacterial genera / Lappan, R., Imbrogno, K., Sikazwe, C. [et al.] // BMC Microbiol. - 2018. - № 18. - P. 13. - URL:<https://doi.org/10.1186/s12866-018-1154-3>
159. Lebon, A. Dynamics and determinants of Staphylococcus aureus carriage in infancy: the Generation R Study / Lebon A., Labout J.A., Verbrugh H.A. [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 2008. - Vol. 46, № 10. - P. 3517-3521. - DOI 10.1128/JCM.00641-08

160. Lee, H.J. Korean otologic society. Korean clinical practice guidelines: otitis media in children / Lee H.J., Park S.K., Choi K.Y. [et al.] // J. Korean Med. Sci. - 2012. - Vol. 27, № 8. - P. 835-848.
161. Ma, X. Chinese children with nonsyndromic cleft lip/palate: Factors associated with hearing disorder / Ma X., Li Y.W., Ma L., McPherson B. // Int J Pediatr Otorhinolaryngol. - 2016. - Vol. 88. - P. 117-123.
162. MacArthur, C.J. Genetic susceptibility to chronic otitis media with effusion: candidate gene single nucleotide polymorphisms / MacArthur C.J., Wilmot B, Wang L. [et al.] // Laryngoscope. - 2014. - Vol. 124. - P. 1229-1235. - DOI 10.1002/lary.24349.
163. [Mangold, E.](#) Genomewide linkage scan of nonsyndromic orofacial clefting in 91 families of central European origin / E. [Mangold](#), H. [Reutter](#), S. [Birnbbaum](#) [et al.] // [Am J Med Genet A](#). - 2009. - Vol. 149A (12). - P. 2680-2694. - DOI 10.1002/ajmg.a.33136.
164. [McLeod, N.M.](#) Birth prevalence of cleft lip and palate in Sucre, Bolivia / [McLeod N.M.](#), [Urioste M.L.](#), [Saeed N.R.](#) // [Cleft Palate Craniofac J](#). - 2004. - Vol. 41 (2). - P. 195-198. - DOI [10.1597/02-116](#)
165. [Minovi, A.](#) Diseases of the middle ear in childhood / [A. Minovi](#), [S. Dazert](#) // [GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg](#). - 2014. - Vol. 13. - DOI [10.3205/cto000114](#)
166. Moore, H.C. The interaction between respiratory viruses and pathogenic bacteria in the upper respiratory tract of asymptomatic aboriginal and non-aboriginal children / Moore H.C., Jacoby P., Taylor A. [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. - 2010. - Vol. 29, Iss. 6. - P. 540-545. - DOI 10.1097/inf.0b013e3181d067cb
167. Murphy, K. Immunobiology / Murphy K., Travers P., Walport M., Janeway C.A. - 5 th ed. - New York :[Garland Science](#), 2001.
168. Neto, J.L. Knowledge of graduated nursing students on breast feeding newborns with cleft lip and palate / Neto J.L., de Souza C.M., Katakura E.A. [et al.] // Rev Rene. - 2015. - Vol. 16, № 1. - P. 21-28.
169. Niedzielski, A. The formation of biofilm and bacteriology in otitis media with effusion in children: a prospective cross-sectional study / Niedzielski A., Chmielik L.P., Stankiewicz T. // Int. J. Environ. Res. Public Health. - 2021. - Vol. 18. - P. 3555.

170. [Nogan, S.](#) The treatment of otorrhea in children with cleft palate: An institutional review / [Nogan S.](#), [Phillips K.](#), [Grishkan J.](#) // [Ear Nose Throat J.](#) - 2017. - Vol. 96 (4-5). - P. 164-168.
171. Otruba, L. Impact of pharyngofixation in cleft palate repair surgery on the development of chronic adhesive otitis media / Otruba L., Schalek P., Hornackova Z. // *J Laryngol Otol.* - 2017. - Vol. 131(7). - P. 645-649. - DOI 10.1017/S0022215117000664.
172. Papaioannou, W. The microbiota on different oral surfaces in healthy children / W. Papaioannou, S. Gizani, A.D. Haffajee [et al.] // *Oral Microbiol. Immunol.* - 2009. - № 24. - P. 183-189.
173. [Pepeira, P.](#) Conductive impairment in newborn who failed the newborn hearing screening / [Pepeira P.](#), [Azevedo M.](#), [Testa J.](#) // [Braz. J. Otorhinolaryngol.](#) - 2010. - Vol. 76, № 3. - P. 347-354.
174. Politzer, A. Diagnose und therapie der ansammlung seroesser fluessigkeit in der trommelhoehle / Politzer A. // *Wien Med Wochenschr.* - 1967. - Vol. 17. - P. 224-247.
175. Rajion, Z.A. The nasopharynx in infants with cleft lip and palate / Z.A. Rajion, [Al-Khatib A.R.](#), [Netherway D.J.](#) [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* - 2012. - Vol. 76 (2). - P. 227-234. - URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.11.008>
176. Rivelli, R.A. Audiological alterations in cleft patients. / Rivelli RA, Casadio V, Bennun RD. // *J Craniofac Surg.* - 2018. - Vol. 29, Iss. 6. - P. 1486-1489.
177. Robb, P. Otitis media with effusion in children: current management / [Robb P.](#), [Williamson I.](#) // [Paediatrics and Child Health.](#) - 2012. - Vol. 22, Iss. 1. - P. 9-12.
178. Rosenfeld, R.M. American academy of pediatrics subcommittee on otitis media with effusion; American academy of family physicians; American academy of otolaryngology - head and neck surgery. Clinical practice guideline: otitis media with effusion / Rosenfeld R.M., Culpepper L., Doyle K.J. [et al.] // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* - 2004. - Vol. 130, Suppl. 5. - P. 95-118.
179. Rosenfeld, R.M. Clinical practice guideline: otitis media with effusion executive summary (update) / Rosenfeld R.M., Shin J.J., Schwartz S.R. [et al.] // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* - 2016. - Vol. 154, № 2. - P. 201-214.

180. Rosenfeld, R.M. Clinical practice guideline: tympanostomy tubes in children / Rosenfeld R.M., Schwartz S.R., Pynnonen M.A. [et al.] // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. - 2013. - Vol. 149, Suppl. 1. - P. 1-35.
181. Saafan, M.E. Role of adenoid biofilm in chronic otitis media with effusion in children / Saafan M.E., Ibrahim W.S., Tomoum M.O. // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. - 2013. - Vol. 270. - P. 2417-2425.
182. [Sade, J.](#) Shrapnell membrane and mastoid pneumatization / J. [Sade](#), C. [Fuchs](#), M. [Luntz](#) // [Arch Otolaryngol Head Neck Surg.](#) - 1997. - Vol. 123 (6). -P. 584-548. - DOI [10.1001/archotol.1997.01900060026004](https://doi.org/10.1001/archotol.1997.01900060026004)
183. Santajit, S. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens / Santajit S., Indrawattana N. // Biomed Res Int. - 2016:e2475067. - DOI 10.1155/2016/2475067.
184. [Sarmadi](#), S. Two-dimensional analysis of the size of nasopharynx and adenoids in non-syndromic unilateral cleft lip and palate patients using lateral cephalograms / [Sarmadi](#) S., [Chalipa](#) J., [Tanbakuchi](#) B. [et al.] // [J Dent \(Tehran\)](#). - 2018. - Vol. 15 (3). - P. 161-168. PMID:PM6079186 PMID:[30090116](#)
185. Saylam, G. Association of adenoid surface biofilm formation and chronic otitis media with effusion / Saylam G., Tatar E.C., Tatar I. [et al.] // Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. - 2010. - Vol. 136. - P. 550-555.
186. Scholz, C.F. Novel molecular method for identification of Streptococcus pneumoniae applicable to clinical microbiology and 16S rRNA sequence-based microbiome studies / Scholz C.F., Poulsen K., Kilian M. // J. Clin. Microbiol. - 2012. - Vol. 50, № 6. - P. 1968-1973. - DOI 10.1128/JCM.00365-12
187. Shaffer, A.D. The impact of timing of tympanostomy tube placement on sequelae in children with cleft palate / Shaffer A.D., Ford M.D., Choi S.S., & Jabbour N. // Cleft Palate Craniofac J. - 2019. - Vol. 56 (6). - P. 720-728. - DOI 10.1177/1055665618809228
188. Shaffer, A.D. The impact of tympanostomy tubes on speech and language development in children with cleft palate / Shaffer A.D., Ford M.D., Choi S.S., Jabbour N. // Otolaryngol Head Neck Surg. - 2017. - Vol. 157 (3). - P. 504-514.

189. [Sharma](#), R.K. Problems of middle ear and hearing in cleft children / [Sharma](#) R.K., [Nanda](#) V. // [Indian J Plast Surg.](#) - 2009. - Bn. 42 (Suppl. 1). - S. 144-148. - DOI [10.4103/0970-0358.57198](#)
190. Sibahara, Y. Histopathology of eustachian tube in cleft palate patients / Sibahara Y., Sando I. // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* - 1998. - Vol. 97. - P. 403-408. - URL: <https://doi.org/10.1177/000348948809700414>
191. Slack, R. Otorrhea in children with middle ear ventilating tubes: a comparison of different types of tubes / Slack R., Gardner J., Chatfield C. // *Clinical Otorhinolaryngology.* - 2013. - Vol. 12, № 5. - P. 357-360.
192. Smillie, I. Complications of ventilation tube insertion in children with and without cleft palate: a nested case-control comparison / Smillie I., Robertson S., Yule A. [et al.] // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* - 2014. - Vol. 140 (10). - P. 940-943. - DOI 10.1001/jamaoto.2014.1657.
193. Spilsbury, K. Cholesteatoma in cleft lip and palate: A population-based follow-up study of children after ventilation tubes / Spilsbury K., Ha J.F., Semmens J.B., & Lannigan F. // *Laryngoscope.* - 2013. - Vol. 123 (8). - P. 2024-2029. - DOI 10.1002/lary.23753. (Epub 2013 Jun 4).
194. Tawfik, S.A. Role of bacterial biofilm in development of [middle ear effusion](#) / Tawfik S.A., Ibrahim A.A., Talaat I.M. [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* - 2016. - № 273 (11). - P. 4003-4009. - DOI 10.1007/s00405-016-4094-2.
195. Tengroth, B. [Hearing thresholds and ventilation tube treatment in children with unilateral cleft lip and palate](#) / Tengroth B., Hederstierna C., Neovius E., Flynn T. // *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* - 2017. - Vol. 97. - P. 102-108. - DOI 10.1016/j.ijporl.2017.03.031. (Epub 2017 Mar 28).
196. Tos, M. [Cartilage tympanoplasty methods: proposal of a classification](#) / Tos M. // *Otolaryngol Head Neck Surg.* - 2008. - Vol. 139, № 6. - P. 747 - 758. doi: 10.1016/j.otohns.2008.09.021.
197. Tos, M. Spontaneous course of secretory otitis and changes of the eardrum / Tos M., Stangerup S., Holm-Jensen S., Sorensen C. H. // *Archives of otorhinolaryngology head and neck surgery.* - 1984. - Vol. 110, № 5. - P. 281-289.

198. Toth, Z. Construction of the new dental arch in the prosthetic rehabilitation of cleft lip and palate. Case report text / Toth Z., Kadar L., Kivovics P. // Fogorv. Sz. - 2006. - Vol. 99, № 3. - P. 109-113.
199. Umarova, M.M. X-ray planimetric research of mastoid process / Umarova M.M. // ISJ. Theoretical & Applied Science. - 2017. - Vol. 45, № 1. - P. 124-127. - DOI 10.15863/TAS.2017.01.45.24.
200. Ungkanont, K. Association between adenoid bacteriology and clinical characteristics of adenoid-related diseases in children / Ungkanont K., Jootakarn S. [et al.] // SAGE Open Medicine. - 2021. - Vol. 9. - P. 1-7.
201. [Ungkanont, K.](#) Surveillance of otitis media with effusion in thai children with cleft palate: cumulative incidence and outcome of the management / [Ungkanont K.](#), [Boonyabut P.](#), [Komoltri C.](#) [et al.] // [Cleft Palate Craniofac J.](#) 2018. - Vol. 55 (4). -P. 590-595. - DOI 10.1177/1055665617730361. (Epub 2017 Dec 14).
202. Urik, M. Pathogenesis of retraction pocket of the tympanic membrane - a narrative review / Urik M., Tedla M., Hurmk P. // Medicina. - 2021. - Vol. 57. - P. 425
203. Wang, D.E. Intranasal steroid use for otitis media with effusion: ongoing opportunities for quality improvement / Wang D.E., Lam D.J., Bellmunt A.M. [et al.] // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. - 2017. - Vol. 157, № 2. - P. 289-296.
204. [Wang, M.](#) Prevalence of orofacial clefts among live births in china: a systematic review and meta-analysis. / [Wang M.](#), [Yuan Y.](#), [Wang Z.](#) [et al.] // [Birth Defects Res.](#) - 2017. - Vol. 109, № 13. - P. 1011-1019.
205. Wang, M.C. The protective effect of adenoidectomy on pediatric tympanostomy tube re-insertions: a population-based birth cohort study / Wang M.C., Wang Y.P., Chu C.H. [et al.] // PLoS One. - 2014. - № 9. - P. 101-175.
206. [Wilhelm, T.](#) Sensorineural hearing loss after otitis media with effusion and subacute mastoiditis after viral infections of the upper respiratory tract: A comparative study of conservative and surgical treatment / [Wilhelm T.](#), [Stelzer T.](#), [Hagen R.](#) // [Ear Nose Throat J.](#) - 2016. - Vol. 95, № 9. - P. 18-27.

207. Wu, Z.H. [The Relationship between Otitis Media With Effusion and Gastroesophageal Reflux Disease: A Meta-analysis](#) / Wu Z.H., Tang Y., Niu X. et al. // Otol Neurotol. - 2021. - Vol. 42, № 3. - P. 245-253.
208. Xia, Y. [Association between the IRF6 rs2235371 polymorphism and the risk of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate in Chinese Han populations: A metaanalysis](#) / Xia Y., Hu B., Chen J. [et al.] // Arch Oral Biol. - 2017. - Vol. 84. - P. 161168. - DOI 10.1016/j.archoralbio.2017.09.032. (Epub 2017 Oct 2).
209. Xia, Z. The observational and analysis of the function and morphology of the ET in OME and chronic rhinosinusitis in children / Xia Z., Wang Z., Cui L. [et al.] // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. - 2014. - Vol. 28, № 13. - P. 929-931.
210. [Yang, Y.](#) Clinical characteristics in children with cleft palate associated with middle ear cholesteatoma / [Yang Y.](#), [Chen M.](#), [Hao J.S.](#) [et al.] // [Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.](#) - 2017. - Vol. 52 (5). - P. 377-380. - DOI 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.05.011.
211. Yazici, H. Nasal mucociliary clearance in adenoid hypertrophy and otitis media with effusion / Yazici H. // Current Allergy and Asthma Reports. - 2015. - Vol. 15. - P. 1-7.
212. [Yukako, Seo.](#) Optimal control of asthma improved eosinophilic otitis media / [Yukako Seo](#), [Manabu Nonaka](#), [Yukie Yamamura](#) [et al.] // [Asia Pac Allergy.](#) - 2018. - Vol. 8 (1):e5.- DOI [10.5415/apallergy](#). PMID: PMC5796965 (Published online 2018 Jan 24).
213. Yung, M. International otology outcome group and the international consensus on the categorization of tympanomastoid surgery / Yung M., James A., Merkus P. [et al.] // J Int Adv Otol. - 2018. - Vol. 14, № 2. - P. 216-226.
214. Zhang Y. Risk factors for chronic and recurrent otitis media-a meta-analysis / Zhang Y., Xu M., Zhang J. [et al.] // PLoS One. - 2014. - Vol. 9: e86397. - DOI 10.1371/journal.pone.0086397
215. Zhang, Z. Analysis of complications in primary cleft lips and palates surgery / Zhang Z., Fang S., Zhang Q. [et al.] // J Craniofac Surg. - 2014. - Vol. 25 (3). - P. 968971.

216. Zhu, Z. Analysis of related factors of recurrent otitis media with effusion in children / Zhu Z., Zheng G.X., Li Q.I. [et al.] // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. - 2017. - Vol. 31(15). - P. 1168-1173. - DOI 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.15.007